

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

В.А. Доровских, С.С. Целуйко, Н.В. Симонова, Р.А. Анохина

В МИРЕ АНТИОКСИДАНТОВ

*Учебное пособие
для самостоятельной работы студентов медицинских ВУЗов*



Благовещенск – 2012

УДК 678.048:615 (075.8)

Рецензенты:

Елисеева Е.В., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет, профессор, д.м.н.

Слободенюк Е.В., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет, профессор, д.б.н.

Авторы:

Доровских Владимир Анатольевич, зав. кафедрой фармакологии, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.

Целуйко Сергей Семенович, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, профессор, д.м.н.

Симонова Наталья Владимировна, ассистент кафедры фармакологии, к.м.н.

Анохина Раиса Афанасьевна, доцент кафедры фармакологии, к.м.н.

В мире антиоксидантов: Учебное пособие для самостоятельной работы студентов высших учебных заведений. / Доровских В.А., Целуйко С.С., Симонова Н.В., Анохина Р.А.; ГБОУ ВПО «Амурская ГМА». – Благовещенск, 2012. – 112 с.

Окислительный стресс, базируемый на активации процессов перекисного окисления липидов биомембран в условиях истощения резервов антиоксидантной системы теплокровного организма и формируемый при участии стрессовых факторов (гипотермия, повышенные дозы ультрафиолета, высокая физическая нагрузка и др.), а также факторов малой интенсивности (химические загрязнения окружающей среды, несбалансированное питание и др.), способствует накоплению в организме своеобразного «биохимического груза» в виде метаболических и структурно-функциональных изменений биомембран, что является патогенетическим звеном в развитии воспалительных, бронхолегочных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. В связи с этим назначение лекарственных препаратов, препятствующих накоплению продуктов перекисидации, и экспериментальный поиск новых лекарственных средств антиоксидантного действия является актуальным и необходимым. В настоящем учебном пособии отражены не только вопросы классификации антиоксидантов, но и проанализированы основные аспекты механизма действия основных представителей этой фармакологической группы, их фармакокинетика, побочные эффекты. Учебное пособие предназначено для самостоятельной внеаудиторной работы студентов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Биологические мембраны.....	9
Глава 2. Антиоксидантный статус теплокровного организма.....	12
2.1. Перекисное окисление липидов биомембран	12
2.2. Антиоксидантная система теплокровного организма	22
Глава 3. Лекарственные средства антиоксидантного действия.....	36
3.1. Природные антиоксиданты.....	47
3.2. Синтетические антиоксиданты.....	74
Заключение	98
Тестовые задания	99
Вопросы для самоконтроля	106
Литература.....	108

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АО – антиоксидант

АОС – антиоксидантная система

АФК – активные формы кислорода

БАВ – биологически активные вещества

Г-S-T – глутатион-S-трансфераза

ГП – глутатионпероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

КАТ – каталаза

НЖК – ненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ППОЛ – продукты перекисного окисления липидов

СОД – супероксиддисмутаза

СР – свободный радикал

СРО – свободнорадикальное окисление

ВВЕДЕНИЕ

Существование живых организмов на Земле (кроме небольшого числа бактерий – облигатных анаэробов) невозможно без кислорода, являющегося источником энергии, мощным окислителем и неотъемлемым компонентом метаболических процессов. Однако при включении кислорода в процессы жизнедеятельности организма образуются активные формы кислорода, инициирующие реакции перекисного окисления липидов, приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул.

К середине XX века химикам стало ясно, что целый ряд событий на молекулярном уровне, в том числе перекисное окисление углеводов и жиров, происходит таким образом, что на начальных этапах образуются активные частицы молекул – свободные радикалы (СР), имеющие свободные валентности, в результате чего обладающие высочайшей реакционной способностью. Свободные радикалы вступают в реакции, при которых вновь образуются те же или другие активные свободные радикалы, формируя последовательность регулярно повторяющихся превращений, получивших название цепной реакции. За разработку теории «разветвленных цепных реакций» с участием свободных радикалов ученые С. Хиншелвуд и Н.Н. Семенов в 1956 г. были удостоены Нобелевской премии по химии. В 1954 г. Б.Н. Тарусов и сотрудники руководимой им кафедры биофизики МГУ установили, что в тканях животных под действием ионизирующей радиации появляются токсичные продукты СР, а при окислении липидов - перекиси ненасыщенных жирных кислот (НЖК). В те же годы Н.М. Эмануэль выдвинул гипотезу о том, что СР могут играть определенную роль в онкогенезе и росте опухолей. Он вместе со своими сотрудниками первыми в СССР успешно применили ингибиторы СР-реакций в медицинской практике - в онкологии, травматологии и военной медицине.

Свободные радикалы постоянно образуются в организме человека в результате многочисленных окислительно-восстановительных процессов, направленных на поддержание нормального функционирования всех органов и

систем, однако в физиологических условиях их количество находится на низком (стационарном) уровне. Избыточное образование свободных радикалов и интенсивность ПОЛ в клетке определяется деятельностью систем, генерирующих свободные радикалы, с одной стороны, и ферментной и неферментной систем антиоксидантной защиты, связывающих активные формы кислорода, - с другой. Адекватность защиты обеспечивается согласованностью действия всех звеньев этой сложной цепи. В условиях напряжения и декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты организма избыточная активация реакций свободнорадикального окисления липидов с накоплением первичных и вторичных продуктов перекисидации способствует развитию окислительного (оксидативного) стресса, проявляющегося на молекулярном, клеточном и организменном уровне. На сегодняшний день доказано, что окислительный стресс лежит в основе патогенеза многих заболеваний (онкологические, ревматоидные, воспалительные, бронхо-легочные, сердечно-сосудистые и мн. др.) и преждевременного старения. Кроме того, к повышенному образованию свободных радикалов в организме приводят прием препаратов с прооксидантными свойствами, проведение ряда лечебных процедур (кислородотерапия, гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение, лазерная коррекция зрения, лучевая терапия), а также воздействие различных экологически неблагоприятных факторов окружающей среды.

Именно свободные радикалы – «поле деятельности» для широко исследуемой и перспективной на сегодняшний день фармакологической группы препаратов «Антиоксиданты». Антиоксиданты – вещества, способные связывать свободные радикалы и замедлять процессы перекисного окисления липидов биомембран. В последние годы антиоксиданты как природные, так и синтетические все шире входят в клиническую практику, причем работают они в самых разных областях медицины – хирургии, кардиологии, неврологии, психиатрии и др.. Кроме этого, постоянное расширение диапазона расстройств свободнорадикального происхождения, приводящего к деструкции клеток и

определяющего судьбу органа, ткани и всего организма в целом, требует разработки новых высокоэффективных антиоксидантов, специфически действующих на определенные звенья свободнорадикального окисления, и схем их рационального применения.

Цель учебного пособия: сформировать у студентов представление о функционировании системы ПОЛ/АОС в теплокровном организме и ознакомить с лекарственными средствами антиоксидантного действия.

Задачи:

- Ознакомить с химизмом реакций перекисного окисления липидов биомембран.
- Ознакомить с функционированием компонентов антиоксидантной системы теплокровного организма.
- Ознакомить с классификацией лекарственных средств антиоксидантного действия.
- Ознакомить с механизмом действия основных представителей фармакологической группы антиоксидантов, их фармакокинетикой, побочными эффектами и т.д..

Рекомендуемые формы самостоятельной работы студентов:

1. Познакомиться с теоретическим материалом.
2. Проверить усвоенный материал по тестам и вопросам.
3. Написать реферат по УИРС по перечисленным темам:
 - Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии.
 - Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и системы органов дыхания.
 - Процессы пероксидации и онкопатология.
 - Экологические факторы и система ПОЛ/АОС теплокровного организма.

- Влияние радиации на интенсивность свободнорадикального окисления липидов.
- Антиоксидантный статус организма.
- Биоантиоксиданты. Роль в лечебном эффекте.
- Синтетические антиоксиданты: вчера, сегодня, завтра...
- Лекарственные растения антиоксидантного действия.
- Принципы рационального применения антиоксидантов.

Глава 1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Биологические мембраны, включающие в себя мембраны клеточной стенки, ядер, митохондрий, лизосом и мембраны эндоплазматического ретикулума, представляют собой липопротеидные образования, которым принадлежит исключительно важная роль в процессах жизнедеятельности клетки. Основу строения мембраны составляет двойной молекулярный слой липидов (рис. 1), выполняющий две основные функции - барьерную и матричную: мембраны отделяют содержимое клеток и внутриклеточных органелл от окружающей среды, с барьерной функцией мембран также связаны метаболическая специализация отдельных клеточных органелл и возникновение на мембранах ионных градиентов, представляющих одну из конвертируемых форм энергии (Skulachev V.P., 1992).

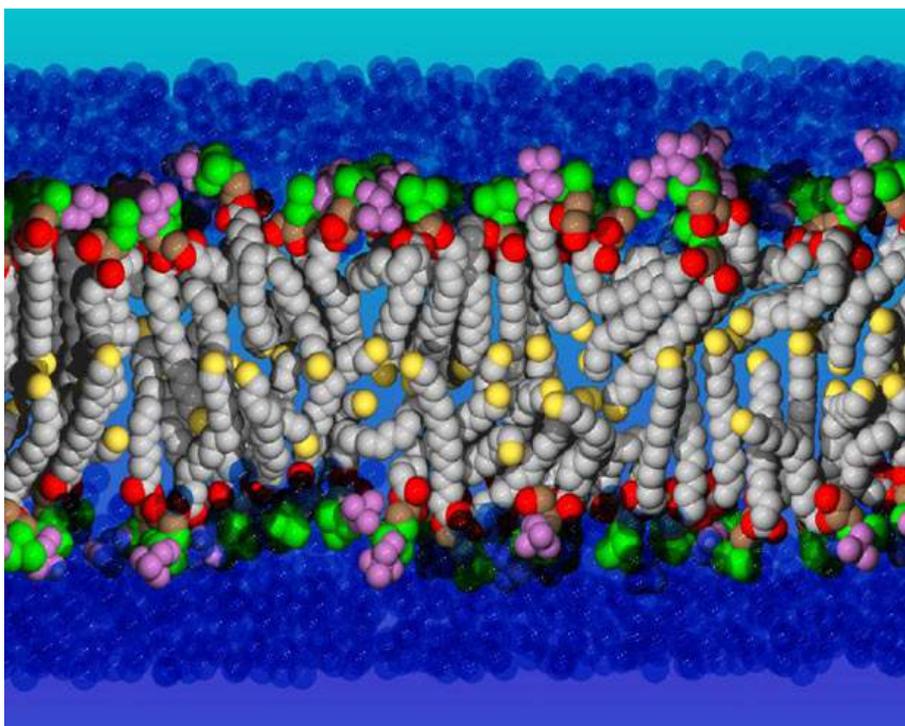


Рис. 1. Двойной фосфолипидный слой биологической мембраны

Химическая природа липидов, входящих в состав мембран, различна. Это и фосфолипиды, и гликолипиды, и стероиды, и нейтральные жиры. Но основную массу (55 – 57 %) мембранных липидов составляют фосфолипиды. Молекулы липидов имеют характерную общую особенность – они состоят из двух частей, одна из которых несет электрический заряд и является полярной (так называемая

головка). Для мембранных липидов наиболее характерно наличие в составе головок производных сахаров (гликолипиды) и фосфорной кислоты (фосфолипиды). Эта часть липидной молекулы гидрофильная, т.е. имеет сродство к воде и смачивается ею. Другая, неполярная часть молекулы, не несущая заряда, - так называемый хвост, или ножка, - состоит из двух алифатических цепей жирных кислот или стероидного скелета. Она гидрофобная (липофильная) и обращена в сторону воздуха, в то время как гидрофильная часть погружена в водную фазу. Благодаря этому свойству биполярных соединений липиды легко взаимодействуют как с полярными, так и с неполярными участками соседних молекул, что создает возможность образования упорядоченных мембранных структур на границе любой среды.

Важным липидным компонентом мембран является холестерин, который участвует в «упаковке» и обеспечении необходимой подвижности липидных цепей биомембран. Геометрические особенности молекулы холестерина, в частности жесткость ее кольцевых цепей, позволяют холестерину играть роль регулятора надлежащего агрегатного состояния двухслойной липидной части мембран. В зависимости от типа мембраны холестерин обладает двояким эффектом: он может как уплотнять их, так и разжижать, тем самым делая мембраны более или менее подвижными. Кроме того, молекулы холестерина, по-видимому, выполняют роль мембранного амортизатора – они способствуют локализации и затуханию случайных механических нарушений упорядоченности липидных цепей в мембранах (Абрамова Ж.И., 1985). Дальнейшая организация липидных мембран определяется структурой и свойствами белковых молекул, расположенных на поверхности и внутри мембраны. Внешние (периферические) белки и белковые комплексы электростатически фиксируются на полярной поверхности липидного слоя и способны переходить в цитозоль под действием различных побудительных клеточных механизмов, а внутренние (интегральные) или свободно плавают в липидном бислое (причем большая часть молекулы может быть погружена в мембрану, а меньшая – в окружающую водную среду),

или же пронизывают мембрану насквозь. Белки природных мембран, как правило, плохо растворимы в воде и способны объединяться в комплексы с липидами. Встроенные в фосфолипидную матрицу биомембран молекулы белков выполняют роль ферментов, переносчиков, каналов и рецепторов. Третий компонент биомембран – углеводы, которые в совокупности с молекулами липидов образуют гликолипиды, а с молекулами белков – гликопротеиды. Их углеводные цепи построены из 9 типов простейших сахаров, в том числе глюкозы, галактозы, ксилозы. При этом если каждая молекула гликолипида имеет одну углеводную цепь, то у гликопротеидов их может быть несколько. В свою очередь те и другие в составе мембран за счет своих углеводных (сахарных) остатков образуют так называемый гликокаликс – наружное полисахаридное покрытие клеточной поверхности, которое в значительной степени определяет способность клеток принимать химические сигналы и реализовать межклеточные взаимодействия. Кроме того, гликолипиды и гликопротеиды участвуют в формировании иммунитета, взаимном распознавании клеток и выполняют ряд других функций. Таким образом, природа сделала мембраны носителями жизненно важных биомолекул, выполняющих определенную биологическую роль: на мембранах осуществляются процессы рецепции сигналов окружающей среды (гормоны, медиаторы, другие БАВ, антитела, лекарства) (Bergelson L.D., 1992); через мембраны происходит активный и пассивный транспорт веществ и ионов, в котором задействованы встроенные в липидный бислой мембран переносчики и каналы (Бородин Е.А., 1992); в плазматической мембране клетки и мембранах клеточных органелл локализованы важнейшие ферментные системы (Edmunds L.N., 1994; Levenson R., 1994; Lingrel J.B., 1994). Поэтому повреждение структуры биомембран, нарушение их функций приводят к тяжелым нарушениям жизнедеятельности клеток, которые, в свою очередь, сопровождаются развитием патологических состояний на уровне целого организма (Halliwell V., 1993). Наиболее тяжелые последствия вызывает повреждение липидного слоя мембран (Адо А.Д., Новицкий В.В., 1994).

Глава 2. АНТИОКИСДАНТНЫЙ СТАТУС ТЕПЛОКРОВНОГО ОРГАНИЗМА

2.1. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ БИОМЕМБРАН

Ю.А. Владимиров (1989) выделяет 4 основных молекулярных механизма нарушения барьерной функции мембран:

1. Активация ПОЛ;
2. Действие эндогенных фосфолипаз;
3. Механическое (осмотическое) растяжение мембран;
4. Адсорбция на липидном слое чужеродных белков (полиэлектролитов).

Все эти процессы возникают при различных патологических состояниях, нередко сопутствуют друг другу, приводят к увеличению проницаемости мембран, имеющему следствием развитие дефицита макроэргов и постепенное исчезновение градиентов ионов. В конечном итоге происходит фрагментация мембран и гибель клеток (синдром цитолиза).

Из перечисленных механизмов повреждения мембран наиболее подробно выяснена роль активации ПОЛ (Cheeseman K.H., 1993; Halliwell B., Chirico S., 1993).

Процесс свободнорадикального окисления липидов, рассматриваемый прежде как патологический, приобрел иную значимость в свете современных данных. Стационарный уровень ПОЛ характерен для метаболизма всех нормальных тканей, являясь, в частности, одним из инструментов быстрой модификации свойств биологических мембран и мембранозависимых процессов (Бурлакова Е.Б., 1991). Свободный радикал – это молекула, атом или группа атомов, имеющих неспаренный электрон на внешней атомной орбитали, что наделяет радикал высокой способностью к окислению, и прежде всего, липидов клеточных и субклеточных мембран, запуская каскад реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ). В результате повышается проницаемость клеточных мембран, активируются протеолитические и липолитические ферменты, что усугубляет нарушения функции клетки и вызывает её гибель. По выражению

ученого А. Комфорта, «свободный радикал – это высокоактивный химический агент, готовый соединиться с чем и кем угодно».



Рис. 2. Свободный радикал

Свободные радикалы постоянно образуются в организме человека в результате многочисленных окислительно-восстановительных процессов, направленных на поддержание нормального функционирования всех органов и систем. Однако в физиологических условиях количество активных форм кислорода находится на низком (стационарном) уровне. К **активным формам кислорода** относят супероксидные радикалы (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные (свободные) радикалы (OH^\bullet , HO_2^\bullet), синглетные формы кислорода (1O_2).

Содержание и некоторые характеристики оксидантов в клетке

Название	Символ	Содержание в клетке (в норме), М	Полупериод жизни, с (при 37 ⁰ С)	Реакционная способность
Молекулярный кислород (в триплетном состоянии)	² ΣgO ₂	[10 ⁻⁶]	>10 ²	Слабый окислитель, высокая способность к диффузии
Активные формы кислорода – АФК				
Супероксид-анион-радикал	O ₂ [•]	[10 ⁻¹¹]	10 ⁻⁶	Восстановитель (плохой окислитель)
Пергидрокси-радикал	HO ₂ [•]	[10 ⁻¹¹]	10 ⁻⁸	Окислитель, способен растворяться в липидах
Синглетный кислород	¹ O ₂	[10 ⁻¹¹]	10 ⁻⁶	Сильный окислитель
Перекись водорода	H ₂ O ₂	[10 ⁻⁸]	10 – 10 ²	Выраженный окислитель. Способность к диффузии и оксидазной модификации
Гидроксид-радикал	OH [•]	<[10 ⁻¹¹]	10 ⁻⁹	Очень сильный окислитель. Высокая оксидазная активность. Диффундирует на очень короткие расстояния
Оксиды азота				
Монооксид азота-радикал	NO [•]	[10 ⁻⁶]	0,1 – 6,4	Очень сильный окислитель. Высокая способность к диффузии и оксидазной модификации
Пероксинитрит	ONO ₂ ⁻	<[10 ⁻⁶]	1 – 2	Очень сильный окислитель. Высокая способность к диффузии и оксидазной модификации
Продукты перекисного окисления липидов – ППОЛ				
I. Алкоксил-радикал (липидный)	LO [•]	[10 ⁻⁶]	10 ⁻⁶	Окислитель, первичное инициирование цепной реакции ПОЛ
II. Пероксил-радикал (липидный)	LO ₂ [•]	[10 ⁻⁶]	10 ⁻²	Умеренный окислитель, инициирование цепной реакции ПОЛ
III. Липидные радиотоксины (ЛРТ) – продукты ПОЛ	LOOH R-LO ₂ R-LO	[10 ⁻⁶]	10 ⁻² – 1	Выраженные окислители, высокая способность к диффузии и оксидазной модификации

Избыточное образование свободных радикалов и интенсивность ПОЛ в клетке определяется деятельностью систем, генерирующих свободные радикалы, с одной стороны, и ферментной и неферментной систем антиоксидантной защиты, связывающих активные формы кислорода, - с другой. Адекватность защиты обеспечивается согласованностью действия всех звеньев этой сложной цепи. Принимая во внимание функциональную значимость ПОЛ для нормального метаболизма, совокупность пусковых и защитных систем можно рассматривать как регуляторный механизм. В работах Е. Б. Бурлаковой (1991) представлена классификация систем регуляции ПОЛ, подразделенных на 4 группы. Системой I обеспечивается поддержание строго определенной структурной организации липидов и тем самым регламентируются скорости инициации, продолжения и обрыва цепи. Система II включает ферменты, ответственные за образование и превращение активных форм кислорода, и ферменты, участвующие в разложении перекисей без образования из них свободных радикалов. Система III — это регуляция обмена фосфолипидов мембран, которая влияет на скорость окисления путем изменения состава жирных ненасыщенных кислот фосфолипидов, отношение липид/белок, фосфолипиды/холестерин и т. д. В систему IV объединены низкомолекулярные вещества, выполняющие роль ингибиторов, инициаторов, катализаторов, тушителей, синергистов и т. п., и влияющие на стадию развития и обрыва цепи. Действие этих систем взаимосвязано, и ни одной из них нельзя приписывать главенствующую роль: каждая из них работает в строго очерченных границах, в разных случаях преобладающие и лимитирующие стадии могут меняться. Сбой в согласованности работы этих систем может привести к патологическому возрастанию интенсивности процессов ПОЛ, результатом чего является накопление гидроперекисей в липидном микроокружении интегральных белков мембран. При этом ограничивается конформационная подвижность полипептидной цепи, ингибируется активность ферментов, рецепторов, каналобразующих белков (Ф.З.Меерсон и др., 1988). Накапливающиеся в

результате ПОЛ окисленные фосфолипиды образуют упорядоченные группы, так называемые перекисные кластеры. В результате латеральной диффузии окисленных фосфолипидов вдоль мембраны образуются объединения – ассоциаты этих фосфолипидов друг с другом и с молекулой воды. Дальнейшее увеличение количества продуктов ПОЛ и кластеров может стать основой фрагментации и разрушения мембран сарколеммы и саркоплазматического ретикулума. Продукты распада гидроперекиси фосфолипидов (диальдегиды) взаимодействуют со свободными аминокетильными группами мембранных белков, образуя межмолекулярные сшивки и инактивируя эти белки. Кроме этого, повреждающий эффект ПОЛ состоит в окислении сульфгидрильных групп, нередко локализованных в активных центрах ферментов с увеличением проницаемости мембран.

Избыточная активация реакций свободнорадикального окисления на фоне накопления продуктов перекисной окисления в условиях напряжения и декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты организма способствует развитию окислительного (оксидативного) стресса, проявляющегося на молекулярном, клеточном и организменном уровне. На сегодняшний день доказано, что окислительный стресс лежит в основе патогенеза многих заболеваний (онкологические заболевания; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы; эмфизема, астма, хронический бронхит; атеросклероз; гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда; ишемические поражения почек и головного мозга; сахарный диабет и диабетическая ангиопатия; поражения глаз; хронические заболевания печени; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; термические поражения; шок различного генеза; различные интоксикации и мн. др.) и преждевременного старения. Кроме того, к повышенному образованию свободных радикалов в организме приводят прием препаратов с прооксидантными свойствами, проведение ряда лечебных процедур (кислородотерапия, гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение, лазерная коррекция зрения, лучевая

терапия), а также воздействие различных экологически неблагоприятных факторов окружающей среды.

Факторы, способствующие активации перекисного окисления липидов (прооксидантные факторы):

- Ионизирующее излучение;
- Ультрафиолетовая радиация;
- Гипо- и гипертермия;
- Химическое загрязнение окружающей среды;
- Курение;
- Высокая физическая нагрузка;
- Прием лекарств прооксидантного действия (препараты железа, ртути, свинца, рубомицин, тетрациклины, примахин и др.);
- Несбалансированное питание и т.д.

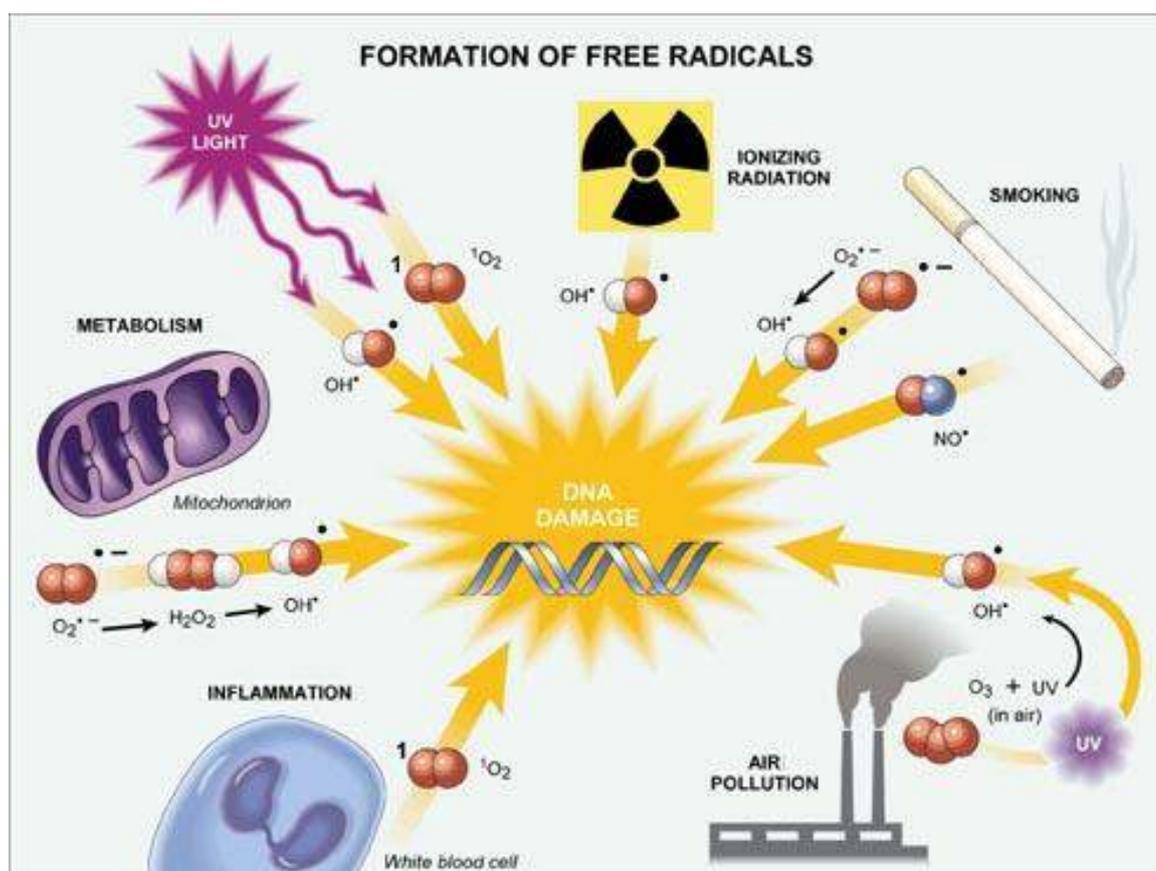
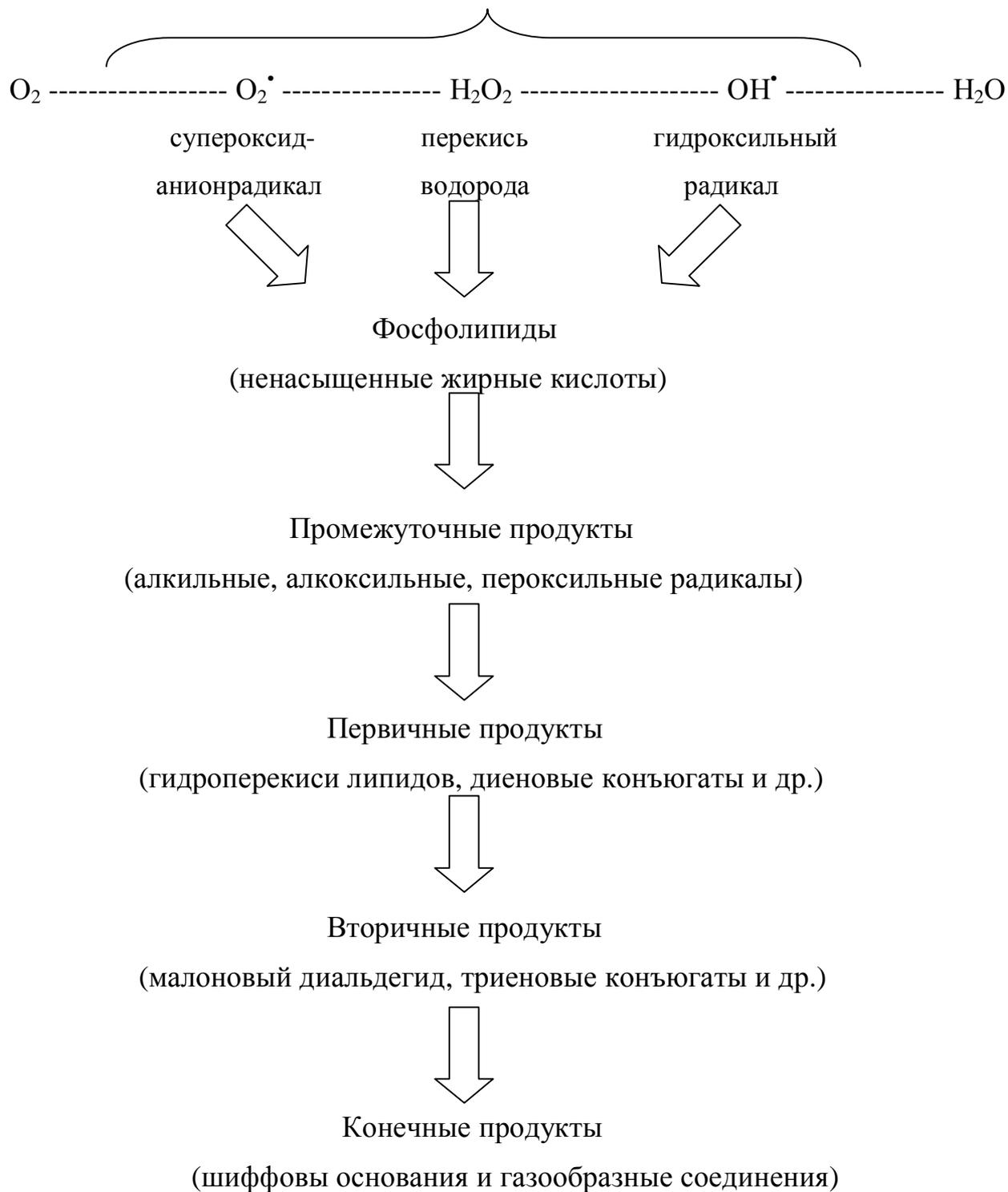


Рис. 3. Прооксидантные факторы

Схема 1.

**Последовательность реакций свободнорадикального окисления
Свободнорадикальные формы кислорода**



Начальным этапом развития окислительного стресса является избыточное образование высокоактивных свободнорадикальных форм кислорода. Причинами этого могут быть, во-первых, нарушение функций митохондрий с прекращением образования молекул воды (конечного продукта кислородного метаболизма) и накоплением промежуточных свободнорадикальных форм кислорода, во-вторых, подавление эндогенных антиоксидантных систем, нейтрализующих свободные радикалы. Образовавшиеся свободнорадикальные формы кислорода подвергают перекисной модификации фосфолипиды, а точнее, ненасыщенные жирные кислоты, входящие в их состав и высвобождающиеся при распаде фосфолипидов. В ходе этого окисления образуются свободнорадикальные формы указанных кислот с повреждающими свойствами и токсичные продукты окисления, способствующие деструкции клеточных структур вплоть до гибели клеток. Последовательность реакций свободнорадикального окисления представлена на схеме 1 (Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В., 2005).

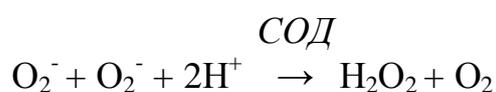
Согласно теории перекисного окисления, сформулированной в 1897 г. А. Бахом и Р. Энглером, процесс образования перекисей липидов имеет цепной, свободнорадикальный механизм и начинается с появления в системе активных форм кислорода, в частности супероксидного анион-радикала.

Супероксидный анион-радикал (O_2^-) представляет собой первичный интермедиат ионно-радикального окисления, является промежуточным продуктом окислительно-восстановительных процессов и обладает высокой реакционной способностью. В тканях организма супероксидный анион-радикал генерируется: при неферментативном спонтанном самоокислении ряда химических соединений, особенно при наличии в их составе металлов переменной валентности; как основной или побочный продукт при ферментативных окислительно-восстановительных реакциях, протекающих в присутствии O_2 : при так называемом «дыхательном взрыве» в процессе фагоцитоза в результате окисления НАДФН молекулярным кислородом.

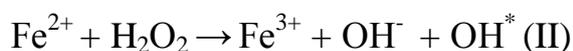
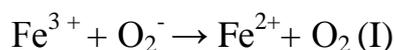


Токсическое действие O_2 наблюдается при усилении процессов, связанных с его генерацией или при нарушении действия антиоксидантной защиты. Супероксидный анион-радикал может вызвать необратимое ингибирование ряда ферментов за счет окисления триптофана, сульфгидрильных групп; выступая в качестве ингибиторов глутатионпероксидазы, каталазы, ряда мембраносвязанных ферментов, он более эффективен, чем другие реакционно-способные метаболиты O_2 .

В результате реакции дисмутации радикалов супероксида образуется перекись водорода:



В присутствие ионов железа супероксидный радикал и перекись водорода вступают в двухстадийную реакцию Хабера-Вейса с образованием гидроксильных радикалов, которые являются непосредственными радикалами - «убийцами».

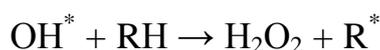


(реакция Фентона)

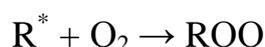


(реакция Хабера - Вейса)

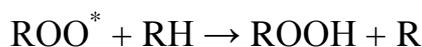
Одним из основных субстратов свободнорадикальных реакций являются насыщенные жирные кислоты, широко представленные в составе липидов мембран. В ходе первой, иницирующей ПОЛ, реакции образуется перекись водорода и радикал жирной кислоты (*реакция иницирования цепи*):



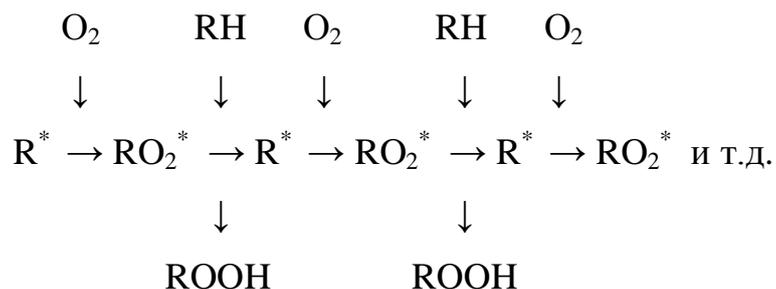
Радикал R^* может реагировать с кислородом, образуя перекисный радикал:



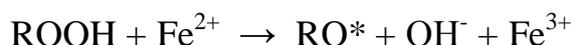
Перекисный радикал, в свою очередь, может вступать в реакцию со следующей молекулой жирной кислоты, что приводит к появлению молекулы гидроперекиси и нового радикала жирной кислоты (*реакция продолжения цепи*):



Чередование двух последних реакций лежит в основе цепного характера окисления:



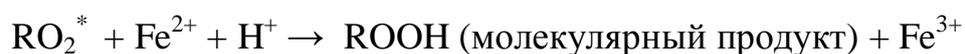
В присутствии металлов переменной валентности гидроперекиси распадаются с образованием новых радикалов:



Образовавшиеся новые радикалы инициируют появление новых цепей окисления (*реакция разветвления цепей*) и процесс окисления приобретает самоускоряющийся «взрывной» характер.

Если бы свободные радикалы всегда реагировали только с новыми молекулами органического вещества, то один-единственный радикал рано или поздно превратил бы в перекиси все молекулы вещества. Однако в действительности этого не происходит, и процесс окисления рано или поздно останавливается. Этому способствуют так называемые *реакции обрыва цепи*, в ходе которых радикалы реагируют друг с другом, с ионами металлов переменной валентности или с антиоксидантами, к числу которых относятся токоферол, женские половые гормоны, тироксин и другие фенольные соединения, с образованием кинетически инертных молекул.





Между моментами появления и исчезновения свободного радикала происходит несколько последовательных циклов реакций с участием радикалов R^* и RO_2^* , в результате чего на каждый появившийся в системе радикал образуется несколько молекул гидроперекисей. Это число характеризует длину цепи, которая ограничивается реакцией обрыва и сокращается в присутствии антиоксидантов, чем и объясняется их действие в качестве ингибиторов свободнорадикальных процессов.

Реакция свободнорадикального окисления липидов в клетке находится под контролем различных регуляторных систем. Многостадийность процесса ПОЛ позволяет осуществлять его регуляцию в клетке и при определенных условиях ограничения на различных этапах, причем эта задача реализуется различными системами как ферментной, так и неферментной природы.

2.2. АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ТЕПЛОКРОВНОГО ОРГАНИЗМА

Антиоксидантная система организма представлена ферментными антиоксидантами, макромолекулярными неферментативными компонентами и низкомолекулярными соединениями.

Ферментные антиоксиданты катализируют реакции, в которых активные формы кислорода и некоторые другие окислители восстанавливаются до стабильных и нетоксичных продуктов. Липидные антиоксиданты играют главную роль в защите основных структурных компонентов биологических мембран, таких как фосфолипиды или погруженные в липидный слой белки. Водорастворимые антиоксиданты (тиоловые соединения, аскорбиновая кислота и др.) проявляют свое антиоксидантное действие преимущественно в водной среде: в цитоплазме клетки или плазме крови.

Антиоксидантная система организма:

1.	Ферментные антиоксиданты	Супероксиддисмутаза Каталаза Глутатионпероксидаза Глутатионредуктаза Глутатионтрансфераза Восстановленный глутатион	
2.	Макромолекулярные ферментативные компоненты	Белок-переносчик железа трансферрин Белки сыворотки, способные связывать ионы железа – церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин	
3.	Низкомолекулярные компоненты	Жирорастворимые соединения	Стероидные гормоны Витамин Е Витамин А Витамин К Флавоноиды (полифенолы) Убихинон
		Водорастворимые соединения	Низкомолекулярные SH-соединения Витамин С Витамин В ₆ Витамин РР Биогенные амины Серосодержащие соединения

Ферментные антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия, направленной против определенных форм активизированных кислородных метаболитов, специфичностью клеточной локализации, а также использования в качестве катализаторов металлов, к которым относятся Cu, Zn, Mn, Fe, Se (Москалев Ю.И., 1985; Кулинский В.И., 1990; Мжельская Т.И., 2000; Strange R., 1988; Stadtman E.R., 1991).

В нормальных условиях у человека содержание ферментных антиоксидантов постоянно и мало зависит от пола, возраста, массы тела и других параметров (Guemori L., 1991). В то же время ряд патологических состояний

сопровождается изменением их концентрации и активности в клетках (Харабаджахан Э.А., 1998; Черданцев Д.А., 2002; Sun Y., 1990; Оно М., 1991).

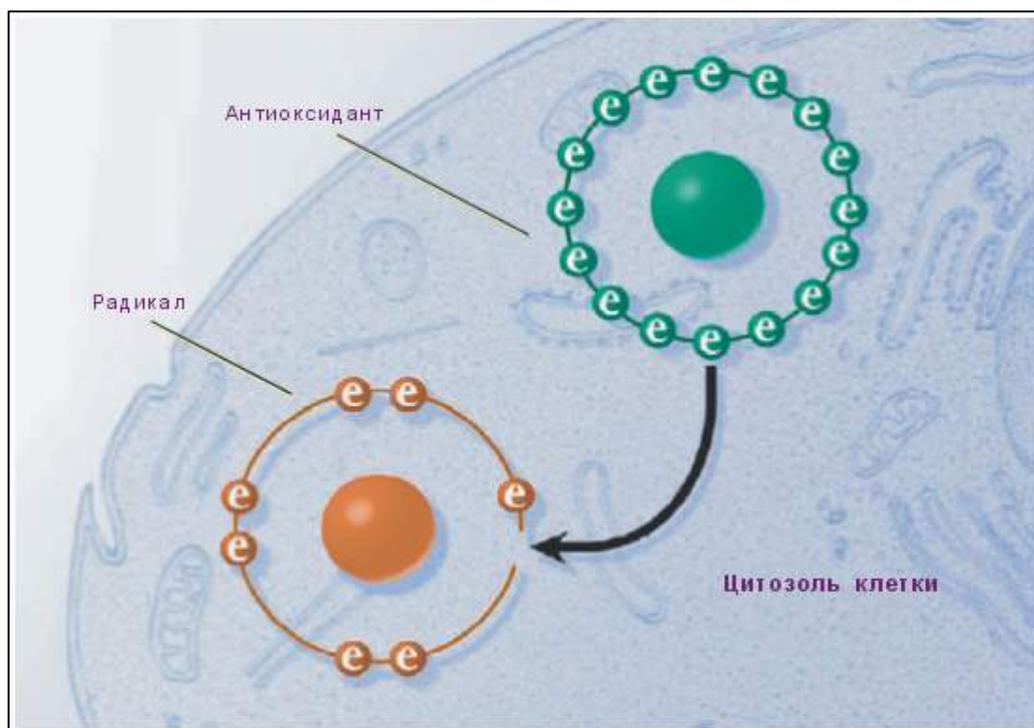
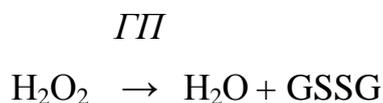
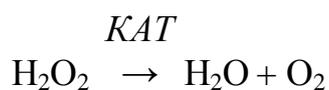
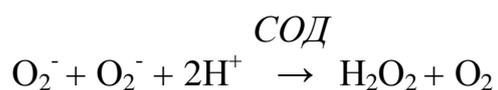


Рис. 4. Механизм действия антиоксидантов

Фермент **супероксиддисмутаза** (СОД) снижает концентрацию супероксидных радикалов, подавляя тем самым реакцию (I). СОД является основным ферментом специфической антиоксидантной защиты в организме. В клетках СОД представлена двумя фракциями: медь и цинк-содержащая СОД и марганец-содержащая СОД. Первая локализуется в цитозоле и в межмембранном пространстве митохондрий, вторая обнаруживается в матриксе митохондрии. Два других фермента - **каталаза** (КАТ) и **глутатионпероксидаза** (ГП) - метаболизируют перекись водорода, подавляя тем самым реакцию (II).



Скорость последней реакции зависит от концентрации в среде тиоловых соединений, и в первую очередь восстановленного глутатиона (GSH), поэтому можно ожидать, что снижение уровня тиолов приведет к активации образования кислородных радикалов (O_2 и OH).

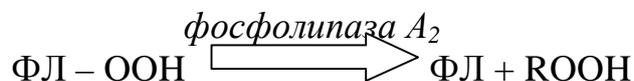
Каталаза – это железосодержащий протопорфирин, обладающий двойной функцией: каталазной и пероксидазной, что принципиально отличает ее от других ферментов.

Фермент **глутатионпероксидаза**, локализованный в цитозоле и матриксе митохондрий, катализирует реакции разложения перекисей более широкого спектра, чем каталаза, и в отличие от последнего фермента, обладает в 1000 раз большим сродством к перекиси водорода, поэтому глутатионпероксидазу рассматривают в качестве антиоксидантного фермента, имеющего первоочередное значение в защите клетки от постоянно образуемой перекиси водорода. Помимо H_2O_2 , она способна восстанавливать гидроперекиси жирных кислот, а так же перекиси белкового и нуклеинового происхождения в реакции окисления-восстановления глутатиона. Активность глутатионпероксидазы зависит от концентрации доноров водорода - тиоловых соединений и, в первую очередь, восстановленного глутатиона в клетке.

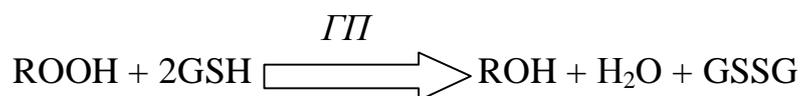
Наконец, как в плазме крови, так и внутри клетки концентрация свободного двухвалентного железа сведена к минимуму за счет окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} (без образования радикалов), которое осуществляется в плазме крови **церулоплазмином**, а в клетках - **ферритином**.

Таким образом, клеточные системы защиты от неферментативного ПОЛ включают в себя подавление образования OH - радикалов, ограничение скорости процесса пероксидации за счет обрыва цепей ингибиторами, ингибирование реакции разветвления цепей путем связывания, окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} , ингибирование реакции разветвления цепей за счет удаления липидных гидроперекисей.

Удаление гидроперекисей LOOH осуществляется в два этапа. На первом этапе происходит отщепление фосфолипазой A₂ свободной жирной кислоты, содержащей гидроперекисную группу (ROOH), от фосфолипидной молекулы (ФЛ).

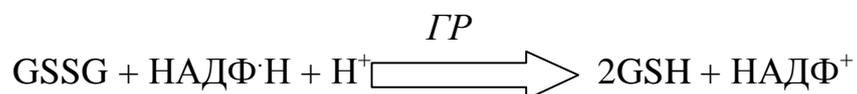


На втором этапе наблюдается восстановление гидроперекиси до спирта восстановленным глутатионом, катализируемое глутатионпероксидазой (ГП).



Активность ГП прогрессивно возрастает в зависимости от количества возникающих липопероксидов. При этом накапливается окисленный глутатион, смешанные дисульфиды глутатиона и белков, снижается уровень НАДФ·Н, а затем и восстановленного глутатиона (GSH).

Глутатионредуктаза (ГР) катализирует восстановление окисленного глутатиона, используя в качестве восстановительного эквивалента НАДФ·Н:



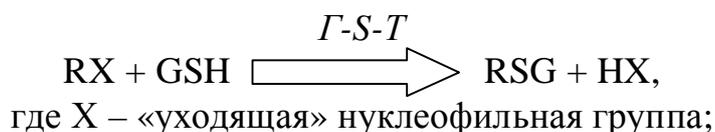
Окисление глутатиона в глутатионпероксидазной реакции, сопряженное с его восстановлением глутатионредуктазой, является определяющим фактором, поддерживающим восстановительный потенциал глутатиона.

Антиоксидантная активность **восстановленного глутатиона** (GSH) тесно связана с работой защитных ферментов системы глутатиона. В условиях активации перекисного окисления GSH снижается, а окисленного глутатиона – возрастает.

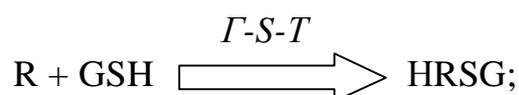
Глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) – семейство мультифункциональных белков, использующих GSH для конъюгации с гидрофобными веществами, их

восстановления или изомеризации. Биологическая роль Г-S-T в организме заключается:

- в биотрансформации ксенобиотиков:



- в обезвреживании токсических продуктов ПОЛ (например, эпоксидов холестерина):



- в восстановлении гидроперекисей липидов:



Значение функционирования ферментативной антиоксидантной системы высоко, так как повышение ее активности связано с повышением содержания липоперекисей, что и позволяет судить о течении процессов перекисного окисления в организме и уровне реагирования на продукты ПОЛ (Степура И.И., 1995; Vladimirov Yu.A., 1990).

Важную роль в антиоксидантной защите организма играют легко окисляющиеся пептиды, в состав которых входят **SH-содержащие аминокислоты: цистеин, цистин, метионин** (Меньщикова Е. Б., 1993). Особое место среди этих соединений занимает GSH-трипептид, образованный аминокислотами цистеином, глутаминовой кислотой и глицином. В организме они присутствуют как в окисленной (около 3% от общего количества), так и в восстановленной форме (Кириллов О.И., 1977; Кулинский В.И., 1990). Основной антиоксидантный эффект GSH-трипептида реализуется посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов, вместе с тем он, как и другие SH-содержащие белки, является ингибитором активированных кислородных метаболитов и стабилизатором мембран. SH-содержащим соединениям

принадлежит ведущая роль в защите клеток от перекисных радикалов. Ранее показано, что SH-содержащие соединения подвергаются окислению в первую очередь, что предохраняет от окисления другие функциональные группы (Arnhold J., 1991). На SH-содержащие белки приходится около 50% ингибирования радикалов и процессов ПОЛ в сыворотке крови (Wayner D.D.M., 1987). Вместе с тем, в условиях окислительного стресса, окисления SH-групп приводит к опасному для организма угнетению функции серосодержащих ферментов (коферментов) – таких как липоевая кислота, коэнзим А, глутатион, при этом последний частично возникает в форме цитотоксичных радикалов CS и GSO₄* (Tamba M., 1999); нарушается работа тиоловых металлопротеинов, включая цитохром P-450, и ряда гормональных рецепторов и факторов транскрипции (Strange R., 1988; Chernyak G.J., 1991).

Тиоловые соединения – важные компоненты поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках и тканях. При различных стрессовых воздействиях и патологических состояниях наблюдается обратимая окислительная модификация SH-групп, приводящая к увеличению количества дисульфидных групп, что является неспецифической реакцией организма на экстремальное воздействие (Могильский М.П., 2001). Поэтому соотношение восстановленных и окисленных SH-групп служит важным критерием неспецифической резистентности организма (Арчаков А.И., 1989) и определяет состояние важнейших путей обмена веществ – углеводного, белкового, липидного (Вельтищев Ю.В., 1987). SH-группы принимают участие в механизмах гормональной регуляции метаболических процессов (Зборовская И. А., 1995), они необходимы для активации и транспортировки аминокислот (Scornik O., 1987).

Таким образом, тиолсодержащие белки выполняют в клетках функции антиоксидантов благодаря тому, что SH-группы легко окисляются с образованием дисульфидной группировки и вновь регенерируют при ее восстановительном расщеплении (Барабой В.А., 1991; Сорокина И.В., 1997).

В организме могут протекать радикальные окислительные процессы, в ингибировании которых важную роль играют антиоксидантные перехватчики органических радикалов (Меньщикова Е.Б., 1993). Такими эффективными перехватчиками радикалов являются *фенольные антиоксиданты* (Рогинский В.А., 1988; Евстегнеева Р. Н., 1998). Главным действующим началом, обеспечивающим фенольным антиоксидантам способность тормозить радикальные процессы окисления, является гидроксильная группа, присоединенная к ароматическому ядру (Сорокина И.В., 1997). В настоящее время выделено несколько тысяч фенольных соединений, среди которых выраженным антиоксидантным эффектом обладают витамины Е и К, убихиноны, триптофан, а также большинство растительных – каротиноиды, флавоноиды, фенокарбокислоты (Воскресенский О.Н., 1982; Евстегнеева Р.Н., 1998; Байкова В.Н., 1999; Toda S., 1991) и животных пигментов (Арчаков А.И., 1989; Beyer R.E., 1992).

Следует отметить, что многие из фенольных антиоксидантов входят в группу так называемых облигатных пищевых антиоксидантов, то есть соединений, потребность организма в которых удовлетворяется поступлением с пищей (Спиричев В.Б., 1989). Дефицит в питании жирорастворимых витаминов Е и К приводит к развитию свободнорадикальной патологии с характерными клиническими проявлениями (Байкова В.Н., 1999).

В антирадикальной защите липопротеидов сыворотки крови и мембран важная роль принадлежит жирорастворимому *α -токоферолу*, который ингибирует 60% радикалов (Cross A.R., 1991), является главным антиоксидантом и эффективно ингибирует O^{2-} , OH^{\bullet} , перекисные и алкоксильные радикалы; α -токоферол участвует в восстановлении ионов металлов переменной валентности и также представляет собой прооксидант (Бурлакова Е.Б., 1975). Являясь синергистом селена, токоферол тормозит ПОЛ (Евстигнеева Р.Н., 1998; Beyer R.E., 1992).

Представляет интерес вопрос влияния повышенной физической активности на потребность в витамине Е. В ранее проведенных исследованиях учеными показано, что интенсивные физические упражнения существенно повышают потребность организма в витамине Е (Кобиева С.М., 1999; Витомский В.Г., 2000; Марченко Д.В., 2000), что находит подтверждение в значительном снижении концентрации этого витамина в работающих органах и сыворотке крови; развитии биохимических и патофизиологических проявлений его недостаточности, для предотвращения которых требуются более высокие, чем обычно, дозы витамина Е (Мартинчик А.Н., 2001).

В норме концентрация токоферолов в сыворотке крови здоровых людей составляет более 0,7 (Machlin L.J., 1984), по другим данным – 0,8-1,5 мг/100 мл (Takeda H., Shibuya T. et al., 1996). Концентрация токоферола в плазме крови зависит не только от его поступления с пищей, но и от концентрации в крови β -липопротеидов, являющихся переносчиками токоферолов (Букин В.Н., 1982). В связи с этим снижение концентрации токоферолов обусловлено не только уменьшением их поступления с пищей, но и с нарушением их транспорта кровью (Спиричев В.Б., 2005).

Витамин А – это группа соединений, обладающих биологической активностью ретинола (Спиричев В.Б., 1989; Конь И.Я., 1998). Важнейшими среди них являются ретинол и его эфиры с уксусной кислотой (ретинолацетат) и пальмитиновой кислотой (ретинолпальмитат), ретиналь и ретиноевая кислота. Наряду с ними, чрезвычайно важным источником витамина А в питании служат каротиноиды (Тиунов Л.А., 1995; Тутельян В.А., 2000).

На протяжении нескольких десятилетий ученые изучали физиологические функции витамина А. Установлено, что витамин А проявляет выраженные свойства иммуноадьюванта, стимулируя реакции как клеточного, так и гуморального иммунитета (Владимиров Ю. А., 1998; Родоман В.Е., 2001); необходим для нормального течения сперматогенеза у мужчин и беременности у женщин (Driomina E.S., 1993). Одной из важнейших функций в многостороннем

действию витамина А на организм является его влияние на структуру и функцию мембран клетки и клеточных органелл (Байкова В.Н., 1999; Forman H.J., 1999); участие в синтезе гликозаминогликанов и мукополисахаридов, обеспечивающих функциональную целостность соединительнотканного каркаса кожи и слизистых оболочек, при недостаточности которого резко нарушается состояние кожных покровов (Гичев Ю.П., 2000; Евсеева Г.П., 2002).

В последнее время привлекает внимание роль витамина А в качестве антиоксиданта, обеспечивающего сохранение функциональной стабильности клеточных мембран и блокаду процессов ПОЛ мембран (Кения М. В., 1993; Владимиров Ю.А., 1998; Гичев Ю.П., 2000).

Недостаточность витамина А относится к числу наиболее распространенных болезней алиментарной недостаточности, как указывают в своих работах В.Б. Спиричев (1989), И.Я. Конь (1998), L.Machlin (1994) и другие ученые. Пониженная обеспеченность витамином А снижает устойчивость к действию различных инфекционных агентов, что способствует снижению общей и местной сопротивляемости к инфекциям и более тяжелому течению инфекционного процесса (Харабаджахан Э.А., 1998; Ершова И.Б., 1999). Кроме того, этот витамин был назван «антирахитическим» (Вельтищев Ю.В., 1987).

Наибольшее распространение в практике для оценки обеспеченности организма витамином А получили методы определения его в крови (Спиричев В.Б., 1989). По данным И.Я.Конь, А.Н.Смирновой (1987), в норме содержание ретинола в крови составляет 30 – 70 мкг/100 мл (1,05 – 2,44 мкмоль/л); каротиноидов – 80-230 мкг/л (1,5-4,6 мкмоль/л). Содержание ретинола в крови ниже 20 мкг/100 мл указывает на нарушение обеспеченности организма ретинолом, а ниже 10 мкг/100 мл – на состояние гиповитаминоза.

Витамин С – группа биологически активных соединений, производных L-аскорбиновой кислоты. Важнейшими из них являются L-аскорбиновая кислота и дегидроаскорбиновая кислота (ДАК). Аскорбиновая кислота распространена в животном и растительном мире, основными источниками в питании человека

являются овощи и фрукты (Спиричев В.Б., 2005). Всасывается путем простой диффузии на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, транспортируется кровью частично в связанном, частично в свободном состоянии. В тканях окисляется до дегидроаскорбиновой, дикетогулоновой, щавелевой и других кислот. Неизменная аскорбиновая кислота и ее метаболиты выводятся с мочой (Воск К., 1987), что позволяет оценивать обеспеченность организма аскорбиновой кислотой по ее концентрации в моче и является наиболее доступным методом исследований (Комаров Ф.И., 1981; Скальная М.Т., 2003).

Аскорбиновая кислота превосходит другие антиоксиданты плазмы в защите липидов от перекисного окисления, так как только это соединение достаточно реакционноспособно, чтобы эффективно ингибировать инициацию ПОЛ (Flangan R., 1991). Благодаря наличию в структуре молекулы двух фенольных групп, аскорбиновая кислота может выступать в качестве донора и акцептора водорода, поэтому обладает широким спектром антиоксидантных свойств: обезвреживает HOCl (Iwamoto T., 1991); восстанавливает α -токоферольный радикал, тем самым возвращая α -антиоксидантные свойства, а также тиольный (CS^{\bullet}) и тиопероксильный ($\text{GSO}^{2\bullet}$) радикалы (Скальный А.В., 2004; Tamba M., 1999).

В присутствии ионов Fe^+ и Cu^+ , аскорбиновая кислота становится мощным прооксидантом (Кения М. В., 1993; Stadtman E.R., 1991). Проявление аскорбиновой кислотой анти- или прооксидантных свойств зависит также от концентрации субстрата и условий протекания окислительных реакций – такая ее функциональная пластичность важна для поддержания в биологических системах окислительно-восстановительного гомеостаза. Важность этого становится понятной, если учесть, что посредством этого механизма насыщаются, а соответственно, и теряют свою окислительную активность молекулы свободных радикалов (Гичев Ю.П., 1998).

Водорастворимый витамин С обладает высокой биологической активностью: необходим для построения межклеточного вещества, регенерации и заживления тканей, поддержания целостности сосудистой стенки, обеспечения

адекватного гематологического статуса организма и его устойчивости к инфекции и стрессу (Ершова И.Б., 1999; Girardi G., 1991; Vladimirov Yu.A., 1990). Витамин С активизирует ферменты синтеза основных белков соединительной ткани (Конь И.Я., 1985), образующей основу костной, хрящевой тканей, кожи и сосудистой стенки; необходим для синтеза одного из важнейших нейромедиаторов – норадреналина (Журавлев А.И., 1982); участвует в синтезе кортикостероидных гормонов – одного из самых универсальных антистрессорных факторов (Владимиров Ю.А., 1998); является мощным иммуностимулятором (Гичев Ю.П., 1998); активизирует ферментную систему метаболизма и обезвреживания чужеродных веществ через цитохром Р-450 (Иванов В.В., 1997; Driomina E.S., 1993) и предотвращает превращение нитратов (в пище) в их канцерогенные производные (нитрозамины) (McNee N., 1991; Marklund S.L., 1990); предохраняет гемоглобин от окисления, проникая внутрь эритроцитов (Климов А.И., 1991); участвует в обмене железа в кишечнике, обеспечивая восстановление трехвалентного железа в двухвалентное, что является обязательным условием всасывания железа; высвобождает железо из связанной транспортной формы в крови (из комплекса с трансферрином), что ускоряет его поступление в ткани (Мжельская Т.И., 2000; Скальный А.В., 2004).

При недостаточности витамина С в организме возникает состояние гиповитаминоза, проявляющееся быстрой утомляемостью, сонливостью, бессонницей; общим угнетением функций центральной нервной системы (Лопатин С.А., 2001; Родоман В.Е., 2001); снижается активность ряда ферментов при углеводном обмене (Витомский В.Г., 2000); нарушается процесс превращения в печени холестерина в желчные кислоты; повышается содержание свободных жирных кислот, так как активируются процессы ПОЛ (Владимиров Ю.А., 1998; Ковалева Л.П., 2003).

Обеспеченность организма витамином С оценивают по концентрации в сыворотке крови или моче. По данным В. Halliwell (1993), среднее содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови должно составлять 50 – 200 мкМ. За нормальный уровень аскорбиновой кислоты в плазме принимают 0,7 – 1,2 мг/100

мл (30 – 85 мкмоль/л), за нижнюю границу – 0,5 мг/100 мл (28,4 мкмоль/л); в моче – 0,7-1,0 мг/ч (Комаров Ф.И., 1981; Спиричев В.Б., 1989).

Таким образом, сочетанное действие рассмотренных выше компонентов антиоксидантной системы (АОС) позволяет предотвращать активацию ПОЛ в физиологических условиях. Снижение содержания и активности основных звеньев АОС теплокровного организма приводит к развитию так называемой *антиоксидантной недостаточности*, факторы риска которой можно сгруппировать следующим образом (Абрамова Ж.И., 1985):

I. Алиментарная недостаточность.

К ней ведут:

- низкое содержание биоантиоксидантов в пищевом рационе из-за недостаточного разнообразия повседневного питания, узкого ассортимента продуктов, недостаточного потребления натуральных продуктов, свежих овощей, ягод, плодов, а также в результате их разрушения (особенно витаминов С и А, серосодержащих аминокислот) при нарушении режимов хранения и технологической обработки продуктов;
- наличие в продуктах питания непищевых природных и чужеродных веществ, инициирующих процессы ПОЛ или нарушающих функцию ферментных и неферментных звеньев физиологической АОС, как то: нитриты, нитраты, перекисные и другие продукты окисления жиров, ядохимикаты, соединения свинца, ртути, кадмия и др.;
- несоблюдение принципов рационального питания с учетом образа жизни человека, несбалансированность химического состава пищевого рациона, приводящая к нарушению оптимальных соотношений между биоантиоксидантами и пищевыми веществами, прямо или косвенно оказывающими прооксидантный эффект (избыточно калорийное питание, чрезмерное потребление жиров, особенно рафинированного растительного масла, продуктов, богатых холестерином, витаминами А и D и др.).

II. Повышенная потребность в биоантиоксидантах, которую вызывают:

- неблагоприятные климатические условия проживания;
- особые профессиональные условия труда (психоэмоциональные перегрузки и другие стрессовые ситуации, работа в экстремальных условиях, воздействия ионизирующей радиации, токсических веществ, недостатка или избытка кислорода и других вредных факторов);
 - особые физиологические состояния организма (интенсивный рост, беременность, лактация, преждевременное старение);
 - интенсивная физическая нагрузка и недостаточная физическая активность (гипокинезия);
 - стрессовые состояния;
 - инфекционные заболевания;
 - неинфекционные заболевания, в происхождении и развитии которых установлено повышение интенсивности процессов ПОЛ (воспаление легких, бронхиальная астма, пневмокониозы, атеросклероз, ИБС, нейротоксикозы);
 - острые и хронические бытовые и производственные интоксикации;
 - вредные привычки: курение, хронический алкоголизм;
 - лечение лекарствами, механизм побочного действия которых связан с усилением процессов ПОЛ, а также с нарушением всасывания биоантиоксидантов в желудочно-кишечном тракте и последующей их утилизации.

При действии факторов, усиливающих образование в тканях свободных радикалов, АОС переходит в напряженное состояние, что позволяет сдерживать активацию процессов ПОЛ. Если же мощность АОС исчерпывается, то процессы свободнорадикального окисления активируются, и для их коррекции становится необходимым использовать лекарственные препараты антиоксидантного действия.

Глава 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что повышение уровня антиоксидантов путём их дополнительного введения всегда даёт выраженное возрастание устойчивости организма к различным воздействиям, стимулирующим процессы перекисного окисления в биомембранах.



Лекарственные препараты, способные предотвращать избыточный синтез АФК, снижать интенсивность ПОЛ и способствовать повышению содержания и активности эндогенных антиоксидантов, входят в группу **антиоксидантных средств**.

Чтобы взять реакции радикалов под контроль, ученые первоначально решили исследовать ароматические фенолы - жирорастворимые антиоксиданты. Первым лекарственным препаратом этой группы стал дибунол, который был синтезирован на основе ионола - известного стабилизатора для каучука, добавляемого также и в пищевые жиры для предотвращения их быстрого окисления и прогоркания. Поначалу медики отнеслись к антиоксидантным средствам с большим недоверием: когда в начале 1970-х годов Елена Борисовна Бурлакова (заместитель директора Института биохимической физики) выступила на конференции перед фармакологами с докладом, посвященным антиоксидантам, ей задали вопрос: "Вы что, всерьез считаете, что веществами, которые добавляют в резиновые покрышки, можно лечить людей?". Она сказала: "Да, если эти вещества не токсичны". В ответ на ее слова в зале раздался громкий смех. Потребовалось несколько лет работы большого

коллектива ученых, чтобы доказать: в живом организме свободные радикалы принимают участие в самых разных процессах, а регулируют эти процессы антиоксиданты - как эндогенные, присутствующие в организме, так и экзогенные. В конце концов врачи в антиоксиданты поверили. Более того, благодаря усилиям выдающегося отечественного фармаколога, академика РАМН, д.м.н., профессора Михаила Давыдовича Машковского, в отечественной фармакопее появился специальный раздел: "Антигипоксанты и антиоксиданты".

По происхождению все антиоксидантные средства делятся на две группы.

Классификация антиоксидантных препаратов

по происхождению:

1. *Природные антиоксиданты:*

- Токоферолы,
- Аскорбиновая кислота,
- Каротиноиды,
- Убихинон (убинон),
- Полифенольные растительные комплексы (флавоноиды).

2. *Антиоксиданты синтетического происхождения:*

- Инол (дибунол),
- Фенозаны,
- Оксипиридины (эмоксипин, мексидол),
- Пробукол (фенбутол),
- Селенит натрия.

Природные антиоксиданты находят широкое применение в профилактической медицине. Почти все они являются жирорастворимыми соединениями, что предопределяет довольно медленное всасывание и «мягкое» действие. Этого достаточно, чтобы сгладить влияние неблагоприятных факторов окружающей среды или скорректировать незначительные отклонения в антиоксидантной системе молодого здорового организма. Острые состояния, такие как инсульты, инфаркты, токсикозы, воспалительные процессы (перитонит, панкреатит), инфекционные заболевания и др., требуют незамедлительной помощи и необходимости введения «сильного» антиоксиданта, причем, в отличие

от жирорастворимых препаратов, растворимого в воде, для возможности парентерального пути введения и моментального попадания в нужное место с током крови. Разработкой таких антиоксидантов в начале 1960-х годов занимались многие ученые СССР. Наиболее эффективными медицинской практикой признаны соединения 3-оксипиридина и янтарной кислоты, которые обладают выраженными антигипоксическими свойствами. Как лекарственные средства в медицине зарегистрированы два препарата из производных 3-оксипиридина - эмоксипин и мексидол. В ветеринарной практике с 2001 года зарегистрирован и выпускается компанией ООО «ТРИНИТИ ФАРМА» аналог мексидола – эмицидин, адаптированный для животных по дозам, фасовке и стоимости (В.И. Мельниченко, 2006).

Классификация антиоксидантных препаратов по применению:

1. Средства экстренной терапии:
 - Супероксиддисмутаза,
 - Унитиол,
 - Церулоплазмин,
 - Эмоксипин,
 - Мексидол.
2. Средства плановой терапии:
 - Витамины А, С, Е,
 - Эмоксипин,
 - Мексидол,
 - Растительные препараты и содержащие их пищевые добавки.

Средства экстренной терапии относятся к мощным антиоксидантам, их следует применять для быстрой коррекции возникшего окислительного стресса.

В 2009 году С.В. Оковитый предложил подразделять антиоксиданты на 3 основные группы.

Классификация антиоксидантов (Оковитый С.В., 2009):

1. Антирадикальные средства:

Эндогенные соединения – α -токоферол (витамин Е), β -каротин (провитамин А), ретинол (витамин А), кислота аскорбиновая (витамин С), глутатион восстановленный (татионил), кислота α -липоевая (тиоктацид), карнозин, убихинон (кудесан)

Синтетические препараты – ионол (дибунол), тиофан, ацетилцистеин (АЦЦ), пробукол (фенбутол), сукцинобукол, диметилсульфоксид (димексид), тирилазад мезилат (фридокс), эмоксипин, олифен (гипоксен), эхинохром-А (гистохром), церовив

2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы:

2.1. Препараты супероксиддисмутазы – эрисод, орготеин (пероксинорм)

2.2. Препараты ферроксидазы церулоплазмينا – церулоплазмин

2.3. Активаторы антиоксидантных ферментов – натрия селенит (селеназа)

3. Блокаторы образования свободных радикалов: аллопуринол (милурит), оксипуринол, антигипоксанты.

По механизму действия все антиоксидантные препараты подразделяются на две группы.

Классификация антиоксидантных препаратов

по механизму действия:

1. Истинные антиоксиданты (антиоксиданты прямого действия):

- Токоферолы: токоферола ацетат, водорастворимые аналоги витамина Е – тролокс-С и альфа-токоферолполиэтиленгликольсукцинат (ТПГС),

- Убихиноны (убинон),

- Полифенольные растительные комплексы (флавоноиды: кверцетин, дигидрокверцетин),

- 3- и 6-оксипиридины: эмоксипин, мексидол,

- Фенозаны,

- Ионол,

- Витамины А, РР,
 - 1, 4-дигидропиридины,
 - Аскорбиновая кислота.
- 2. Антиоксиданты косвенного действия:**
- селеносодержащие соединения,
 - аллопуринол,
 - глутаминовая кислота,
 - цистеин,
 - метионин,
 - липоевая кислота,
 - карнозин, карнитин, милдронат.

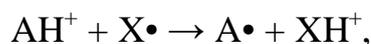
Механизм действия препаратов второй группы основан на активации ферментативных компонентов АОС, ингибировании систем образования АФК, сдвиге реакций СРО в сторону образования менее реакционноспособных соединений, селективной индукции генов, кодирующих белки систем антиоксидантной защиты и репарации повреждений, нормализации обмена веществ и т.д. Антиоксиданты прямого действия, наоборот, обладают непосредственными антирадикальными свойствами, основанными на разрушении свободных радикалов и восстановлении их с образованием стабильных молекулярных форм. Б. Холлиуэлл и Дж. Гатридж (1995) определяют такие АО, как «любую субстанцию, которая, присутствуя в среде в низкой концентрации, сравнимой с концентрацией способного окисляться субстрата, достоверно снижает или предотвращает окисление этого субстрата». Большую часть широко используемых лекарственных препаратов антиоксидантного действия составляют АО прямого действия (O.I. Aruoma, J. Amer, 1998). Им же уделяется основное внимание при поиске новых АО, имеющих перспективы клинического применения, причем в работах по поиску и первичному скринингу новых АО прямого действия с определенным (заданным) механизмом действия удобно

использовать деление АО прямого действия на пять основных категорий, сгруппированных согласно анализу имеющихся литературных данных.

Антиоксиданты прямого действия:

1. Доноры протона;
2. Полиены;
3. Катализаторы;
4. Ловушки радикалов;
5. Комплексообразователи.

1. ***Доноры протона*** – вещества с легкоподвижным атомом водорода, перехватывающие свободные радикалы по реакции:



где AH^+ – антиоксидант с подвижным атомом водорода, $X\bullet$ – радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт СРО.

Радикалы $A\bullet$, в зависимости от соотношений концентраций реагирующих соединений и условий протекания реакции, могут элиминироваться при взаимодействии с радикалами $X\bullet$ или $A\bullet$, либо вступают в побочные реакции продолжения цепи СРО (Бурлакова Е.Б. и соавт., 1998). Антирадикальная активность АО – доноров протона может не коррелировать с эффективностью ингибирования ПОЛ. Доноры протона – наиболее обширная группа АО, нашедших медицинское применение.

- ***Фенолы.*** Основным механизмом антиоксидантного действия веществ этой группы является взаимодействие с образующимися в ходе ПОЛ перокси- ($ROO\bullet$) и алкокси-радикалами ($RO\bullet$) за счет легко подвижного атома водорода одной или нескольких фенольных групп в составе молекулы АО. Наибольшей эффективностью обладают так называемые «стерически затрудненные фенолы», в ароматическое ядро которых введены пространственно крупные заместители в соседние с ОН-группой положения. С радикальными АФК фенольные АО взаимодействуют очень слабо (Бурлакова Е.Б. и соавт., 1998). Фенольные АО эффективно подавляют реакции ПОЛ, но практически неспособны защищать

белки от окислительного повреждения (Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1995). Эффективность защиты нуклеиновых кислот от окислительной модификации также невысока. Некоторые АО фенольного типа (например, часть флавоноидов) способны хелатировать катионы металлов, выступая в роли АО-комплексообразователей. Фенольным АО свойственно наличие в определенных условиях прооксидантных свойств: на настоящее время установлена зависимость прооксидантного эффекта фенольных АО от концентрации АО, от интенсивности и длительности протекания процессов СРО и от наличия в среде катионов металлов переходной валентности (железо, медь, марганец и др.).

Основные представители: токоферолы, ионол, пробукол, производные фенолов и нафтолов, флавоноиды, катехины, фенолкарбоновые кислоты, эстрогены, лазароиды (Зайцев В.Г. и соавт., 2003).

- **Азот-содержащие гетероциклические вещества.** Механизм действия, по-видимому, аналогичен таковому фенольных АО. Высокой подвижностью в молекуле таких веществ обладает атом водорода, связанный с азотом в составе ароматического гетероцикла. Возможность прооксидантного действия не изучена. Основные представители: мелатонин, производные 1,4-дигидропиридина, 5,6,7,8-тетрагидробиоптерин, производные пирролопиримидина.

- **Тиолы.** Механизм действия двойственный: тиоловые АО способны выступать как в роли доноров протона (с образованием тиольных радикалов)



так и в роли хелаторов катионов переходных металлов. Более эффективны, чем фенольные АО, в предотвращении окислительного повреждения белков. За счет образования тиольных радикалов способны проявлять прооксидантный эффект. Основные представители: глутатион, цистеин, гомоцистеин, N-ацетилцистеин, эрготионеин, дигидролипоевая кислота (Зайцев В.Г. и соавт., 2003).

- **α , β -диенолы.** Установлен механизм действия основного представителя этой группы АО: аскорбиновой кислоты – она легко отдает

протоны, превращаясь в дегидроаскорбиновую кислоту (процесс обратим). Аскорбиновая кислота во многих случаях проявляет прооксидантные свойства (Девис М., 1999).

- **Порфирины.** Механизм действия, по-видимому, множественный: доноры протона, комплексообразователи, катализаторы (в виде комплексов с катионами некоторых металлов). Основной представитель: билирубин.

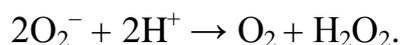
2. Полиены – вещества с несколькими ненасыщенными связями, легко окисляющиеся, конкурирующие за АФК и радикалы с биомолекулами и тем самым защищающие последние от окисления. Способны взаимодействовать с различными свободными радикалами, ковалентно присоединяя их по двойной связи. Сами по себе обладают невысокой антиоксидантной активностью (Владимиров Ю.А., 2000), но сочетание с АО – донорами протона (при условии более высокой молярной концентрации последних) приводит к синергичному усилению антиоксидантного эффекта смеси. Полиеновые АО защищают белки и нуклеиновые кислоты гораздо слабее, чем липиды. Могут проявлять прооксидантное действие, поскольку продукты окисления полиенов обычно достаточно легко вовлекаются в дальнейшее развитие реакций СРО (Зайцев В.Г., 2003).

Основные представители: ретиноиды (ретиноль, ретиноевая кислота, ретинол и его эфиры) и каротиноиды (каротины, ликопин, спириллоксантин, астацин, астаксантин и др.).

3. Катализаторы – вещества, способные катализировать элиминацию АФК и промежуточных продуктов СРО без образования новых свободных радикалов. Известны также под названием «имитаторы ферментов» (enzyme mimetics). В отличие от рассмотренных выше групп АО прямого действия, АО – катализаторы эффективны в значительно более низких концентрациях и не расходуются в ходе реакций элиминации АФК и продуктов СРО. Это значит, что они могут быть использованы в гораздо меньших дозах, их эффект в организме будет сохраняться дольше, а вероятность проявления побочного действия у них гораздо меньше.

Кроме того, на сегодняшний день нет данных о возможности проявления АО данной группы прооксидантного действия в условиях, близких к физиологическим. Наибольшие перспективы в медицинском применении имеют имитаторы супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). Предпринимаются попытки создания имитаторов каталазы, способных функционировать при физиологических условиях.

- **Имитаторы СОД.** СОД является ферментом, катализирующим дисмутацию супероксидного анионрадикала (O_2^-):



Из органических соединений известны две группы веществ, способных катализировать дисмутацию O_2^- по различным механизмам: нитроксилы и аминоксилы. В настоящее время наиболее активно исследуется распределение в организме, метаболизм и токсикология нитроксидов, рассматриваемых в качестве перспективной основы новых медицинских АО. Высокоактивными и малотоксичными имитаторами СОД являются комплексы некоторых азотсодержащих органических соединений с катионами марганца, железа, цинка, меди, в первую очередь металлопорфирины, наиболее интенсивно изучаемые с точки зрения перспектив фармакологического применения. Из всех АО, известных на сегодняшний день, действие имитаторов СОД наиболее универсально, поскольку их мишенью является супероксидный анионрадикал – один из видов первичных АФК, в больших количествах образующихся в клетках.

- **Имитаторы ГП.** ГП катализирует превращение опасных для организма органических гидропероксидов ($ROOH$) и H_2O_2 в инертные гидроксисоединения (ROH) и воду соответственно при участии особого тиолсодержащего пептида глутатиона. Большинство ГП являются селенопротеинами. После выяснения ключевой роли селена в функционировании ГП начался целенаправленный поиск селеноорганических соединений с ГП-подобной активностью. В настоящее время известно уже много таких веществ, наиболее изученным из которых является эбселен. ГП-подобная активность обнаружена

также у некоторых теллур-содержащих соединений. Все эти АО для проявления каталитической активности требуют наличия в среде глутатиона или аскорбиновой кислоты. Соответственно механизму действия, имитаторы ГП эффективны почти исключительно для снижения интенсивности ПОЛ.

4. Ловушки радикалов – вещества, образующие при взаимодействии со свободными радикалами аддукты радикальной природы с ограниченной реакционной способностью. Изначально такие вещества были синтезированы в качестве спиновых меток для использования в аналитической спектроскопии электронного парамагнитного резонанса. Типичными представителями ловушек радикалов являются нитроны, в частности, фенил-трет-бутилнитрон, эффективно связывающие супероксидные и гидроксильные радикалы. В экспериментах на животных был показан протективный эффект нитронов при окислительном повреждении центральной нервной системы. Могут ингибировать все звенья СРО за счет элиминации первично продуцирующихся АФК.

5. Комплексообразователи (хелаторы) – вещества, ингибирующие только металло-зависимые реакции СРО за счет связывания катионов металлов переходной валентности, катализирующих реакции образования АФК (Владимиров Ю.А., 2000). Способность образовавшихся комплексов участвовать в реакциях СРО зависит как от природы комплекса, так и от большого числа иных факторов. Могут проявлять в зависимости от условий эксперимента как анти-, так и прооксидантные свойства, причем прооксидантное действие зависит не только от химической природы вещества, но и от природы инициаторов процессов СРО.

Так, в условиях индукции ПОЛ липосом Fe^{2+} этилендиаминотетрауксусная кислота (ЭДТА) удлиняет латентный период развития хемилюминесценции, что говорит о ее антиоксидантном действии. ЭДТА также является эффективным антиоксидантом при Cu^{2+} -зависимой стимуляции ПОЛ. С другой стороны, в присутствии H_2O_2 , органических гидропероксидов или аскорбиновой кислоты комплексы ЭДТА с Fe^{2+} или Fe^{3+} существенно увеличивают скорость образования гидроксильных радикалов в сравнении с соответствующими катионами. 1,10-

батофенантролин подавляет Fe^{2+} -зависимое и усиливает Cu^{2+} -зависимое образование гидроксильных радикалов в присутствии H_2O_2 . Десфероксамин и карнозин проявляют эффективное антиоксидантное действие при металло-зависимой индукции ПОЛ даже в присутствии H_2O_2 , но нитрилотриуксусная кислота и 8-гидроксихинолин существенно усиливают прооксидантное действие катионов переходных металлов. С другой стороны, образование комплексов с Fe^{3+} является одним из механизмов антиоксидантного действия некоторых флавоноидов и ведущим механизмом антиоксидантного действия лекарственного препарата карведилола (Дилатренд™) и изоникотиноильных соединений (Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1995).

Основные представители: ЭДТА и ее соли (трилон Б, версен, комплексон III), десфероксамин, 1,10-батофенантролин, карнозин, изоникотиноильные соединения, некоторые флавоноиды, карведилол.

Приведенные выше сведения демонстрируют, что наиболее широко используемые в медицине группы АО - доноры протонов (токоферол, пробукол, аскорбиновая кислота) и полиены (ретинол, каротиноиды) – эффективны преимущественно против ПОЛ, но слабо защищают от окислительного повреждения белки и нуклеиновые кислоты. Комплексообразователи могут защищать организм только от металло-зависимых процессов СРО. Наибольшие же перспективы клинического применения по мнению ряда авторов (Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И., 2003) имеют представители групп катализаторов и ловушек радикалов: в первую очередь за счет наиболее универсального ингибирующего действия на СРО (эти АО способны элиминировать АФК, являющиеся первичными инициаторами СРО в организме). Кроме того, АО-катализаторы не расходуются в ходе защитных реакций, а значит, могут быть использованы в существенно меньших дозировках, чем АО других рассмотренных выше групп.

На сегодняшний день нет сомнений в важности и актуальности поиска новых химических соединений, которые обладают антиоксидантными свойствами

и на основе которых могут быть созданы лекарственные препараты, перспективные для применения в лечении таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания, сосудистые осложнения при сахарном диабете, катаракта, аутоиммунные и воспалительные заболевания, заболевания печени. Наибольший интерес вызывает возможность выявления АО, специфически действующих на конкретные звенья процесса СРО в целом и ПОЛ в частности. Важным при этом представляется выбор для дальнейших доклинических испытаний таких веществ, которые, наряду с высокой эффективностью антиоксидантного действия, проявляли бы минимум побочных эффектов.

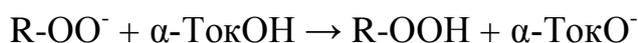
Показания к назначению антиоксидантов: лучевые поражения, злокачественные новообразования, ожоговая болезнь, атеросклероз, комплексная терапия сердечно-сосудистых, бронхо-легочных, воспалительных заболеваний, глазных болезней, с целью уменьшения побочных реакций при лечении химиотерапевтическими средствами, патологические состояния на фоне длительного воздействия стресс-факторов (иммобилизационный, акустический, эмоционально-болевой, холодовой и другие виды стрессов).

В настоящее время наибольшее применение антиоксиданты получили в хирургии, неврологии, офтальмологии, кардиологии, дерматологии, онкологии и других областях медицины.

3.1. ПРИРОДНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

- Наиболее изученное антирадикальное средство – **α -токоферол (Alfa-Tocopherol acetate)**. **Витамин Е (Vitaminum E)** является природным антиоксидантом, в организме человека не синтезируется и относится к необходимым факторам питания. Токоферолы содержатся во всех злаках, в пророщенных зернах пшеницы и в растительных маслах (подсолнечное, хлопковое, кукурузное). По подсчетам ученых, только 20-40% алиментарного витамина Е усваивается организмом, поэтому рекомендуется принимать витамин

Е дополнительно в качестве пищевой добавки. *Механизм антиоксидантного действия*: альфа-токоферол содержит фенольное кольцо с системой сопряженных двойных связей, поэтому он легко отдает электрон свободным радикалам, восстанавливая их до стабильных продуктов. Помимо этого, витамин Е участвует в биосинтезе гемма и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма. Он может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран, одновременно тормозя ПОЛ и предупреждая их повреждение. Поток протонов от фонда НАДФН⁺ и НАДН к токоферолу осуществляется цепью антирадикальных эндогенных соединений (глутатион, эрготионин-аскорбат) при участии соответствующих редуктаз и дегидрогеназ. Механизм антиоксидантного действия витамина Е основан на переносе водорода фенольной группы на перекисный радикал и отражается в следующих реакциях (С.В. Оковитый и соавт., 2005):



Феноксил-радикал, который образуется при этом, сам по себе достаточно стабилен и в продолжении цепи не участвует.

Синергичный эффект оказывает аскорбиновая кислота, восстанавливающая продукт окисления токоферола – α -токофероксид в α -токоферол. Как и другие жирорастворимые витамины, витамин Е хорошо всасывается в верхних отделах тонкой кишки и поступает в кровяное русло через лимфатическую систему. В крови связывается с β -липопротеидами. Около 80% введенного в организм токоферола через неделю экскретируется желчью, а небольшая часть выводится в виде метаболитов с мочой.

Суммарный антиоксидантный эффект α -токоферола не слишком выражен, так как в процессе нейтрализации свободных радикалов данным веществом образуются соединения с остаточной радикальной активностью. Другой недостаток α -токоферола заключается в его липофильности, что затрудняет

создание лекарственных форм для парентерального введения, необходимых при оказании неотложной помощи. Главное достоинство α -токоферола – очень малая токсичность, как у эндогенного соединения.

Показания к назначению: лучевые поражения, злокачественные новообразования, ожоговая болезнь, сахарный диабет, мышечные дистрофии, дерматомиозиты, нарушения менструального цикла, угроза прерывания беременности, токсикоз беременных, нарушение функции половых желез у мужчин, псориаз, спазмы периферических сосудов, комплексная терапия сердечно-сосудистых, бронхо-легочных заболеваний, глазных болезней и др.

Назначают препарат витамина Е (токоферола ацетат), как правило, внутрь, внутримышечное введение обычно производят в случаях нарушения всасывания и обмена витамина Е в организме. При внутримышечных инъекциях возможны болезненность, появление инфильтратов и аллергических реакций.

Длительный прием витамина Е в дозах от 100 до 800 мг не вызывает побочных реакций. Возможные проявления токсического действия токоферола (тошнота, рвота, ухудшение заживления ран, снижение фагоцитарной активности макрофагов, тромбофлебиты, тромбоэмболии, гинекомастия) появляются при парентеральном введении больших доз.

Противопоказаниями к назначению токоферола ацетата являются индивидуальная непереносимость препарата и опухоли молочных желез, с осторожностью назначают больным с тяжелым кардиосклерозом и инфарктом миокарда.

Формы выпуска: для приема внутрь – 5%, 10% и 30% масляные растворы во флаконах по 10, 15, 20, 25, 30 и 50 мл, драже по 0,15 г (№ 30), капсулы по 0,1; 0,147; 0,2; 0,4; 0,5 г (100 и 400 МЕ), пастилки по 0,1 г (№ 30); для инъекций – масляный раствор токоферола 5%, 10%, 30% в ампулах по 1 мл.

Токоферола ацетат входит в состав комбинированных поливитаминных препаратов: Аевит, Аекол, Ундевит, Аэровит, Гендевит, Глутамевит, Компливит и др..

Важно помнить, что токоферола ацетат нельзя вводить внутривенно, что ограничивает возможности его применения в практике интенсивной терапии. Поэтому перспективной является разработка отечественной водорастворимой формы витамина Е – препарата Тролокс-С.

- **Аскорбиновая кислота (Acidum ascorbinicum). Витамин С (Vitaminum C)** – водорастворимый антиоксидант. Не синтезируется в организме человека, содержится в значительных количествах в продуктах растительного происхождения (плоды шиповника, капуста, лимоны, апельсины, фрукты, ягоды, хвоя, сладкий перец и др.). Для медицинских целей аскорбиновую кислоту получают синтетическим путем.



Аскорбиновая кислота является мощным восстановителем, который предохраняет от окисления целый ряд биологически активных веществ, в том числе предотвращает или делает обратимым процесс окисления восстановленного глутатиона (GSH) до его функционально неактивной формы (GSSG). Весьма важным обстоятельством является то, что аскорбиновая кислота проявляет выраженный антиоксидантный эффект только в отсутствии металлов переменной валентности (ионов железа и меди); в присутствии же активной формы железа (Fe^{3+}) она может восстанавливать его до двухвалентного железа (Fe^{2+}), которое способно высвобождать гидроксильный радикал по реакции Фентона, проявляя

свойства прооксиданта. Фактически достаточно 10 мг витамина С в день, чтобы избежать его дефицита в организме, но для того, чтобы аскорбиновая кислота могла активно функционировать как антиоксидант, дозы должны составлять 80 – 150 мг/сутки (С.В. Оковитый и соавт., 2005).

Помимо антиоксидантного эффекта аскорбиновая кислота обладает антигипоксантным, антигеморрагическим, антианемическим, антитоксическим, антигистаминным, антисклеротическим, иммуностимулирующим и адаптогенным действием.

Показания к назначению: лучевые поражения, злокачественные новообразования, комплексная терапия сердечно-сосудистых, бронхо-легочных заболеваний, ожоговая болезнь, нефропатия беременных, инфекционные заболевания и интоксикации, заболевания печени, назначают также при усиленном физическом труде, умственном напряжении, в период беременности и лактации.

Назначают аскорбиновую кислоту внутрь (после еды), внутримышечно или внутривенно. Обычно препарат хорошо переносится. Не следует назначать большие дозы больным с повышенной свертываемостью крови, тромбофлебитами, при сахарном диабете.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея; утомляемость, бессонница; креатинурия, образование камней в почках, особенно при ХПН; тератогенные эффекты (в очень высоких дозах).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата.

Формы выпуска: порошок для раствора для приема внутрь в пакетиках по 2,5 г; таблетки (драже) по 0,05; 0,075; 0,1 г (для взрослых) и 0,025 г (для детей), таблетки жевательные по 0,2; 0,25; 0,5 г, таблетки шипучие по 0,5 и 1 г; 10% раствор (капли) для приема внутрь во флаконах по 30 мл; 5% и 10% растворы для инъекций в ампулах по 1; 2 и 5 мл.

Аскорбиновая кислота выпускается также в таблетках вместе с рутином (Аскорутин) и с фолиевой кислотой, входит в состав комбинированных

поливитаминных препаратов (Ундевит, Аэровит, Гексавит, Компливит, Алфавит и др.).

Аскорбиновая кислота содержится в некоторых противовоспалительных и других лекарственных средствах (Колдрекс, Фервекс, Аспирин плюс «С» и т.д.).

Ретинол (Retinolum). Витамин А (Vitaminum A) – жирорастворимый антиоксидант. Витамин А присутствует в продуктах в виде провитаминов – **каротиноидов**. Каротиноиды – красные и оранжевые растительные пигменты, содержатся, соответственно, в красных и оранжевых фруктах и овощах, а так же в их масляных экстрактах и некоторых маслах. Особенно богато каротиноидами масло облепихи, шиповника, пальмовое масло. Наиболее известен бета-каротин, который является предшественником витамина А. Все каротиноиды в той или иной степени являются ловушками синглетного кислорода.

Эфиры ретинола, поступившие с пищей в организм, расщепляются в желудочно-кишечном тракте с освобождением ретинола, который всасывается и поступает в печень, где он вновь эстерифицируется с пальмитиновой кислотой, образуя резервную форму витамина А. Печень служит депо витамина А и содержит значительные количества ретинола в связанной форме. Свободный ретинол, являющийся активной формой витамина А, содержится в печени лишь в небольших количествах, но при необходимости освобождается из связанной формы, поступает в кровь и с током крови доставляется в различные органы и ткани с помощью транспортного белка – ретинолсвязывающего белка (РСБ). Поступивший с пищей β-каротин расщепляется в слизистой оболочке кишечника до двух молекул ретиналя. Значительная часть каротина вовсе не всасывается в кишечнике и выводится из организма в неизменном виде. Всасывание каротина улучшается при потреблении вареных, гомогенизированных или измельченных растительных продуктов. Добавление к растительным продуктам жиров также значительно повышает всасывание каротина.

Механизм антиоксидантного действия, согласно мембранной теории действия витамина А, связан со способностью ретинола проникать в

гидрофобную зону биомембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий. β -каротин (провитамин А) выполняет антиоксидантные функции за счет наличия изопреноидных участков в своей формуле.

Рекомендуемая доза для мужчин составляет 1000 мкг ретинола или 6 мг бета-каротина, тогда как для женщин эта доза меньше и составляет 800 мкг ретинола или 4,8 мг бета-каротина. Известный риск несет применение этих препаратов у беременных, поэтому норма при беременности и лактации установлена соответственно 200 мкг и 400 мкг ретинола.

Показания к назначению: заболевания глаз, заболевания кожи, комплексная терапия инфекционных заболеваний, рахита, острых и хронических респираторных заболеваний, воспалительных заболеваний ЖКТ и т.д.

Препараты витамина А назначают внутрь, внутримышечно и местно.

Побочные эффекты: сухость и депигментация кожи, зуд, алопеция; поражение печени, диарея, тошнота, рвота, анорексия, анемия; нарушение сна, депрессия; тератогенные эффекты (почки, нервная система, ушные раковины).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата, беременность (не более 1000 МЕ в сутки, учитывая потребеление витамина в пище).

Формы выпуска:

Ретинола ацетат (Retinoli acetas) – драже по 3300 МЕ (0,00114 г), таблетки по 33 000 МЕ (0,0114 г), масляный раствор для приема внутрь 3,44% и 8,6% в капсулах по 0,2 г, масляный раствор для внутримышечных инъекций в ампулах по 25 000, 50000 и 100 000 МЕ/мл.

Ретинола пальмитат (Retinoli palmitas) – драже по 3300 МЕ (0,00182 г), таблетки по 33 000 МЕ (0,0182 г), масляный раствор для приема внутрь в капсулах по 100 000 МЕ/мл; 1,65%; 5,5% и 16,5% во флаконах по 10 и 15 мл, 0,5% мазь (Видестим) в тубах по 10, 20 и 35 г.

Ретинол входит в состав комбинированных поливитаминных препаратов (Аевит, Аекол, Аэровит, Ревит, Декамевит, Компливит, Алфавит и др.).

- **Убинон (Ubinonum, коэнзим Q, убихинон)** – антиоксидант, относящийся к фенолам, по химической структуре близок к токоферолам. Он является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи. В митохондриях, кроме того, убихинон, помимо специфической окислительно-восстановительной функции, способен выполнять роль антиоксиданта. Антиоксидантная активность убихинона высокая, причем его эффективность в пять раз выше, чем у витамина Е, что весьма существенно для митохондрий, где идут активные окислительные процессы и постоянно образуются свободные формы кислорода.

Помимо антиоксидантного действия убинон обладает антигипоксантной активностью.

Убинон в основном используется в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца, при инфаркте миокарда. При применении препарата улучшается клиническое течение заболевания (преимущественно у больных I-II функционального класса), снижается частота приступов; увеличивается толерантность к физической нагрузке и возрастает пороговая мощность; повышается в крови содержание простациклина и снижается тромбксана. Однако необходимо учитывать, что сам препарат не приводит к увеличению коронарного кровотока и не способствует уменьшению кислородного запаса миокарда. Вследствие этого антиангинальный эффект препарата проявляется через некоторое, иногда довольно значительное (до 3-х месяцев) время. В комплексной терапии больных ИБС убинон может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). При этом снижается риск развития левожелудочковой сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма. Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке, а также при наличии высокой степени склеротического стенозирования коронарных артерий.

Показания к назначению: комплексная терапия больных ИБС, для восстановления физической работоспособности у спортсменов.

Принимают внутрь (независимо от времени приема пищи). Взрослым в лечебных целях назначают по 0,03 г (2 капсулы) 3 раза в день. Курс лечения 1 – 3 месяца. Спортсменам назначают по 0,045 г 2 – 3 раза в день в течение 7 – 10 дней.

Побочные эффекты: тошнота, расстройства стула.

Формы выпуска: раствор в масле в капсулах по 0,015 г.

- **Флавоноиды** представляют собой широкий класс природных полифенольных соединений, структурно содержащих 2 ароматических кольца, соединенных через пирановый или пироновый цикл (рис. 5). Структура большинства флавоноидов соответствует структуре ядра токоферолов, но в отличие от последнего содержит не изопреноидную цепь, а фенольный фрагмент, определяющий в большинстве случаев его антиоксидантные свойства. Начало активного исследования биологической активности флавоноидов начинается с 1936 г. с работы венгерского биохимика Сент-Дьёрдьи, получившего в чистом виде витамин Р (рутин). Позднее было показано, что помимо капилляроукрепляющего действия флавоноиды (кверцетин, рутин, гесперитин и др.) проявляют и другие виды биологической активности (Меньшикова Е.Б. и соавт., 2006).

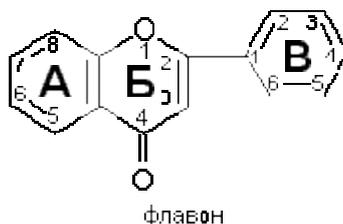


Рис.5. Структурная формула флавонов

Одно из более известных свойств флавоноидов – их превосходная антирадикальная активность, используемая при инактивации АФК на фоне инфекций, воспалительных процессов, ожогов, лучевых поражений и т.д.. Реакция флавоноидов с АФК характеризуется высокими скоростями, составляющими для

ОН-радикала – $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, для перекисного радикала липидов – $0,18 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ (кверцетин), несколько ниже для супероксиданионрадикала – $4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ (катехин).

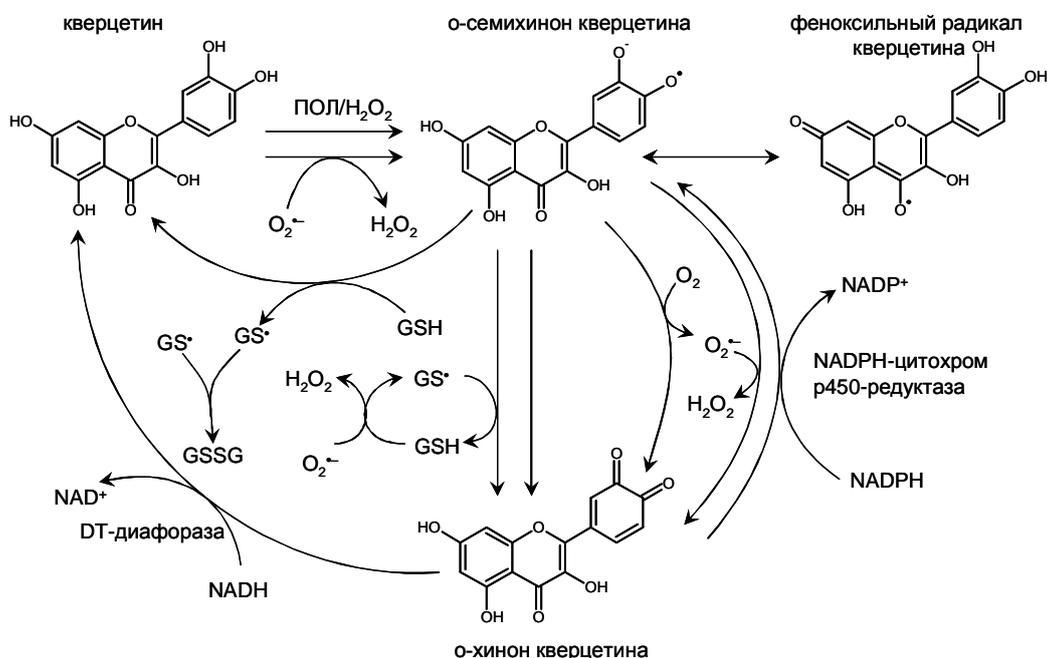


Рис. 6. Окислительно-восстановительные превращения кверцетина (Меньшикова Е.Б. и соавт., 2006).

Флавоноиды легко и необратимо окисляются до п-гидрохиноновой формы, которая далее обратимо может окисляться до п-хинона. Последний легко полимеризуется в нерастворимое соединение. Окисление флавоноидов катализируется ионами тяжелых металлов и под действием света. Промежуточные формы окисления флавоноидов могут являться токсичными для клеток, а в процессе их взаимопревращения в ряде случаев образуются АФК.

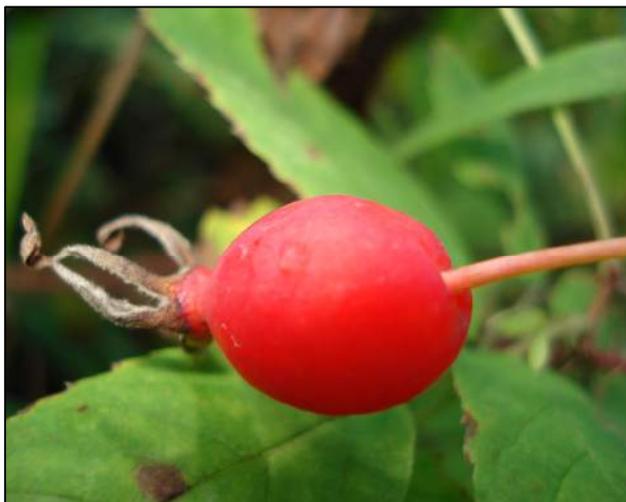
Тем не менее, флавоноиды считают одними из наиболее значимых антиоксидантов, антиокислительная активность которых возрастает в присутствии аскорбиновой кислоты. Другой причиной высокой антиоксидантной активности флавоноидов является их способность ингибировать ряд ферментов, включая гидролазы, фосфолипазы, оксидоредуктазы, циклооксигеназы, ДНК-синтазы, РНК-полимеразы, фосфатазы, фосфокиназы, оксигеназы, оксидазы

аминокислот. Ингибирующая активность флавоноидов в отношении фосфодиэстеразы способствует увеличению уровня цАМФ, участвующего в различных каскадах. Многочисленные экспериментальные исследования в водных системах позволили выявить следующие наиболее важные для антирадикальной активности структурные элементы молекул флавоноидов: 1) две ОН-группы в положениях С3' и С4', 2) двойная связь между 2 и 3 атомами углерода, 3) ОН-группы в положениях С3 и С5 совместно с карбонильной группой.

В молекулах флавоноидов ОН-группа в положении С4' представляет собой наиболее предпочтительную мишень для радикальной атаки, при этом наличие ОН-групп у соседнего атома углерода С3' (катехоловая структура) или С3' и С5' (галловая структура) облегчает отрыв атома водорода. Между соседними гидроксильными группами кольца В (рис. 5) образуются водородные связи, поэтому соединения, имеющие такие структуры, характеризуются низким окислительным потенциалом и относительно легко образуют радикалы.

Другой возможный антиоксидантный механизм связан с их хелатирующими металл свойствами с помощью фенольных ОН групп. Металлы с переменной валентностью часто вовлекаются в генерацию свободных радикалов посредством разложения пероксида водорода и гидропероксидов липида (LOOH) с образованием гидроксильного или алкоксильного радикала, соответственно. Флавоноид, хелатируя металл, может изолировать эти ионы и, таким образом, предотвратить формирование свободных радикалов.

Флавоноиды содержатся в виде гликозидов во многих растениях, особенно в плодах шиповника, лимонах, незрелых грецких орехах, ягодах черной смородины, рябины красной, зеленых листьях чая.



Шиповник



Рябина красная



Черная смородина



Зеленый чай

В качестве лекарственных средств практическое применение имеют рутин и кверцетин.

- **Кверцетин (Quercetinum)** – инактивирует АФК, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны. Кроме этого, блокирует фермент липооксигеназу, тормозя синтез лейкотриенов, чем ограничивает приток гранулоцитов в ишемизированный миокард, стенки коронарных сосудов. В итоге кверцетин улучшает сокращения поврежденного миокарда, ограничивает размер очага инфаркта.

Кверцетин быстро всасывается при пероральном введении, достигая высоких концентраций в крови. После биотрансформации в печени один из

активных метаболитов – халкон, обуславливающий продолжительное действие кверцетина, экскретируется преимущественно с мочой.

Эффекты: антиоксидантный, антигипоксантный, капилляроукрепляющий.

Показания к назначению: комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, геморрагические диатезы, лучевая болезнь, септический эндокардит, ревматизм, гломерулонефрит, аллергические заболевания и др.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,02 г

- **Дигидрокверцетин** входит в состав целого ряда БАД (Капиллар, Дигидрокверцетин в таблетках по 10 мг), в частности, производителями г. Благовещенска (предприятием «Аметис») выпускаются БАДы на основе дигидрокверцетина – Лавиокард+ и Виталаг.



Лавиокард+ содержит натуральный биофлавоноид дигидрокверцетин (30 мг) (из лиственницы даурской) и витамин С (70 мг).

Эффекты: оказывает благоприятное воздействие на сосуды, замедляет прогрессирование атеросклероза, уменьшает вязкость крови, снижает риск тромбообразования, улучшает микроциркуляцию.

Показания к назначению: комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ИБС, аритмии, сердечная недостаточность,

артериальная гипертония I и II степени); профилактика варикозных заболеваний, флеботромбоза, осложнений сахарного диабета, нарушений функций печени, обострений и осложнений воспалительных заболеваний.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Формы выпуска: капсулы для приема внутрь (№ 60).

Виталаг содержит арабиногалактан (260 мг) – полисахарид, источник растворимых пищевых волокон, необходимых для функционирования иммунной системы, и дигидрокверцетин (30 мг) – биофлавоноид, мощнейший антиоксидант. Оба компонента получены из лиственницы даурской.

Эффекты: улучшает состояние ЖКТ, укрепляет иммунную систему, улучшает микроциркуляцию крови, нормализует состояние сосудистой системы, препятствует формированию тромбов.

Показания к назначению: комплексная терапия заболеваний ЖКТ (дисбактериоз, язвенная болезнь, гастриты) и нарушений деятельности иммунной системы, профилактика обострений и осложнений воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Форма выпуска: капсулы для приема внутрь (№ 30).

Биофлавоноиды в сочетании с витаминами, обладающими антиоксидантным действием, входят в состав многих лекарственных растений.



Родиола



Элеутерококк



Солодка

Наряду с многообразием эффектов, эти растения и экстракты на их основе обладают антиоксидантным действием: это жень-шень, элеутерококк, родиола розовая, лимонник, солодка, экстракт гингко билоба (дерево), экстракт виноградных косточек и многие другие. Кроме этого, на территории Амурской области имеют широкое распространение такие растения как подорожник, крапива, береза, в листьях которых также содержится большое количество флавоноидов, что наделяет настои этих лекарственных растений антиоксидантным действием, исследованным на базе кафедры фармакологии АГМА. Приведем краткую характеристику некоторых лекарственных растений (Л.В. Пастушенков, Е.Е. Лесиовская, 1991).

Подорожник блошный



Однолетнее травянистое растение семейства подорожниковых. Действующие вещества: листья - полисахариды, флавоноиды, алкалоиды (плантагонин, индиканин, индикамин), слизь, витамины С и К, горечи, семена - иридоидный гликозид аукубин, слизь, жирное масло, стероидные сапонины, витамины С₁, В, К, пантотеновая кислота, каротин. Содержит достаточное количество калия, кальция, бора. Концентрирует цинк, медь, молибден, селен, барий, стронций.

Терапевтические эффекты: противовоспалительный, обволакивающий, ранозаживляющий, кровоостанавливающий, слабительный (семена), усиливающий секрецию пищеварительных желез.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выраженная, наиболее присуща соку листьев.

Основными действующими веществами являются полисахариды, флавоноиды, слизь. Антиоксидантную активность обеспечивают флавоноиды, витамин С, микроэлементы.

Показания к применению: воспалительные заболевания слизистой оболочки желудка со сниженной секрецией, острые и хронические энтероколиты, хронические запоры (семена).

Противопоказания: гастрит с повышенной секрецией.

Лекарственное сырье: трава, семена. Заготавливают в период массового созревания семян, когда соцветия приобретут бурый цвет. Сушат под навесом и обмолачивают. Срок хранения 2 года.

Подорожник большой. Многолетнее травянистое растение семейства подорожниковых. Действующие вещества: иридоидные гликозиды (аукубин, каталпол, плантагин), стероидные сапонины, полисахариды, маннит, сорбит, флавоноиды (производные лютеолина, кверцетина, апигенина, скутеллареина, байкалеина и др.), фитонциды, петиовые вещества, органические кислоты (бензойная, салициловая, лимонная и др.), фенолкарбоновые кислоты (феруловая, кофейная, кумаровая), холин, аденин, ферменты (инвертин, эмульсин), горечи,

дубильные вещества, алкалоиды, слизь, витамины С, К, каротин. Содержит достаточное количество калия, кальция, магния, бария, бора. Концентрирует медь, хром.

Терапевтические эффекты: противовоспалительный, усиливающий секрецию пищеварительных желез, противомикробный, противоязвенный, спазмолитический, обволакивающий, отхаркивающий, слабый противокашлевой, кровоостанавливающий.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выраженная, наиболее эффективен сок листьев.

Противовоспалительный, ранозаживляющий эффекты обеспечивают полисахариды, пектиновые вещества, бензойная и салициловые кислоты, а также дубильные вещества и слизь. Ускорению регенерации способствует сочетание полисахаридов с ферментами и витаминами. Усиление секреции желез вызывают иридоидные гликозиды, горечи. Плантагин угнетает кашлевой рефлекс. Благодаря слизи, ферментам, фитонцидам и противогипоксической активности сок подорожника восстанавливает защитную функцию мерцательного эпителия слизистой верхних дыхательных путей. Антиоксидантную активность и повышение устойчивости к недостатку кислорода обеспечивают органические и фенолкарбоновые кислоты в сочетании с флавоноидами, витамином С, медью, цинком.

Показания к применению: гастриты и язвенная болезнь желудка и 12 п.к. с сохраненной и пониженной секрецией, острые и хронические энтероколиты, ферментопатия, дисбактериоз, раны, порезы, ушибы, хронические язвы, фурункулы, абсцессы, воспалительные заболевания органов дыхания (бронхиты, пневмонии, тонзиллиты, коклюш, туберкулез).

Противопоказания: повышенная секреция желез желудка.

Лекарственное сырье: лист, трава. Собирают 1 – 2 раза за сезон, срезая листья на высоте 3 – 5 см над уровнем почвы. Первую уборку проводят в начале

цветения, вторую – через 2 месяца. Сушат под навесом или в сушилке при 40 – 50⁰С. Срок хранения – 2 года.

Береза повислая (бородавчатая)



Дерево семейства березовых. Действующие вещества: эфирное масло (сесквитерпеновый спирт бетуллол), флавоноиды (аигенин, кемпферол, кверцетин и др.), высшие жирные кислоты (пальмитиновая, линолевая, линоленовая), смолы, дубильные вещества, витамин С, каротин, никотиновая кислота, кумарины, сапонины. Концентрирует марганец и особенно цинк.

Терапевтические эффекты: диуретический, желчегонный, противомикробный, противовоспалительный, ранозаживляющий, уратолитический, спазмолитический, дерматотонический, повышение неспецифического иммунитета. Березовый деготь: местнораздражающий, противомикробный, фунгицидный, ранозаживляющий, противовоспалительный. Березовый сок: нормализует обмен веществ и гормональное равновесие, диуретический, отхаркивающий, жаропонижающий, витаминный, дезинтоксикационный.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выражена значительно. Наиболее активен сок, несколько уступает ему настой листьев и почек. Препараты березы повышают устойчивость ко всем формам гипоксии,

эффективны в условиях перегревания, улучшают переносимость физических нагрузок.

Диуретический эффект развивается благодаря эфирному маслу и флавоноидам и выражен сильнее у препаратов почек. Выраженная антиоксидантная и противогипоксическая активность определяется богатством состава действующих веществ и позволяет расширить показания для применения: в кардиологической практике целесообразно применение сока и настоев листьев и почек в комплексной терапии гипертонической болезни, для профилактики и лечения атеросклероза и ИБС. Повышение тонуса и местного иммунитета кожи определяется как антигипоксическими свойствами, так и высоким содержанием цинка. Препараты березы имеют широкий спектр противомикробной активности благодаря терпеновым соединениям, дубильным веществам, фитонцидам, аскорбиновой кислоте.

Показания к применению: воспалительные заболевания желче- и мочевыводящих путей, профилактика и лечение желчно- и почечнокаменной болезни (особенно уратурии), диффузный гломерулонефрит, сахарный диабет, дисбактериоз, отеки различного происхождения, дерматиты различной этиологии, пиодермия, экзема, трофические язвы, фурункулез, абсцессы.

Противопоказания: диффузный гломерулонефрит, беременность (настой почек).

Лекарственное сырье: почки, листья. Почки заготавливают в январе – марте, до их распускания. Листья собирают в мае, июне, сушат в хорошо проветриваемых помещениях, хранят в бумажных мешках или стеклянных банках. Срок хранения 2 года. Сок заготавливают во время начала сокодвижения (для этих целей используют деревья, подлежащие рубке).

Календула лекарственная

Однолетнее травянистое растение семейства астровых. Действующие вещества: каротиноиды (каротин, виолаксантин, флавохром, флавоксантин,

рубиксантин и др.), флавоноиды (рутин, изорамнетин, гликозиды кверцетина и др), тритерпеновые сапонины (календулозиды А, В, С, Д₁, Д₂), органические кислоты (яблочная, следы салициловой), горькие вещества (календин), смолы, слизи, эфирное масло, дубильные вещества, фитанциды, витамин С, следы алкалоидов. Содержит достаточное количество калия, магния. Концентрирует цинк, медь, молибден, селен.



Терапевтические эффекты: противовоспалительный, противомикробный, ранозаживляющий, гепатопротекторный, умеренный желчегонный, спазмолитический, умеренный болеутоляющий и дерматотонический, противозудный, ангиопротекторный, положительный инотропный, отрицательный дромотропный.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выраженная. Наибольший эффект присущ водным вытяжкам и соку. Календула повышает устойчивость к различным экстремальным воздействиям.

Поливалентное действие препаратов календулы объясняется комплексом каротиноидов, календулозидов, флавоноидов в оптимальных соотношениях в сочетании с органическими кислотами и микроэлементами, что положительно сказывается на энергообеспеченности органов и тканей при патологических состояниях. При этом следует подчеркнуть, что у водных вытяжек противовоспалительный эффект выражен максимально.

Показания к назначению: острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (риниты, тонзиллиты, ларингиты), заболевания ЖКТ (острые и хронические гастриты, энтериты, гепатохолециститы, желчнокаменная болезнь, дисбактериоз и ферментопатии, острые и хронические энтероколиты, язвенная болезнь желудка и 12 п.к., парапроктиты, проктиты), воспалительные заболевания мочеполовой системы, дерматиты, крапивница, экзема, раны, трофические язвы, пролежни (масляные вытяжки), диатезы и молочница у детей.

Противопоказания: настойку нежелательно применять в педиатрии.

Лекарственное сырье: цветки. Собирают все лето по мере раскрытия не менее половины язычковых цветков у немахровых сортов. Сушат в хорошо проветриваемых помещениях, часто переворачивая. В сушилке температура не должна превышать – 40 – 50⁰С. Срок хранения 2 года.

Крапива двудомная



Многолетнее растение семейства крапивных. Действующие вещества: хлорофилл, флавоноиды (3 – О-гликозиды и 3 – О-рутинозиды кверцетина, кемпферола, изорамнетина), органические кислоты (щавелевая, янтарная, фумаровая, молочная, лимонная, муравьиная, хинная), кремниевая кислота и ее соли, алкалоиды (никотин, ацетилхолин, гистамин, 5-гидрокситриптамин), гликозид уртецин, ситостерин, кумарины (эскулетин), крахмал, пантотеновая и аскорбиновая кислоты, витамины В₁, В₂, К, каротин. Содержит достаточное

количество калия, кальция, магния, железа, селена, бария, много молибдена и бора. Концентрирует медь, стронций, молибден, селен, барий.

Терапевтические эффекты: кровоостанавливающий, противовоспалительный, противозудный, стимулирующий регенерацию, иммуностропный, нормализующий обмен веществ, желчегонный, гепатопротекторный, усиливающий гемопоэз.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выраженная. Наиболее эффективен сок листьев.

Показания к применению: острые и хронические кровотечения различной локализации, анемия, хронические заболевания, при которых снижена сопротивляемость организма, состояние после лучевой и химиотерапии, выпадение волос, боли в суставах, кожные заболевания, сопровождающиеся зудом, болезни дыхательных и сердечно-сосудистых систем.

Лекарственное сырье: лист. Заготавливают во время цветения, сушат в помещении с хорошей вентиляцией, расстилая слоем не более 3 – 4 см, часто переворачивая. На солнце сушить не следует, т.к. сырье обесцвечивается, витамины разрушаются. Срок хранения 2 года.

Донник лекарственный



Двулетнее травянистое растение семейства бобовых. Действующие вещества: гликозид мелилотозид, мелилотин, дикумарол, кумарин, производные пурина, жироподобные вещества, кумаровая, мелилотовая, фенолкарбоновые

кислоты, белок, эфирное масло. Содержит достаточное количество калия, молибдена. Концентрирует железо, стронций, особенно молибден и селен.

Терапевтические эффекты: противовоспалительный, противомикробный, антикоагулянтный, отхаркивающий, муколитический, антиангинальный, потенцирует действие спазмолитических и противосудорожных.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выражена значительно и проявляется при различных экстремальных воздействиях.

Показания к применению: острые и хронические воспалительные заболевания органов дыхания, сопровождающиеся сухим кашлем с трудноотделяемой мокротой, ИБС (профилактика приступов стенокардии), кардионеврозы, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, повышенная склонность к тромбообразованию, острый и хронический гломерулонефрит, аднекситы, другие воспалительные заболевания мочеполовой системы.

Противопоказания: осторожно при профессиях риска! При длительном применении возможна тошнота, рвота, головная боль, сонливость.

Лекарственное сырье: цветки, листья. Заготавливают в начале цветения, сушат в тени при хорошей погоде, после сушки обмолачивают. При неправильной сушке, допускающей гниение, сырье становится ядовито. Хранят в закрытой таре. Срок хранения 2 года.

Пижма обыкновенная



Многолетнее травянистое растение семейства астровых. Действующие вещества: эфирное масло (камфора, альфа-туйон, туйол, борнеол, пинен), флавоноиды (производные лютеолина, апигенина, акацетина, кверцетина, оксилларин и др.), горькое вещество танацетин, сесквитерпеновые лактоны, алкалоиды, органические кислоты, витамин С, каротиноиды. Содержит достаточное количество калия, селена, много молибдена. Концентрирует цинк, молибден, селен.

Терапевтические эффекты: желчегонный, противовоспалительный, жаропонижающий, потогонный, противомикробный, противоглистный.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выраженная.

В основе противовоспалительного, жаропонижающего, противомикробного эффектов лежит действие эфирного масла в сочетании с флавоноидами и сесквитерпеновыми лактонами. Антиоксидантную и противогипоксическую активность обеспечивают флавоноиды, органические кислоты, витамин С в сочетании с селеном, цинком.

Показания к применению: острые и хронические холециститы и гепатиты, воспалительные заболевания желудка и кишечника, аскаридоз, энтеробиоз.

Противопоказания: беременность. Не назначают детям младшего возраста. Передозировка сопровождается тошнотой, рвотой, поносом, судорогами с возможным летальным исходом.

Лекарственное сырье: цветки. Собирают во время цветения, сушат в тени при температуре не выше 25⁰С. Не следует пересушивать сырье, так как оно при этом быстро портится. Хранят в хорошо закрытой деревянной или стеклянной таре. Срок хранения 1 год.

Рябина обыкновенная

Листопадное дерево, реже кустарник семейства розоцветных. Действующие вещества: каротиноиды (альфа- и бета-каротины, их эпоксиды, нео-бета-каротин, аурохром, лютеин, виолаксантины и др.), витамины С, Р, В₂, Е, К, фолиевая

кислота, флавоноиды (кверцитрин, рутин, кверцетин, гиперозид и др.), тритерпеноиды (урсоловая, олеанолая кислоты), дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая, кумаровая и др.), органические кислоты (яблочная, лимонная, винная, сорбиновая, парасорбиновая), сахара (глюкоза, сорбоза, сорбит, маннит), фосфолипиды (кефалин, лецитин), пектиновые вещества, фитонциды; в семенах – жирное масло гликозид амигдалин. Содержит много марганца, калий, цинк, медь, барий.



Терапевтические эффекты: нормализующий обмен веществ, ангиопротекторный, противовоспалительный, гипохолестеринемический, стресспротективный, желчегонный.

Антиоксидантная и противогипоксическая активность выраженная, наиболее эффективен сок плодов.

Основой лечебного действия является нормализация пластического и энергетического обмена на различных уровнях. Антиоксидантное и противогипоксическое действие обеспечено комплексов витаминов, флавоноидов, органических кислот, микроэлементов, а также легкоусвояемых сахаров.

Показания к применению: гиповитаминозы, атеросклероз, анемии, гастрит с пониженной секрецией, холециститы, сахарный диабет, гипертоническая болезнь I стадии, период восстановления после истощающих нагрузок, оперативных вмешательств и перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний.

Результаты исследований, проведенных на кафедре фармакологии АГМА, показали, что введение настоя листьев крапивы, настоя листьев березы и настоя листьев подорожника лабораторным животным (крысам), в большей или меньшей степени, снижает интенсивность процессов перекисидации, базируемой на уменьшении содержания продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида), на фоне повышения активности компонентов антиоксидантной системы (церулоплазмина, витамина Е) в условиях воздействия прооксидантных факторов на теплокровный организм: холодное воздействие осуществляли с использованием климатокамеры «Fentron» (Германия) при температурном режиме -15°C по 3 часа ежедневно; ультрафиолетовое облучение проводили с использованием ультрафиолетовой установки (Доровских В.А., Симонова Н.В., Патент РФ на изобретение №2348079), представляющей собой стеклянную камеру с поднимающейся крышкой, в которую встроены ультрафиолетовая горелка типа ДРТ-240-1, вентилятор для подачи воздуха и секундомер (время экспозиции – 3 минуты). Кроме этого, было проведено исследование влияния настоя на основе трехкомпонентного сбора из листьев крапивы, березы и подорожника на антиоксидантный статус теплокровного организма в условиях воздействия ультрафиолетовых лучей, которое показало, что содержание гидроперекисей липидов в крови животных, получавших на фоне облучения настой, было достоверно ниже на 32,4%, чем в контрольной (облучаемой) группе животных, диеновых конъюгатов – на 34,8%, малонового диальдегида – на 10%, в ткани печени – на 23,9%, 36% и 34,1% соответственно. Активность компонентов антиоксидантной системы была достоверно выше в группе животных, получавших настой, в сравнении с контролем: в крови экспериментальных крыс

содержание церулоплазмина на 34,3%, уровень витамина Е на 24,3%, в печени – на 30,6% и 31% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствовало о наличии антиоксидантной активности у исследуемого настоя.

Приготовление настоя на основе сбора из листьев крапивы, березы, подорожника. Листья крапивы (заготовленные во время цветения), березы (заготовленные в мае), подорожника (заготовленные в июне – июле) измельчали, смешивали из расчета 1 : 1 : 1, заливали кипящей водой из расчета 8 г на 200 мл воды, настаивали 60 минут, процеживали, осадок удаляли, настоем охлаждали. Свежеприготовленный настой хранили в холодильнике (при температуре $0^{\circ} - +2^{\circ}$ С) в течение 5 дней.

На основании проведенных исследований был получен Патент РФ на изобретение «Способ повышения антиоксидантного статуса теплокровного организма в условиях ультрафиолетового облучения» (Симонова Н.В., Доровских В.А., Анохина Р.А., Патент РФ №2424580).

Важно заметить, что общей особенностью действия биоантиоксидантов в антиоксидантной системе являются сложные многостадийные механизмы, включающие аддитивные и синергические взаимодействия, которые и обеспечивают высокую эффективность и сбалансированность функционирования антиоксидантов в организме (Н.М. Сторожок, 1996; В.А. Дадали, 2003). Синергизм антиоксидантов в биологических системах – явление, по-видимому, универсальное. Синергистами являются убихинон и токоферолы, витамин А и цинк, токоферолы и селен и другие комбинации. Синергизм имеет место в тройных и более сложных системах: витамин Е – витамин С – селен, витамин Е – витамин А – селен, витамин Е – витамин А – флавоноиды. Действие природных комплексов витамина С – это окислительно-восстановительная цепь разных форм аскорбиновой кислоты. Особенно эффективны эти системы в комбинации с флавоноидами, которые и сами по себе функционируют как активные антиоксиданты. Комбинация аскорбиновой кислоты и флавоноидов в перечисленных выше лекарственных растениях не только образует синергические

циклы, но и способствует связыванию ионов железа в биологических системах в неактивные комплексы под влиянием флавоноидов, предотвращая прооксидантные эффекты самой аскорбиновой кислоты в присутствии трехвалентного железа или кверцетина при метаболической трансформации до хиноидных продуктов.

Таким образом, природные антиоксиданты, входящие в состав растений, представляют собой многокомпонентные системы со сложным и разноплановым характером взаимодействия между компонентами, которые встраиваются в физиологическую антиоксидантную систему клетки, интегрируясь с ней и формируя новые соотношения и взаимодействия между всеми компонентами системы, результатом чего является нормализация гомеостаза и повышение эффективности адаптивных механизмов в теплокровном организме.

3.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИОКСИДАНТЫ

- **Ионол (Ionolum)** – 2,6-дитретбутил-4-метилфенол, бутилгидрокситолуол, дибунол – является жирорастворимым фенолом. Антиоксидантные свойства препарата сопряжены с его способностью связывать активные формы и соединения кислорода с образованием стабильного феноксильного радикала, не принимающего участия в цепи окислительных превращений и прерывающего цепи окисления в субстрате. Ионол первоначально был предложен для местного применения в виде 10% линимента при лечении рака мочевого пузыря. В настоящее время препарат успешно применяется при циститах, для профилактики острых ишемических повреждений органов и постишемических расстройств, высоко эффективен при лечении лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек, успешно используется в терапии больных дерматозами, способствует быстрому заживлению язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

Имеются данные о фармакокинетике 5% линимента препарата при его наружном применении. Он хорошо всасывается с поверхности кожи,

накапливается в богатых липидами тканях и определяется в очаге поражения в концентрациях, достаточных для проявления терапевтического эффекта – 32-86 мг/кг. При этом C_{max} в крови не превышает 0,64 мг/л и в последующем (через 4 часа после нанесения препарата на кожу) снижается до 0,24 мг/л. При многократном применении ионола имеется прямая зависимость между концентрацией препарата в пораженных тканях и кратностью нанесения на кожу. Учитывая это, препарат можно применять местно 2-3 раза в сутки под окклюзионную повязку длительностью до 2-3 недель.

Применяют в виде внутрипузырных инстилляций (10% линимент) при заболеваниях мочевого пузыря и наружно (5% линимент) при ожогах, обморожениях I – II степени, длительно не заживающих трофических и лучевых язвах, вяло гранулирующих ранах.

Непосредственно перед внутрипузырными инстилляциями 10 г 10% линимента дибунола (ионола) разводят в 24 – 30 мл 0,25 – 1% раствора новокаина до консистенции, пригодной для такого введения, затем полученный раствор (35 – 40 мл) вводят шприцем по катетеру в предварительно опорожненный мочевой пузырь. Инстилляций препарата производят ежедневно. Для получения противовоспалительного эффекта требуется 10 – 15 инстилляций, а иногда и меньше, противоопухолевого – не менее 25. При отсутствии улучшения в указанные сроки лечение отменяют; если установлено уменьшение размеров поражения, то лечение может быть продолжено в течение 30 – 40 дней. При необходимости курсы инстилляций повторяют.

При ожогах наносят 5% линимент дибунола тонким слоем на рану или марлевую повязку, которой покрывают рану. Смену повязки производят ежедневно или через день. Можно наносить линимент дибунола повторно в тот же день. Курс лечения 7 – 10 дней.

При обморожениях, трофических язвах также применяют 5% линимент дибунола, который наносят на пораженные участки. При необходимости линимент дибунола назначают с антибактериальными и другими препаратами.

В дерматологической практике линимент дибунола применяют также при лечении методом фонофореза.

Системное введение препарата может быть использовано в комплексной терапии острого инфаркта миокарда, так как он предупреждает активируемую стрессом избыточную продукцию NO, NO-обусловленное снижение тонуса коронарных сосудов и развитие постстрессорной гипотензии. Ионол снижает риск развития левожелудочковой сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма, нормализует концентрацию фибриногена в крови, восстанавливает фибринолитическую активность крови, уменьшает агрегацию форменных элементов крови. Однократный прием ионола в острой фазе процесса улучшает функциональные показатели работы сердца; длительный курсовой прием – стимулирует работу, но без достоверного улучшения сократительной способности миокарда. Стимуляция работы сердца наиболее отчетливо проявляется на 2-3 сутки приема (эффект дозозависимый), что может потребовать дополнительного назначения β -адреноблокаторов. При длительном курсовом назначении препарата, особенно в дозах, приближающихся и превышающих 30 мг/кг/сут, при отмене препарата или резком снижении дозы возможно развитие феномена отдачи, поэтому дозу препарата надо снижать постепенно, в течение не менее 3-х дней.

Курсовое применение ионола (особенно в высоких дозах) иногда могут сопровождать парадоксальные эффекты, когда его антиоксидантное действие трансформируется в противоположное – прооксидантное, с подавлением ферментной антиоксидантной системы митохондрий, увеличением образования кислородных радикалов, снижением функционирования цепи переноса электронов в микросомах. Такие нарушения могут быть связаны с действием продуктов окислительной модификации ионола в организме и/или взаимодействием препарата с эндогенными антиоксидантными системами с повреждением их защитных функций. Они, как правило, носят кратковременный характер и нормализуются через 3 суток после введения препарата.

Побочные эффекты: при наружном применении возможны зуд, покраснение кожи, ускоренное отторжение струпа и некротических тканей, сопровождающееся явлениями влажного некроза (при массивных ожогах); при инстилляциях – побочные эффекты, связанные с частой катетеризацией.

Противопоказания: рак мочевого пузыря при значительном прорастании опухоли в паравезикальную клетчатку и наличии метастазов (стадия T4), массивная гематурия, азотемия, острый пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Форма выпуска: 5% линимент в тубах по 25 г и банках по 25 и 800 г, 10% - в тубах по 12 г.

- **Фенозаны** (K^+ - или Li^+ -соли 4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенилпропионовой кислоты) синтезированы в ИХФ РАН, являются водорастворимыми производными ионола. Исследование влияния фенозанов (фенозана 1, фенозана 28 и гамма-пропанола) на ПОЛ у крыс при ожоговой травме показало их высокую АОА. Введение K^+ -фенозана в дозах 50 и 100 мг/кг за 1 час до ишемии печени повышало выживаемость животных до 50% вместо 25% в контроле (Басинский С.Н., Бородин Е.А., Сасько В.И., 1990).

- В настоящее время исследована возможность использования некоторых **производных малоновой кислоты** как антиоксидантов (Зражевская Е.В., 1991). Малоновая кислота является естественным для организма соединением, необходимым для синтеза жирных кислот, а также широко используется в фармацевтической промышленности для синтеза лекарственных препаратов. У малонатов обнаружены противовоспалительные, анальгетические, спазмолитические, гипотензивные, коронаролитические, противосудорожные и гипогликемические свойства. На основе малоновой кислоты создан высокоэффективный препарат для лечения цирроза печени – малотилат. Установлено, что препараты с малонат-подобной структурой снижают интенсивность окислительных процессов путем ингибирования дыхательной функции митохондрий во всех звеньях дыхательной цепи. Это свойство

используется для защиты сердечной мышцы от повреждения в ранние сроки ишемии миокарда.

- **Оксипиридины** - группа азотсодержащих гетероциклических фенолов, синтетических аналогов витамина В₆. Существенным удобством препаратов является их растворимость в воде.

- **Эмоксипин (Emoxipinum)** – 3-окси-6-метил-2-этилпиридина или 6-метил-2-этилпиридин-3-ола гидрохлорид.

Оригинальный отечественный синтетический антиоксидант группы оксипиридинов.

Эффекты: антиоксидантный, антигипоксанта́нный, ангиопротекторный, антиагрегационный.

Механизм антиоксидантного действия эмоксипина обусловлен ингибированием свободнорадикального окисления как за счёт прямого взаимодействия со свободными радикалами, так и через повышение активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты – глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Кроме того, препарат снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, тормозит переход фибрина-мономера в фибрин-полимер, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках.

Первоначально препарат был предложен для применения в офтальмологической практике в качестве средства для лечения внутриглазных кровоизлияний, диабетической ретинопатии, тромбоза центральной вены сетчатки и др.. В дальнейшем препарат стали успешно использовать при лечении других заболеваний, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и гипоксией (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, кожные заболевания, глаукома и др.). В остром периоде инфаркта миокарда ограничивает величину очага некроза, улучшает сократительную способность сердца и функцию его проводящей системы. В этом случае препарат может комбинироваться с изосорбида-5-мононитратом, что позволяет достичь большего

антиангинального и противоаритмического эффектов, предотвратить развитие сердечной недостаточности и разрыва миокарда.

При острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения, уменьшает тяжесть общемозговой и локальной неврологической симптоматики, повышает устойчивость ткани к гипоксии и ишемии. При повышенном АД оказывает гипотензивный эффект. Обладает ретинопротекторными свойствами, защищает сетчатку от повреждающего действия света высокой интенсивности, способствует рассасыванию внутриглазных кровоизлияний, уменьшает проницаемость капилляров.

Препарат используется также для профилактики осложнений при коронарной ангиографии (за день до манипуляции и в день процедуры внутривенно капельно 10 мл 1% раствор эмоксипина в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 20-30 кап/мин). Эмоксипин эффективен в комплексной терапии непароксизмальной наджелудочковой тахикардии и синдрома слабости синусового узла у детей (при данной патологии он превосходит мексидол).

Показаниями к назначению эмоксипина являются: глазные болезни, заболевания кожи, комплексная терапия инфаркта миокарда, ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения различного генеза, в том числе и травматического.

В неврологии и кардиологии начинают с внутривенного капельного (20 – 40 капель в минуту) введения 20 – 30 мл 3% раствора эмоксипина в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы 1 – 3 раза в сутки в течение 5 – 15 дней в зависимости от течения заболевания, затем переходят на внутримышечное введение 2 – 10 мл 3% раствора 2 – 3 раза в сутки в течение 20 дней.

В офтальмологии эмоксипин применяют в виде глазных капель и инъекций. Глазные капли (1%) вводят по 1 – 2 капли в конъюнктивальный мешок 2 – 3 раза в день в течение 2 – 30 и более дней; инъекции 1% раствора производят

ретробульбарно (0,5 мл), парабульбарно и субконъюнктивально (0,2 – 0,5 мл) 1 раз в день в течение 2 – 30 дней. Продолжительность лечения зависит от тяжести патологии. При необходимости лечение повторяют 2 – 3 раза в год.

Побочные эффекты: при внутривенном и внутримышечном введении могут наблюдаться возбуждение или сонливость, умеренное повышение артериального давления, кожная сыпь; при инстилляциях глазных капель может возникнуть чувство жжения; ретробульбарная, парабульбарная и субконъюнктивальная инъекции иногда вызывают боль, зуд, покраснение, уплотнение параорбитальных тканей, рассасывающееся самостоятельно.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата, беременность.

Формы выпуска: 1% раствор (глазные капли) во флаконах по 5 мл; 1% и 3% растворы для инъекций в ампулах по 1 мл и 3% - по 5 мл.

- **Мексидол (Mexidolum)** – 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат.

Синтетический антиоксидант, по химической структуре представляет собой соответствующую эмоксипину соль янтарной кислоты (сукцинат). Подобно эмоксипину, является ингибитором свободнорадикальных процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие. Препарат повышает устойчивость организма к кислородзависимым патологическим состояниям (шоку, нарушениям мозгового кровообращения и др.), улучшает мнестические функции, уменьшает токсические эффекты алкоголя и т.д..

При пероральном применении препарат быстро абсорбируется, переходит в органы и ткани. При внутримышечном введении определяется в плазме крови в течение 4 часов после введения. Максимальная концентрация составляет 3,5 – 4 мкг/мл при введении в дозе 400 – 500 мг. Мексидол быстро переходит из кровеносного русла в органы и ткани и быстро элиминируется из организма. Препарат метаболизируется в печени и выводится из организма с мочой, в основном в виде глюкуроновых конъюгатов, в незначительных количествах – в неизменном виде.

Основные фармакологические *эффекты* мексидола можно суммировать следующим образом:

- 1) активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов;
- 2) оказывает модулирующее действие на некоторые мембрансвязанные ферменты (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ионные каналы;
- 3) обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран;
- 4) блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов;
- 5) оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, улучшает синаптическую передачу;
- 6) улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Клинические испытания подтвердили эффективность мексидола при расстройствах ишемического генеза: острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях, при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей. Введение мексидола в комплексную терапию больных невирусными гепатитами позволяет сократить сроки достижения редукции клинической картины заболевания.

При ишемических повреждениях ЦНС мексидол корригирует проявления гипоксического поражения, снижает частоту двигательных расстройств, вегетативных дисфункций, оптимизирует интегративную деятельность мозга и его пластичность.

Показания к назначению: различные виды гипоксии, острые нарушения мозгового кровообращения, нарушения коронарного кровообращения,

дисциркуляторные энцефалопатии, вегетососудистые дистонии, атеросклероз, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании.

Применяют внутримышечно, внутривенно (струйно или капельно), внутрь.

Внутривенно струйно вводят в течение 5 – 7 минут, капельно – со скоростью 60 капель в минуту. Начинают с дозы 0,1 г (100 мг) 1 – 3 раза в сутки и постепенно повышают ее до получения терапевтического эффекта. Продолжительность лечения и выбор индивидуальной дозы зависят от тяжести состояния больного и эффективности терапии. Максимальная суточная доза не должна превышать 0,8 г.

При остром нарушении мозгового кровообращения (инсульт) мексидол назначают внутривенно капельно по 0,2 – 0,3 г 2 раза в сутки в первые 2 – 4 дня, а затем внутримышечно по 0,1 г 3 раза в день. Больным с дисциркуляторной энцефалопатией и вегетососудистой дистонией препарат вводят внутримышечно в дозе 0,05 – 0,1 г 3 раза в день. При абстинентном синдроме мексидол назначают по 0,1 – 0,2 г внутримышечно 2 – 3 раза в сутки или внутривенно (капельно) 1 – 2 раза в сутки, а при невротических и неврозоподобных расстройствах – внутримышечно в дозе 0,05 – 0,4 г в сутки. Для лечения атеросклеротического слабоумия у больных пожилого возраста применяют внутримышечно по 0,1 – 0,3 г в сутки. При острой нейрорепитической интоксикации препарат используют внутривенно струйно в дозе 0,05 – 0,3 г в сутки.

Внутрь назначают по 0,25 г 2 – 3 раза в день.

Побочные эффекты: тошнота, сухость во рту.

Противопоказания: нарушения функции почек и печени, наличие в анамнезе аллергии к пиридоксину (витамину В₆).

Формы выпуска: 5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл; таблетки по 0,125 г.

• **Милдронат (Mildronatum)** – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат, моногидрат.

Синтетический антиоксидант, первоначально предложенный для применения у взрослых с целью повышения выносливости по отношению к физическим нагрузкам, уменьшения явлений физического и умственного перенапряжения, ускорения реабилитации больных в послеоперационном периоде.

Милдронат – структурный аналог непосредственного предшественника карнитина – убутиробетаина, ингибирует карнитинзависимое окисление жирных кислот. При повышенной физической нагрузке, сопровождающейся усиленной мобилизацией липидов, милдронат стимулирует карнитиннезависимый кетогенез из октаноата на фоне ингибирования карнитинзависимого пути, что приводит к повышению метаболической доступности ацетил-КоА и компенсаторному усилению гликолиза. При этом происходит переключение на утилизацию глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом в тканях жизненно важных органов и, прежде всего, головного мозга. У препарата проявляются адаптационные, иммуномодулирующие, вазоактивные эффекты. При его использовании значительно повышается выносливость организма к повышенным физическим нагрузкам, восстанавливаются реактивность сосудов, мозговое кровообращение, улучшается микроциркуляция. Это обеспечивает также устойчивость к гравитационным факторам, снижение влияния гипоксии, стресса различного генеза.

Эффекты: антиоксидантный, антигипоксанта́нный, актопротекторный.

Механизм антиоксидантного эффекта связан с ограничением окисления липидов, торможением образования гидроперекисей липидов, и тем самым, сохранением целостности клеточных мембран.

Показания к назначению: комплексная терапия больных ИБС, сердечной недостаточностью, для ускорения реабилитации больных в послеоперационном периоде, уменьшения явлений физического и умственного перенапряжения, с целью повышения выносливости при физических нагрузках.

Назначают внутрь (через 30 минут после еды) и внутривенно.

В лечебных целях принимают внутрь по 0,25 г 2 – 4 раза в день. В вену вводят 5 мл 10% раствора 1 раз в день. Курс лечения 10 – 20 дней. При необходимости его повторяют после 2 – 3-недельного перерыва.

Формы выпуска: капсулы по 0,25 г (№10); 10% раствор в ампулах по 5 мл.

- **Пробукол (Probucolum)** – 4,4-(изопропилидендитио)-бис-(2,6-дитретбутилфенол).

Относится к производным бутилфенолов и является гиполипидемическим средством. Он вызывает подавление синтеза холестерина на ранних стадиях, в определенной мере снижает его абсорбцию из кишечника, увеличивает обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень. Мало влияет на концентрацию в крови триглицеридов и ЛПОНП, практически не влияет на рассасывание уже существующих бляшек.

Препарат медленно всасывается при приеме внутрь, хорошо растворяется в жировой ткани, постепенно выделяясь в кровь, поэтому его действие сохраняется в течение длительного времени (до шести месяцев после прекращения терапии). Выделяется в основном с желчью и калом, в малой степени с мочой. Особенность действия пробукола состоит в том, что он, связывая АФК, предотвращает свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности в плазме, тем самым уменьшает их захват макрофагами и превращение последних под эндотелием сосудов в «пенистые» клетки, образующие основу атеросклеротической бляшки. Под влиянием препарата увеличивается активность антиоксидантных ферментов.

Показания к назначению: нарушения липидного обмена, связанные с повышением уровня холестерина и/или липопротеинов низкой плотности; заболевания коронарных сосудов, сопровождающиеся гиперлипотеинемией.

Применяют пробукол внутрь по 0,25 – 0,5 г 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Лечебный эффект развивается обычно в течение первых 2 месяцев.

Побочные эффекты: уменьшение уровня ЛПВП; метеоризм, диарея, тошнота; нарушения сердечного ритма; головокружение (редко); аллергические реакции в виде кожного зуда.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата; острый или недавно перенесенный инфаркт миокарда; желудочковые аритмии; увеличение интервала QT на ЭКГ в покое более чем на 15% от верхней границы нормы; беременность, период кормления грудью.

Формы выпуска: таблетки по 0,25 г.

- **Димексид (Dimexidum)** широко используется в фармации в качестве растворителя лекарственных веществ, нерастворимых в воде. Кроме того, он облегчает проникновение лекарственных средств через биологические барьеры (кожу, слизистые и т.п.), т.е. обладает свойствами «пенетранта», оказывает местноанестезирующее, анальгетическое и противомикробное действие, обладает умеренной фибринолитической активностью. В качестве антиоксиданта диметилсульфоксид (димексид) является очень эффективной «ловушкой» для гидроксильного радикала, обладающего наиболее выраженным повреждающим действием. Используется как наружное средство при воспалительных и некоторых других заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Весьма высокий и устойчивый антиоксидантный эффект препарата обнаружен при тяжелых черепно-мозговых травмах. При данной патологии димексид, повышая антиоксидантный статус организма и препятствуя развитию вторичного повреждения головного мозга, определяет нейропротекторный эффект.

Показания к назначению: комплексная терапия ревматоидного артрита, болезни Бехтерева, деформирующего остеоартроза, артропатий, ушибы, растяжения связок, травматические инфильтраты, узловатая эритема, амилоидоз, тромбозы (в сочетании с гепарином), комплексное лечение системной склеродермии, фурункулеза, рожистого воспаления и т.п. (в сочетании с антимикробными препаратами), ушибы головного мозга тяжелой степени.

Применяют в виде аппликаций. В растворе соответствующей концентрации (обычно 50% раствор, а для кожи лица и других высокочувствительных участков кожного покрова – 10 – 30% раствор) смачивают салфетки и накладывают их на пораженное место на 10 – 30 минут 2 – 3 раза в день. Курс лечения – 10 – 15 процедур.

Побочные эффекты: аллергические реакции; бронхоспазм (редко).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата, тяжелая печеночная, почечная недостаточность, стенокардия, выраженный атеросклероз, глаукома, катаракта, инфаркт миокарда, кома, беременность, период кормления грудью.

Формы выпуска: концентрат для раствора для наружного применения во флаконах по 25, 50 и 100 мл; 3% раствор в ампулах для внутривенного введения.

- **Олифен (Olyphenum)** – относится к фармакологической группе антигипоксантов, представляет собой синтетический полихинон, способный формировать в клетке искусственные редокс-системы. В межклеточной жидкости препарат, очевидно, диссоциирует на полихиноновый катион и тиоловый анион. Антигипоксический эффект препарата связан, в первую очередь, с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов по дыхательной цепи. Полимеризованный фенольный комплекс обладает высокой антирадикальной активностью, препятствует развитию реакций свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов. Олифен обладает высокой электрон-объемной емкостью, связанной с полимеризацией фенольных ядер в орто-положении. Антигипоксическое действие олифена осуществляется в результате шунтирования транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, так как его окислительно-восстановительный потенциал составляет 300 мВ, что близко к значениям для цитохромоксидазы. В постгипоксическом периоде препарат приводит к быстрому окислению накопленных восстановленных эквивалентов (НАДФН₂, ФАДН). Тиосульфатная

группировка препарата обеспечивает ему заметное антиоксидантное действие, стимулирует нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов.

При пероральном приеме препарат достаточно равномерно распределяется в тканях организма, несколько в большей степени накапливаясь в ткани головного мозга. Период полувыведения олифена составляет примерно 6 часов. Минимальная разовая доза, вызывающая отчетливый клинический эффект у человека при пероральном приеме, составляет около 250 мг.

Применение препарата разрешено при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах. У больных ишемической болезнью сердца олифен уменьшает ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертываемость крови и уменьшает общее потребление кислорода. Клинические исследования показали, что при включении олифена в комплекс терапевтических мероприятий снижается летальность больных с травматическим шоком, отмечается более быстрая стабилизация гемодинамических показателей в послеоперационном периоде.

У больных хронической сердечной недостаточностью значительно снижаются проявления тканевой гипоксии; в то же время особого улучшения насосной функции сердца не происходит.

Курсовое применение препарата после операций сопровождается более быстрой стабилизацией главных гемодинамических показателей и восстановлением ОЦК в послеоперационном периоде. Кроме того выявлен антиагрегационный эффект препарата.

Олифен применяется в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита (ОДП). При данной патологии эффективность применения препарата тем выше, чем раньше начато лечение. При назначении олифена регионарно (внутриаортально) в раннюю фазу ОДП следует тщательно определять момент возникновения заболевания, так как по прошествии периода управляемости и наличии уже сформировавшегося панкреонекроза назначение препарата считается противопоказанным. Это связано с тем, что олифен, улучшая микроциркуляцию

вокруг зоны массивной деструкции, способствует развитию реперфузионного синдрома и ишемизированная ткань, через которую возобновляется кровоток, становится дополнительным источником токсинов, что может спровоцировать развитие шока. Регионарная терапия олифеном при ОДП противопоказана при четких анамнестических указаниях, что длительность заболевания превышает 24 ч; при эндотоксическом шоке или появлении его предвестников (нестабильность гемодинамики); при наличии гемолиза и фибринолиза.

Местное использование олифена у больных генерализованным пародонтитом позволяет устранить кровоточивость и воспаление десен, нормализовать показатели функциональной стойкости капилляров.

Остается открытым вопрос об эффективности олифена в остром периоде цереброваскулярных заболеваний (декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии, ишемический инсульт). Показано отсутствие влияния препарата на состояние магистрального мозгового и динамику системного кровотока.

Применяют препарат внутрь (до приема пищи или во время еды с небольшим количеством воды), внутривенно капельно или внутриаортально. Внутрь назначают взрослым по 0,5 – 1 г, детям по 0,25 г 3 раза в день. Внутривенно вводят капельно (со скоростью 40 – 60 капель в минуту) 2 мл (в 200 – 400 мл растворителя) 1 – 3 раза в день.

Побочные эффекты: аллергические реакции; нежелательные вегетативные сдвиги, включая длительное повышение артериального давления у части больных; редко кратковременное чувство сонливости, сухость во рту; при длительном курсовом применении – острые флебиты (у 6% больных) и кишечные расстройства (у 1% людей).

Противопоказания: геморрагический инсульт, беременность.

Формы выпуска: таблетки по 0,5 г (№ 10); 7% раствор в ампулах по 2 мл.

- К группе синтетических антиоксидантов относятся так же **селен-неорганические и селен-органические соединения**, механизм антирадикального действия которых связан, в основном, с активацией селен-зависимой

глутатионпероксидазы, являющейся первой линией защиты клеток организма от накопления токсических гидропероксидов и свободных радикалов.

Селен (Se) является незаменимым фактором питания. Причиной дефицита Se в растениях может быть низкое его содержание в почве (например, в почвах вулканического происхождения) либо нарушение усвоения его растениями. В настоящее время выявлены биогеохимические регионы как с высоким, так и с низким содержанием Se в почвах и растениях.

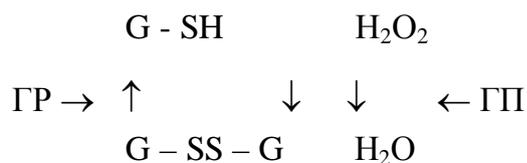
Радиоизотопным методом установлено, что ^{75}Se включается в различные клеточные и внеклеточные структуры. Особенно быстро он соединяется с белками гепатоцитов. Больше всего меченого селена обнаруживается в белках с высоким содержанием цистина. Полагают, что при этом происходит образование селенотрисульфидов, которые, подобно SH-группам мембранных белков, регулируют стабильность и проницаемость биомембран.

Селен находится в липопротеидах плазмы крови и в форменных элементах. Он обнаружен также в тканевых белках.

Еще в 1951 г. из гидролизата свиной почки было выделено вещество, которое проявляло лечебный эффект при некрозе печени у белых крыс, содержащихся на рационе, дефицитном в отношении цистина. Оказалось, что это вещество, названное «фактором 3», включает Se. В конце 1957 г. появилось сообщение о том, что с помощью селена излечивается некроз печени у животных при E-авитаминозе, причем эффективность одного атома селена приравнивалась к 1000 молекул витамина E. В начале 70-х годов была установлена идентичность «фактора 3» с ГП. Было показано, что молекула ГП содержит 4 атома Se. При недостаточности последнего в рационе у животных резко снижается уровень этого фермента в печени и эритроцитах. Так была найдена ферментная система, функция которой связана с селеном, и более понятными стали механизм его антиокислительного эффекта и сущность его биохимической взаимосвязи с витамином E.

Антиокислительное действие восстановленного глутатиона и роль ГП наглядно видны при рассмотрении механизма защиты эритроцитов от токсического действия кислорода.

При аутоокислении гемоглобина в метгемоглобин образуется супероксидный радикал (O_2^{\bullet}). Дисмутация его осуществляется с помощью супероксиддисмутазы (СОД), а образующийся пероксид водорода разрушается каталазой, а также восстановленным глутатионом:



При дефиците Se и понижении активности ГП наблюдается повышение гемолиза эритроцитов в результате повреждающего действия на мембраны H_2O_2 и липопероксидов. Таким образом, механизм антиокислительного действия в данном случае заключается в образовании глутатионпероксидазной системы, разрушающей пероксида и тем предотвращающей процесс окислительного распада клеточных мембран.

ГП в отличие от других ферментов антиокислительной защиты находится главным образом в цитозоле клетки. Относительно высока активность ГП в лейкоцитах (гранулоцитах) и тромбоцитах. Наиболее высокой оказалась активность ГП в печени, в сердечной мышце и почках она ниже. Неодинакова активность ГП в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Наивысшей активностью обладает слизистая оболочка желудка. Полагают, что фермент участвует в детоксикации как пищевых перекисных соединений, так и образующихся в желудке.

На активность ГП, помимо содержания Se в пищевом рационе, влияет также уровень поступления витаминов А и С, которые способствуют усвоению Se, его транспорту и утилизации в ферменте. Se участвует в фотохимических реакциях, связанных с функцией зрения. Полагают, что глутатионпероксидазная система, входя в состав фоторецепторов пигментного слоя сетчатки, влияет на

интенсивность фотоиндуцированных свободнорадикальных механизмов светочувствительности глаза.

В процессе обмена веществ возникают определенные взаимоотношения между селеном, витамином E и серосодержащими аминокислотами как компонентами антиокислительной системы. Взаимосвязь этих трех незаменимых факторов питания особенно четко проявляется при их дефиците в рационе. Экспериментально установлено, что у животных, получавших корм с недостаточным содержанием витамина E, понижено содержание селенидов в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме печени. Добавление в корм витамина E восстанавливает их уровень в этих органеллах. Полагают, что витамин E предохраняет селениды от окисления. С другой стороны, многими исследованиями доказано витамин-E-сберегающее действие селена, которое наиболее демонстративно проявляется у животных с E-авитаминозом. Показано, что при E-дефицитном рационе добавление в корм селена в значительной мере предотвращает накопление липопероксидов в тканях. При этом в модельных опытах с тканями животных с признаками E-авитаминоза добавление селенита тормозит накопление липоперекисей. При включении в рацион селена устраняются или предупреждаются многие симптомы E-витаминной недостаточности: беломышечная болезнь, некроз и ожирение печени, экссудативный диатез.

Селен тесно связан с обменом метионина и цистина, противодействующих развитию E-гиповитаминоза. С помощью меченого метионина показано, что Se и витамин E активируют превращение метионина в цистеин, и это сопровождается активацией синтеза глутатиона.



Функциональную взаимосвязь антиокислительного действия Se, витамина E и серосодержащих аминокислот можно представить в виде схемы, из которой видно, что витамин E ингибирует образование липопероксидов и прерывает цепь СРО, нейтрализуя свободные радикалы в момент их возникновения. Восстановленный глутатион и селеносодержащая ГП превращают образующиеся при ПОЛ липопероксиды в менее токсичные оксикислоты, предотвращая повреждение биоструктур клетки.

Неорганические соли селена (натрия селенит, бария селенит и т.д.) недостаточно эффективны из-за малой биодоступности (20-30%) и высокой токсичности. Они быстро действуют, но не кумулируют в организме. Поэтому селенорганические препараты (селен-цистеин и селен-метионин) считаются наиболее приемлемыми для применения, так как они обладают малой токсичностью, высокой биологической доступностью и способностью к пролонгации в организме (В.И. Беляев, 2002). Особое внимание уделяется рассмотрению терапевтических эффектов 2-фенил-1,2-бензизол-селенозол-3(2H)-она (эбселен), обладающего активностью глутатионпероксидазы.

Состав некоторых селеносодержащих поливитаминных препаратов

Препарат	Аскорбиновая кислота	Токоферол	Ретинол	Бета-каротин	Селен
Витрум*	60 мг	30 МЕ	4400 МЕ	600 МЕ	0,025 мг
Витрумлайф*	250 мг	200 МЕ	5000 МЕ		0,02 мг
Мультитабс-GD*	60 мг	7,35 МЕ	1235 МЕ	3,78 мг	0,125 мг
Мультитабс-LK*	60 мг	7,35 МЕ	2667 МЕ	-	0,05 мг
Поливит*	60 мг	15 МЕ	3333 МЕ		0,07 мг
Теравит*	90 мг	30 МЕ	-	5000 МЕ	0,01 мг
Триовит	100 мг	29,41 МЕ	-	10 мг	0,05 мг
Упсавит-поливитамин*	150 мг	20 МЕ	3000 МЕ	-	0,025 мг
Центрум*	60 мг	30 МЕ	5000 МЕ		0,025 мг

* - препараты содержат дополнительно витамины и/или микроэлементы, помимо указанных в таблице.

В виде монопрепарата селенит натрия не используется, но входит в состав ряда поливитаминных препаратов, содержащих различные витамины с антиоксидантным действием (токоферол, аскорбиновая кислота, ретинол, бета-каротин): Мультитабс, Поливит, Теравит, Триовит, Центрум, Упсавит-поливитамин и др..

При назначении антиоксидантных препаратов важно учитывать лекарственные взаимодействия антиоксидантов с лекарственными средствами других фармакологических групп.

Лекарственные взаимодействия антиоксидантов и представителей некоторых фармакологических групп (С.В. Оковитый, 2005)

<i>Препарат антиоксидантного действия</i>	<i>Лекарственное средство</i>	<i>Результат лекарственного взаимодействия</i>
Токоферола ацетат	Противоэпилептические средства	Повышается эффективность противоэпилептических средств
	Варфарин	Увеличение времени кровотечения
	Препараты железа	Уменьшение всасывания витамина Е
Кислота аскорбиновая	Витамин В ₁₂	Потенцирование дефицита витамина В ₁₂
	Непрямые антикоагулянты	Антагонизм
	Ацетилсалициловая кислота	Усиление кристаллурии
Ретинола ацетат (пальмитат)	Ретиноиды	Усиление токсических эффектов
	Оральные контрацептивы	Повышение в сыворотке крови витамина А
β-каротин	Неизвестны	
Ионол (дibuнол)	Неизвестны	
Эмоксипин	Фармацевтически несовместим с другими лекарственными средствами	
	Изосорбида-5-мононитрат	Потенцирование антиангинального эффекта

Пробукол	Гиполипидемические средства	Потенцирование действия гиполипидемических препаратов
	Антидепрессанты	Не рекомендуется одновременное назначение
Диметилсульфоксид (димексид)	Увеличивает всасывание, усиливает действие (иногда токсичность) других лекарств	
	Аминогликозиды, бета-лактамы, хлорамфеникол, гризеофульвин	Повышается чувствительность микроорганизмов к антибиотикам

Антиоксидантными свойствами, сопоставимыми по активности, спектру и продолжительности действия с истинными антиоксидантными препаратами, обладают более 40 широко известных лекарственных средств.

Лекарственные средства разных фармакологических групп, обладающие антиоксидантным действием:

- антиангинальные средства (нитроглицерин, дипиридамо́л);
- β-блокаторы (обзидан);
- блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем);
- ингибиторы АПФ (каптоприл);
- гепатопротекторы (эссенциале, сирепар);
- желчегонные средства (силимарин, силибор, фламин, флакумин);
- стероидные гормоны (эстрогены, глюкокортикоиды);
- НПВС (индометацин, бутадиион, аспирин);
- средства для наркоза (натрия оксибутират);
- нейролептики (аминазин);
- производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал);
- противотуберкулезный препарат (изониазид);
- дезинтоксикационные средства (реамберин);
- противоподагрическое средство (аллопуринол);

- антибиотики (цефалексин, доксициклин, ампициллин, амоксициллин, клиндамицин, рифампицин);

В заключении необходимо отметить, что антиоксидантная терапия никогда не была и не будет монотерапией. Антиоксиданты, как правило, используются в комплексной терапии заболеваний различных органов и систем, они помогают работе основных лекарственных средств, создают благоприятную почву в виде стабилизации клеточных мембран и стимуляции собственной антиоксидантной системы организма. С гордостью хочется заметить, что наибольший вклад в поиск новых антиоксидантов внесли отечественные ученые – фармакологи, и работа в этом направлении продолжается.

***История исследования антиоксидантов на кафедре фармакологии
Амурской государственной медицинской академии***

Сотрудниками кафедры фармакологии АГМА на протяжении не одного десятилетия изучаются антиоксидантные свойства различных лекарственных средств и лекарственных растений.

- **1957 – 1967 г.г.** – более 50 растений, произрастающих на Дальнем Востоке (женьшень, элеутерококк, разные виды ломоноса, серпуха овальная, леспедеца двуцветная, кодонопсис лесной, цимицифуга даурская, латук, брусника, одуванчик и др.), были изучены **под руководством профессора К.А. Мещерской**

- **1969 г.** – защита кандидатской диссертации "Сравнительная фармакологическая характеристика различных видов ломоноса" **В.А. Доровских**

***Под руководством заведующего кафедрой фармакологии, профессора
В.А. Доровских:***

- **1978 – 1997 г.г.** – исследование антиоксидантов – производных тиобарбитуровой кислоты (изотиорбамин), малоновой кислоты, пиримидина, фосфолипидов

- **1998 – 2005 г.г.** – исследование антиоксидантных свойств эмоксипина при различных видах стресса
- **2005 – 2010 г.г.** – исследование антиоксидантного действия у лекарственных растений: элеутерококк, родиола, солодка, подорожник, крапива, береза и др.
- **2006 – по настоящее время** – исследование антиоксиданта дигидрокверцетина и полисахарида арабиногалактана, полученных из лиственницы даурской
- **2008 – по настоящее время** – исследование антиоксидантных свойств дезинтоксикационного средства реамберина.



В настоящее время работа на кафедре по изучению антиоксидантов идет полным ходом. Аспиранты и сотрудники кафедры уверены, что кафедра фармакологии АГМА внесет свой вклад в поиск новых антиоксидантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакология – одна из самых сложных дисциплин в медицинских ВУЗах. На практических занятиях мы зачастую сталкиваемся с репликами студентов: «Как же можно запомнить такое количество лекарственных средств, да еще их характеристику, формы выпуска и т.д.? Это осилить невозможно!» Однако многие студенты радуют своих преподавателей прекрасными ответами, существенными вопросами по тематике занятий, интересуются научно-исследовательской деятельностью на кафедре, пытаются разобраться в современном фармацевтическом мире, становятся членами СНО и выступают в дальнейшем на внутри-, межвузовских, областных и региональных конференциях. В процессе работы с такими ребятами становится ясно, что, включаясь в изучение антиоксидантов, проводимых на кафедре последние десятилетия, вопросы, касающиеся возможности коррекции перекисного окисления липидов биологических мембран и повышения активности антиоксидантной системы организма, вызывают несомненный интерес. Именно поэтому из всего многообразия существующих на сегодняшний день литературных источников мы попытались извлечь ту основу, тот «стержень», который позволит студенту (несмотря на то, что это студент пока только третьего курса!) понять сущность процессов свободнорадикального окисления липидов в норме и патологии и приоткрыть «дверь» в мир антиоксидантов. Надеемся, что данное учебное пособие станет подспорьем в изучении фармакологии, и может быть в лице будущих сотрудников кафедры мы увидим сегодняшних студентов, которые обязательно внесут свой вклад в дальнейшее исследование антиоксидантов. Поиск лекарственных средств антиоксидантного действия продолжается!

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов

1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ В СЕБЯ МЕМБРАНЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ, ЯДЕР, МИТОХОНДРИЙ, ЛИЗОСОМ И МЕМБРАНЫ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА, ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ

- 1) двойной полисахаридный слой
- 2) двойной фосфолипидный слой
- 3) двойной белковый слой
- 4) двойной фосфолипидный слой с встроенными молекулами белков
- 5) тройной фосфолипидный слой с встроенными молекулами белков

2. МОЛЕКУЛЫ БЕЛКОВ, ВСТРОЕННЫЕ В ФОСФОЛИПИДНУЮ МАТРИЦУ БИОМЕМБРАН, ВЫПОЛНЯЮТ РОЛЬ

- 1) ферментов
- 2) переносчиков
- 3) каналов
- 4) рецепторов
- 5) антител

3. К ОСНОВНЫМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ МЕХАНИЗМАМ НАРУШЕНИЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ МЕМБРАН ОТНОСЯТСЯ

- 1) активация ПОЛ
- 2) действие эндогенных фосфолипаз
- 3) фрагментация мембран и гибель клетки
- 4) механическое (осмотическое) растяжение мембран
- 5) адсорбция на липидном слое чужеродных белков

4. СВОБОДНЫЙ РАДИКАЛ – ЭТО

- 1) молекула, атом или группа атомов, имеющих неспаренный электрон на внутренней атомной орбитали, что наделяет радикал высокой способностью к окислению
- 2) молекула, атом или группа атомов, имеющих неспаренный электрон на внешней атомной орбитали, что наделяет радикал высокой способностью к окислению
- 3) молекула, атом или группа атомов, снижающих интенсивность реакций перекисного окисления липидов биомембран
- 4) группа атомов с низкой способностью к окислению

5. СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

- 1) образуются только при онкологических заболеваниях
- 2) образуются только при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

- 3) постоянно образуются в организме человека в результате многочисленных окислительно-восстановительных процессов
- 4) образуются только при старении организма

6. К АКТИВНЫМ ФОРМАМ КИСЛОРОДА ОТНОСЯТ

- 1) молекулу воды (H_2O)
- 2) супероксидные радикалы (O_2^-)
- 3) перекись водорода (H_2O_2);
- 4) гидроксильные радикалы (OH^\bullet , HO_2^\bullet)
- 5) синглетные формы кислорода (1O_2)

7. РЕЗУЛЬТАТОМ ПОВЫШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) увеличение проницаемости мембран для ионов Na^+ → повышение уровня Na^+ внутри клетки → избыточное накопление ионов Cl^- и воды в клетке → сдавление мелких кровеносных сосудов и затруднение кровообращения
- 2) увеличение проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} → мембранодеструктивные процессы, связанные с активацией гидролитических ферментов (фосфолипаз)
- 3) увеличение проницаемости мембран для ионов K^+ → набухание митохондрий → нарушение биоэнергетических функций
- 4) увеличение поступления K^+ внутрь клетки → стабилизация соотношения H^+ и OH^- ионов
- 5) перекисное повреждение мембран лизосом → выход лизосомальных ферментов → внутриклеточный цитолиз

8. К ПРООКСИДАНТНЫМ ФАКТОРАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ультрафиолетовая радиация
- 2) ионизирующее излучение
- 3) гипотермия
- 4) прием препаратов железа, ртути, свинца
- 5) прием препаратов группы адаптогенов

9. К ПЕРВИЧНЫМ ПРОДУКТАМ ПЕРОКСИДАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) гидроперекиси липидов
- 2) диеновые конъюгаты
- 3) малоновый диальдегид
- 4) триеновые конъюгаты
- 5) шиффовы основания

10. К ВТОРИЧНЫМ ПРОДУКТАМ ПЕРОКСИДАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) гидроперекиси липидов
- 2) диеновые конъюгаты
- 3) малоновый диальдегид
- 4) триеновые конъюгаты
- 5) шиффовы основания

11. К КОНЕЧНЫМ ПРОДУКТАМ ПЕРОКСИДАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) гидроперекиси липидов
- 2) диеновые конъюгаты
- 3) малоновый диальдегид
- 4) триеновые конъюгаты
- 5) шиффовы основания

12. К ФЕРМЕНТНЫМ АНТИОКСИДАНТАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) супероксиддисмутаза
- 2) глутатионпероксидаза
- 3) церулоплазмин
- 4) аскорбиновая кислота
- 5) токоферол

13. К МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫМ НЕФЕРМЕНТАТИВНЫМ КОМПОНЕНТАМ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСИТСЯ

- 1) супероксиддисмутаза
- 2) глутатионпероксидаза
- 3) церулоплазмин
- 4) аскорбиновая кислота
- 5) токоферол

14. К ЖИРОРАСТВОРИМЫМ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТАМ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСИТСЯ

- 1) супероксиддисмутаза
- 2) глутатионпероксидаза
- 3) церулоплазмин
- 4) аскорбиновая кислота
- 5) токоферол

15. К ВОДОРАСТВОРИМЫМ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТАМ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСИТСЯ

- 1) супероксиддисмутаза
- 2) глутатионпероксидаза
- 3) церулоплазмин
- 4) аскорбиновая кислота
- 5) токоферол

16. В ПЛАЗМЕ КРОВИ КОНЦЕНТРАЦИЯ СВОБОДНОГО ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА СВЕДЕНА К МИНИМУМУ ЗА СЧЕТ ОКИСЛЕНИЯ Fe^{2+} ДО Fe^{3+} (БЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ РАДИКАЛОВ), ОСУЩЕСТВЛЯЕМОГО

- 1) супероксиддисмутазой
- 2) глутатионпероксидазой
- 3) церулоплазмином
- 4) каталазой
- 5) фосфолипазой

17. АНТИОКСИДАНТНЫЕ СРЕДСТВА – ЭТО

- 1) лекарственные препараты, запускающие каскад реакций перекисного окисления липидов биомембран
- 2) лекарственные препараты, способные предотвращать избыточный синтез АФК, снижать интенсивность ПОЛ и способствовать повышению содержания и активности эндогенных антиоксидантов
- 3) лекарственные препараты, повышающие неспецифическую резистентность организма
- 4) лекарственные препараты, обладающие иммуномодулирующим действием

18. К ПРИРОДНЫМ АНТИОКСИДАНТАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) эмоксипин
- 2) флавоноиды
- 3) ионол
- 4) токоферол
- 5) аскорбиновая кислота

19. К АНТИОКСИДАНТАМ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) эмоксипин
- 2) флавоноиды
- 3) ионол
- 4) токоферол
- 5) аскорбиновая кислота

20. К АНТИОКСИДАНТАМ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) эмоксипин
- 2) флавоноиды
- 3) селенсодержащие соединения
- 4) токоферол
- 5) цистеин

21. К АНТИОКСИДАНТАМ КОСВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) эмоксипин
- 2) флавоноиды
- 3) селеносодержащие соединения
- 4) токоферол
- 5) цистеин

22. АНТИОКСИДАНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА

- 1) доноры протона
- 2) активаторы ферментативных компонентов АОС
- 3) катализаторы
- 4) ловушки радикалов
- 5) комплексообразователи

23. ТОКОФЕРОЛЫ ПО МЕХАНИЗМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ К ГРУППЕ

- 1) доноры протона
- 2) полиены
- 3) катализаторы
- 4) ловушки радикалов
- 5) комплексообразователи

24. РЕТИНОЛ И КАРОТИНОИДЫ ПО МЕХАНИЗМУ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ К ГРУППЕ

- 1) доноры протона
- 2) полиены
- 3) катализаторы
- 4) ловушки радикалов
- 5) комплексообразователи

25. ВИТАМИН Е ВВОДЯТ

- 1) внутрь
- 2) внутривенно
- 3) внутримышечно
- 4) ингаляционно
- 5) подкожно

26. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) индивидуальная непереносимость препарата
- 2) опухоли молочных желез
- 3) бронхиальная астма
- 4) почечная недостаточность
- 5) беременность

27. ПОМИМО АНТИОКСИДАНТНОГО ЭФФЕКТА АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА ОБЛАДАЕТ

- 1) антиангинальным действием
- 2) антигеморрагическим действием
- 3) антитоксическим действием
- 4) антисклеротическим действием
- 5) иммуностимулирующим действием

28. К ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТАМ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ ОТНОСЯТСЯ

- 1) тошнота, рвота, диарея
- 2) утомляемость, бессонница
- 3) повышение артериального давления
- 4) креатинурия, образование камней в почках, особенно при ХПН
- 5) повышение уровня глюкозы крови

29. ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА А ВВОДЯТ

- 1) внутрь
- 2) внутривенно
- 3) внутримышечно
- 4) ингаляционно
- 5) местно

30. КВЕРЦЕТИН ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ

- 1) флавоноидов
- 2) токоферолов
- 3) оксипиридинов
- 4) фенозанов
- 5) каротиноидов

31. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ИОНОЛА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) рак мочевого пузыря при значительном прорастании опухоли в паравезикальную клетчатку и наличии метастазов (стадия T4)
- 2) массивная гематурия
- 3) острый пиелонефрит
- 4) пузырно-мочеточниковый рефлюкс
- 5) ишемическая болезнь сердца

32. ПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ЭМОКСИПИНА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) острый пиелонефрит
- 2) глазные болезни
- 3) заболевания кожи
- 4) комплексная терапия ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения
- 5) комплексная терапия инфаркта миокарда

33. К ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТАМ ЭМОКСИПИНА ОТНОСЯТСЯ

- 1) бронхоспазм
- 2) возбуждение или сонливость
- 3) умеренное повышение артериального давления
- 4) кожная сыпь
- 5) кристаллурия

34. ПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ МЕКСИДОЛА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) различные виды гипоксии
- 2) острые нарушения мозгового кровообращения
- 3) нарушения коронарного кровообращения
- 4) купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании
- 5) почечная недостаточность

35. МЕКСИДОЛ ВВОДЯТ

- 1) внутрь
- 2) внутривенно
- 3) внутримышечно
- 4) ингаляционно
- 5) местно

36. К ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТАМ ПРОБУКОЛА ОТНОСЯТСЯ

- 1) бронхоспазм
- 2) метеоризм, диарея, тошнота
- 3) нарушения сердечного ритма
- 4) уменьшение уровня ЛПВП
- 5) аллергические реакции в виде кожного зуда

37. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ДИМЕКСИДА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) глаукома, катаракта
- 2) тяжелая печеночная, почечная недостаточность
- 3) стенокардия
- 4) гипертоническая болезнь
- 5) беременность, период кормления грудью

38. АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ОБЛАДАЮТ

- 1) блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем)
- 2) диуретики (фуросемид, верошпирон)
- 3) гепатопротекторы (эссенциале, сирепар)
- 4) стероидные гормоны (эстрогены, глюкокортикоиды)
- 5) противоподагрическое средство (аллопуринол)

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ:

1 – 4; 2 – 1, 2, 3, 4; 3 – 1, 2, 4, 5; 4 – 2; 5 – 3; 6 – 2, 3, 4, 5; 7 – 1, 2, 3, 5; 8 – 1, 2, 3, 4; 9 – 1, 2; 10 – 3, 4; 11 – 5; 12 – 1, 2; 13 – 3; 14 – 5; 15 – 4; 16 – 3; 17 – 2; 18 – 2, 4, 5; 19 – 1, 3; 20 – 1, 2, 4; 21 – 3, 5; 22 – 1, 3, 4, 5; 23 – 1; 24 – 2; 25 – 1, 3; 26 – 1, 2; 27 – 2, 3, 4, 5; 28 – 1, 2, 4; 29 – 1, 3, 5; 30 – 1; 31 – 1, 2, 3, 4; 32 – 2, 3, 4, 5; 33 – 2, 3, 4; 34 – 1, 2, 3, 4; 35 – 1, 2, 3; 36 – 2, 3, 4, 5; 37 – 1, 2, 3, 5; 38 – 1, 3, 4, 5.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что представляют собой биологические мембраны в теплокровном организме?
2. Какие молекулярные механизмы нарушения барьерной функции мембран вы знаете?
3. Дайте краткую характеристику теории перекисного окисления липидов (ПОЛ) по этапам.
4. Обоснуйте роль перекисного окисления липидов в патогенезе сердечно-сосудистых, бронхо-легочных, воспалительных и онкозаболеваний.
5. Охарактеризуйте основные этапы образования продуктов пероксидации.
6. При каких условиях происходит активация процессов перекисного окисления липидов в теплокровном организме?
7. К каким изменениям на уровне клетки приводит повышение интенсивности процессов пероксидации?
8. Назовите основные компоненты антиокислительной системы (АОС) на уровне клетки и организма в целом.
9. Перечислите основные повреждающие эффекты перекисного окисления липидов (ПОЛ) на клеточном уровне.
10. Какие конечные продукты процессов пероксидации в теплокровном организме вы знаете?
11. Дайте определение понятия «антиоксидант».
12. Назовите общие свойства биоантиоксидантов.

13. Изложите известные Вам классификации антиоксидантов и назовите основных ее представителей.
14. Назовите основные направления фармакологического действия токоферолов.
15. Дайте краткую характеристику истинным антиоксидантам – флавоноидам.
16. Каких представителей синтетических антиоксидантов Вы знаете?
17. К какой фармакологической группе относятся селен-органические и селен-неорганические соединения?
18. Какие лекарственные средства других фармакологических групп, обладающие антиоксидантным действием, Вам известны?

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс (диагностика, терапия, профилактика) / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков. – Новосибирск: Наука, Сибир. отд-ние, 1993. – 181 с.
2. Абрамова Ж.И. Человек и противоокислительные вещества. – Л.: Наука, 1985. – 220 с.
3. Доровских В. А. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса / В. А. Доровских, Е. А. Бородин, С. С. Целуйко. – Благовещенск, 2000. – 183 с.
4. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов / С.В. Оковитый, С.Н. Шуленин, А.В. Смирнов. – СПб.: ФАРМиндекс, 2005. – 72 с.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М. Наука, 1972. – 320 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
7. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник для вузов / Д.А. Харкевич. - М: Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2008 – 2010 гг. – 728 с.
8. Физиология человека: в 3-х т.: Пер. с англ. / Под ред. Р.Шмидта, Г.Тевса. – М.: Мир, 1996. – Т.2. – 313 с.
9. Адо А. Д., Новицкий В. В. Патологическая физиология: Учебник для мед. вузов.- Томск, 1994.- 468 с.
10. Иванов В.В. Патологическая физиология /В.В.Иванов. – Красноярск, 1997. – 305 с.
11. Бородин Е. А. Медицинские аспекты клеточных мембран / Е.А.Бородин – Благовещенск, 1989. – 148 с.
12. Скулачев В. П. Энергетика биологических мембран/В.П.Скулачев. М. : Наука, 1989. – 564 с.

13. Сорокина И.В. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению / И.В.Сорокина, А.П.Крысин, Т.Б.Хлебникова, В.С.Кобрин. – Новосибирск: СО РАН, ГПНТБ, 1997. – 68 с.
14. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность / В.А.Рогинский. – М.: Наука, 1988. – 247 с.
15. Арчаков А. И. Микросомальное окисление/А.И.Арчаков – М. : Наука, 1975. – 324 с.
16. Афанасьев И. Б. Кислородные радикалы в химии и биологии / И. Б. Афанасьев. – Минск, 1984. – 243 с.
17. Букин В.Н. Биохимия витаминов / В.Н.Букин. – М.: Медицина, 1982. – С. 17 – 19.
18. Спиричев В.Б. Биологическая роль жирорастворимых витаминов / В.Г. Спиричев, И.Я. Конь // Итоги науки и техники. ВИНТИ, 1989. – Т. 37. – 226с.
19. Макаров В. Г. Изучение механизма антиоксидантного действия витаминов и флавоноидов / В.Г. Макаров, М.Н. Макаров, А.И. Селезнева // Вопросы питания. – М.: Изд.дом ГЭОТАР-МЕД, 2005 (№ 1). – Т. № 74. – С. 10-13.
20. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С: Химия и биохимия. – М.: Мир, 1999. – 186 с.
21. Владимиров Ю. А., Потапенко А. Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов: Учеб. пособие для мед. и биол. спец. вузов.- М.: Высш. шк., 1989.
22. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43-51.
23. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах/ Ю.А.Владимиров // Соросовский образовательный журнал ISSEP. – 2000. – Т. 6. - №12. – С. 13 – 19.

24. Кулинский В. И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация/В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал ISSEP, 1999. – Т. 5. - №1 (38). – С. 2 – 7.
25. Пастушенков Л. В. Лекарственные растения/ Л.В.Пастушенков, А.Л.Пастушенков, В.Л. Пастушенков. – Л. : Лениздат. – 1990. – 384 с.
26. Пастушенков Л. В. Фармакотерапия с основами фитотерапии : учеб. для вузов в 2 ч/Л.В. Пастушенков, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: СПХФИ, 1995. - 486с.
27. Гичев Ю.П. Экологические аспекты медицины / Под ред. Ю.П. Гичева. – Новосибирск: СО РАМН. – 2000. – 239 с.
28. Агаджанян Н. А. Экология человека / Н. А. Агаджанян, Ю. П. Гичев, В. И. Торшин. – М., 1999. – 355 с.
29. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В.Скальный, И.А.Рудаков. – М.: Изд.дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
30. Черданцев Д.А. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите / Д.В.Черданцев, Ю.С.Винник, Э.В.Каспаров, Н.М.Титова, О.В.Первова. – Красноярск, 2002. – 41 с.
31. Beyer R.E. Cell: Structure and Function / R.E.Beyer // Biochem. and Cell Biol. – 1992. – V. 70. – P. 390.
32. Wayner D.D.M. Oxidative stress / D.D.M.Wayner, G.M.Burton, K.U.Ingold // Biochem. et biophys. Acta. – 1987. – V.924. – P. 408.
33. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radical in Biology and Medicine. Oxford: Cbarendon press. - 1995. - P.332.
34. Forman H.J. Oxygen radicals: systemic events and disiese processes / H.J.Forman. – Basel: Karger, 1999. – P. 71.
35. Guemori L. Free radicals, aging and degenerative diseades / L.Guemori, Y.Artur, B.Herbeth, C.Jeandel, G.Cuny, G.Siest // Clin. Chem. – 1991. – V. 37. – P.1932.
36. Marklund S.L. Antioxidants in therapy and preventive medicine / S.L.Marklund, K.Karlsson. – N.Y.: Plenum press, 1990. – P. 212.

37. Chernyak G.J. Biochemistry and Biophysics of Cytochrome P-450: Structure, Function, Biotechnological, Ecological Aspects / G.J.Chernyak, N.J.Portyanaya, L.A.Tiunov. – Moscow, 1991. – P. 101.

38. Медицинская литература. Электронная база данных по медицине. (<http://www.medbook.net.ru>)

39. Wikipedia. Электронная энциклопедия. (<http://www.wikipedia.org>)

В МИРЕ АНТИОКСИДАНТОВ

Учебное пособие

Доровских Владимир Анатольевич, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО АГМА, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.

Целуйко Сергей Семенович, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО АГМА, профессор, д.м.н.

Симонова Наталья Владимировна, ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО АГМА, к.м.н.

Анохина Раиса Афанасьевна, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО АГМА, к.м.н.