

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭТОКСИДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИПЕРТОНИИ

DOI: 10.17691/stm2020.12.2.08

УДК 616.12–008.46:678.048

Поступила 22.10.2019 г.



**В.Г. Кукес**, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup>; руководитель научного направления «Фармакология»<sup>2</sup>;

**О.К. Парфенова**, студентка Института фармации им. А.П. Нелюбина<sup>1</sup>;

**Б.К. Романов**, д.м.н., зам. генерального директора по научной работе<sup>2</sup>;

**А.Б. Прокофьев**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup>; директор Центра клинической фармакологии<sup>2</sup>;

**Е.В. Парфенова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. генерального директора<sup>3</sup>; директор Института экспериментальной кардиологии<sup>3</sup>;

**Н.Г. Сидоров**, студент Института фармации им. А.П. Нелюбина<sup>1</sup>;

**А.А. Газданова**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup>;

**Л.И. Павлова**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup>;

**В.И. Зозина**, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup>;

**А.Д. Андреев**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>;

**Т.В. Александрова**, старший аналитик<sup>2</sup>;

**С.В. Чернова**, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева<sup>1</sup>;

**Г.В. Раменская**, д.фарм.н., директор Института фармации им. А.П. Нелюбина<sup>1</sup>;

зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Малая Трубецкая, 8/2, Москва, 119991;

<sup>2</sup>Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава РФ, Петровский бульвар, 8, стр. 2, Москва, 127051;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552

**Цель исследования** — изучить воздействие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малата (Этоксидола) на концентрацию метаболитов окислительного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и гипертонией.

**Материалы и методы.** Обследовано 126 человек с ХСН I–III ФК. Пациенты дополнительно к индивидуальной терапии получали внутривенные инфузии Этоксидола. Определяли содержание в крови 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), напряжение кислорода ( $pO_2$ ), pH, концентрацию общих перекисей, лактата, альдостерона. Определение уровня 2,3-ДФГ (г/л эритроцитов) в цельной крови проводили ферментным методом с использованием набора реагентов ф. Rosh (Германия), значения  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH, лактат в венозной крови измеряли на газовом анализаторе Stat Profil pHox Ultra (Nova Biomedical, США). Показатели окислительного стресса — концентрацию общих перекисей в плазме крови — изучали методом ИФА с помощью набора OxyStat (Biomedica, Австрия). Всем пациентам выполняли забор крови из периферической вены до и через 6 дней после ежедневного внутривенного введения Этоксидола.

**Результаты.** У пациентов I, II, III ФК ХСН на 7-й день после внутривенного введения Этоксидола в дозе 100 мг/сут отмечалось статистически значимое ( $p=0,0002$ ) повышение уровня  $PaO_2$  на 15,7; 17,4 и 22,8% соответственно. У пациентов I, II, III ФК ХСН в группе, где применялась стандартная терапия, отмечалось статистически значимое ( $p=0,002$ ) снижение уровня 2,3-ДФГ на 2,7; 2,4

**Для контактов:** Кукес Владимир Григорьевич, e-mail: elmed@yandex.ru

и 4,0% соответственно. На 7-й день после введения Этоксидола в дозе 100 мг/сут также отмечалось его снижение на 5,7; 10,5 и 26,2% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Установлено отрицательное воздействие повышенной концентрации активных форм кислорода на различные функции организма и негативное влияние их на патофизиологию многих заболеваний. Использование антиоксидантов, в том числе представленного нами Этоксидола, может стать ключом к разработке профилактических мер для многих тяжелых заболеваний.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода; антиоксиданты; сердечная недостаточность; гипертония; теломеры.

**Как цитировать:** Kukes V.G., Parfenova O.K., Romanov B.K., Prokofiev A.B., Parfenova E.V., Sidorov N.G., Gazdanova A.A., Pavlova L.I., Zozina V.I., Andreev A.D., Aleksandrova T.V., Chernova S.V., Ramenskaya G.V. The mechanism of action of ethoxidol on oxidative stress indices in heart failure and hypotension. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(2): 67–73, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.2.08>

English

## The Mechanism of Action of Ethoxidol on Oxidative Stress Indices in Heart Failure and Hypotension

**V.G. Kukes**, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases<sup>1</sup>; Head of the Scientific Direction “Pharmacology”<sup>2</sup>;

**O.K. Parfenova**, Student, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy<sup>1</sup>;

**B.K. Romanov**, MD, DSc, Deputy Director General on Scientific Work<sup>2</sup>;

**A.B. Prokofiev**, MD, DSc, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases<sup>1</sup>; Director of the Clinical Pharmacology Center<sup>2</sup>;

**E.V. Parfenova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General<sup>3</sup>; Director of the Institute of Experimental Cardiology<sup>3</sup>;

**N.G. Sidorov**, Student, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy<sup>1</sup>;

**A.A. Gazdanova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases<sup>1</sup>;

**L.I. Pavlova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases<sup>1</sup>;

**V.I. Zozina**, PhD Student, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases<sup>1</sup>;

**A.D. Andreev**, Student, Medical Faculty<sup>1</sup>;

**T.V. Aleksandrova**, Senior Analyst<sup>2</sup>;

**S.V. Chernova**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev<sup>1</sup>;

**G.V. Ramenskaya**, DSc, Director, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy<sup>1</sup>; Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Malaya Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Bld. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15A 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

**The aim of the investigation** was to study the effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine malate (Ethoxidol) on the concentration of oxidative stress metabolites in patients with chronic heart failure (CHF) and hypertension.

**Materials and Methods.** 126 patients with FC I–III CHF have been examined. In addition to their individual therapy these patients received intravenous infusions of Ethoxidol. Blood content of 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG), oxygen tension ( $pO_2$ ), pH, concentration of total peroxides, lactate, and aldosterone were identified. 2,3-DPG levels (g/L erythrocytes) in whole blood samples were determined by an enzyme assay using the reagent kit (Rosh, Germany), values of  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH, lactate in the venous blood were measured using gas analyzer Stat Profil pHox Ultra (Nova Biomedical, USA). Indices of oxidative stress, i.e. the concentration of plasma total peroxides, were investigated by ELISA using OxyStat kit (Biomedica, Austria). Peripheral venous blood samples were collected from all patients before and 6 days after the daily intravenous Ethoxidol infusion.

**Results.** In patients with FC I, II, III CHF, on day 7 after intravenous Ethoxidol infusion at a dose of 100 mg/day, statistically significant growth ( $p=0.0002$ ) of  $PaO_2$  level by 15.7, 17.4, and 22.8%, respectively, was noted. In patients with FC I, II, III CHF in the group receiving standard therapy, statistically significant ( $p=0.002$ ) reduction of 2,3-DPG level by 2.7, 2.4, and 4.0%, respectively, was registered. On day 7 after the infusion of Ethoxidol at a dose of 100 mg/day, its decrease by 5.7, 10.5, and 26.2%, respectively ( $p < 0.0001$ ), was also observed.

**Conclusion.** The increased concentrations of active oxygen forms have been established to negatively affect various bodily functions and adversely influence the pathophysiology of numerous diseases. Application of antioxidants, including Ethoxidol presented by us in this article, may become a clue to the development of preventive measures for many serious diseases.

**Key words:** active forms of oxygen; antioxidants; heart failure; hypertension; telomeres.

## Введение

В результате окислительно-восстановительных реакций, лежащих в основе метаболических процессов организма человека, образуются перекисные соединения. В последнее время идет изучение влияния активных форм кислорода (АФК) на патофизиологию многих заболеваний, причем этот интерес обусловлен не только прямой токсичностью, но и изменением сигнальных путей, которые регулируют функции клеток и органов.

Органические перекиси являются первыми продуктами реакций, происходящих между клеточными компонентами и АФК. Существует прямая зависимость между присутствием АФК ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ) и циркулирующими биологическими перекисями. АФК являются необходимыми компонентами жизнедеятельности клеток и организма в целом. Они принимают участие во многих метаболических и регуляторных процессах. Условием осуществления всех этих процессов является поддержание физиологического уровня АФК за счет функционирования антиоксидантных систем. Например, коэнзим Q10 участвует в антиоксидантной защите организма [1–4]. Нарушение работы убихинона ведет к дестабилизации цепи переноса электронов (ЦПЭ), что является одной из причин снижения сократимости миокарда. Антиоксиданты также служат переносчиками электронов, и это способствует нормализации работы ЦПЭ и улучшению сократимости миокарда.

Окислительный стресс связан со свободными радикалами и вызывает снижение активности ферментов и субстанций, в том числе 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). Этот вторичный мессенджер, находящийся в эритроцитах, влияет на основную их функцию — транспорт кислорода. Изменение содержания 2,3-ДФГ в свою очередь изменяет сродство гемоглобина к кислороду: ускоряет диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород. При снижении содержания 2,3-ДФГ уменьшается напряжение кислорода в крови. 2,3-ДФГ полностью блокируется  $H_2O_2$  [5–7]. Авторы [5] в 2000 г. доказали, что при добавлении  $H_2O_2$  синтез 2,3-ДФГ снижается, а в работах [6–8] было установлено, что он полностью блокируется.

При гипоксии увеличиваются концентрации кислых продуктов — лактата, активного кислорода, что вызывает снижение активности изоферментов цитохрома P450, к примеру изофермента CYP 3A4, и это ухудшает течение сердечной недостаточности. CYP 3A4 участвует в метаболизме альдостерона, поэтому его активация повышает уровень метаболизма альдостерона [9], что способствует снижению кон-

центрации и нормализации водно-электролитного обмена [10].

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрирован антиоксидант второго поколения — малотоксичный отечественный лекарственный препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат (Этоксидол), который проявляет антигипоксический эффект при ишемических состояниях, развивающихся на фоне сахарного диабета (зарегистрированное показание). Он был синтезирован и изучен в 1993 г. Л.Н. Серновым.

Установлено, что под действием Этоксидола при экспериментальной ишемии миокарда у 10-месячных белых крыс повышается активность ферментов антиоксидантной системы клеток — супероксиддисмутазы и каталазы, уменьшается выраженность оксидативного стресса, снижается количество продуктов перекисного окисления липидов — диенового конъюгата и малонового диальдегида. Все это сопровождается признаками стабилизации мембран кардиомиоцитов, уменьшением степени тканевой гипоксии и повышением содержания АТФ в гомогенате миокарда.

На основе полученных положительных результатов доклинических исследований была проведена пострегистрационная клиническая оценка эффективности и безопасности Этоксидола, расширяющая показания [8].

**Целью исследования** явилось изучение механизма действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малата (Этоксидола) на концентрацию метаболитов окислительного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гипертонией.

## Материалы и методы

В исследовании участвовало 126 человек с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III функционального класса (ФК). Пациенты дополнительно к индивидуальной терапии получали внутривенные инфузии Этоксидола. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. От каждого пациента получено информированное согласие.

Выявляли содержание в их крови 2,3-ДФГ, напряжение кислорода ( $pO_2$ ), pH, концентрацию общих перекисей, лактата, альдостерона. Уровень 2,3-ДФГ (г/л эритроцитов) в цельной крови определяли ферментным методом с использованием набора реагентов ф. Rosh

(Германия);  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH, лактат в венозной крови измеряли на газовом анализаторе Stat Profil pHox Ultra (Nova Biomedical, США). Показатели окислительного стресса — концентрацию общих перекисей в плазме крови — оценивали методом ИФА с помощью набора OxyStat (Biomedica, Австрия). Всем пациентам проводили забор крови из периферической вены до и через 6 дней после ежедневного внутривенного введения Этоксидола.

**Статистическая обработка данных.** Статистический анализ результатов выполняли при помощи программы IBM SPSS Statistics 20.0. Для описания показателей, представленных в количественных переменных при предполагаемом нормальном распределении генеральной совокупности, использовали параметрические методы описательной статистики: среднее выборочное значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $\bar{x} \pm \sigma$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У пациентов с ХСН I, II, III ФК на 7-й день после внутривенного введения Этоксидола в дозе 100 мг/сут отмечалось статистически значимое ( $p=0,0002$ ) повышение уровня  $PaO_2$  по сравнению со значениями до лечения на 15,7; 17,4 и 22,8% соответственно (см. таблицу). У пациентов I, II, III ФК ХСН при оценке эффективности стандартной терапии (до введения Этоксидола) отмечено статистически значимое ( $p=0,002$ ) снижение уровня 2,3-ДФГ по сравнению со значениями до лечения на 2,7; 2,4 и 4,0% соответственно; на 7-й день после внутривенного введения Этоксидола в дозе 100 мг/сут выявлено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) более существенное снижение его уровня на 5,7; 10,5 и 26,2% соответственно.

### Динамика показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью до и после лечения Этоксидолом ( $\bar{x} \pm \sigma$ )

| Показатели  | Стандартная терапия | После лечения Этоксидолом |
|---|---------------------|---------------------------|
| $pO_2$ , мм рт. ст.                                 | 39,26 $\pm$ 16,80   | 59,96 $\pm$ 23,27         |
| 2,3-ДФГ, г/л:                                       |                     |                           |
| I, II ФК  | 0,51 $\pm$ 0,04     | 0,43 $\pm$ 0,04           |
| III ФК  | 0,23 $\pm$ 0,02     | 0,32 $\pm$ 0,02           |
| Эхо-КГ, фракция выброса, %                          | 51,60 $\pm$ 5,88    | 53,40 $\pm$ 5,45          |
| Общая концентрация органических перекисей, мкмоль/л | 1220 $\pm$ 250      | 1050 $\pm$ 210            |
| pH  | 7,41 $\pm$ 0,04     | 7,39 $\pm$ 0,04           |
| Лактат, ммоль/л                                     | 2,23 $\pm$ 0,64     | 1,91 $\pm$ 0,76           |
| Объем диуреза, мл                                   | 490,0 $\pm$ 188,40  | 1020,0 $\pm$ 178,80       |

## Обсуждение

Полученные нами данные позволяют предположить, что действие Этоксидола зависит от механизма обратной связи оксидазных систем, а именно от повышения активности супероксиддисмутазы (СОД). Это может быть связано с увеличением продукции  $O_2^{\cdot -}$ , что впоследствии снижает концентрацию органических перекисей [11].

Т. Sousa с соавт. [12] изучали особенности патогенеза гипертонии. Учитывая, что ангиотензин II (Ang II) является основным гормоном, повышающим давление, они вводили его крысам для установления путей развития гипертонии. Этот гормон вызывает сужение выносящих артериол и, как следствие, снижение гидростатического и повышение онкотического давления в перитубулярных капиллярах — оба эти эффекта приводят к увеличению реабсорбции воды и натрия. Для оценки эффекта лечения крысам также вводили полиэтиленгликоль-каталазу (ПЭГ-каталазу).

При введении Ang II отмечалось увеличение экспрессии  $H_2O_2$ . Уровень  $H_2O_2$  повышался в плазме и моче, однако Ang II оказывал двойной эффект на уровень ангиотензиногена: он был увеличен в моче, но снижен в плазме. Кроме того, Ang II повышал уровень  $H_2O_2$  в мозговом слое почки, а ПЭГ-каталаза снижала его (рис. 1).

У крыс с гипертонической болезнью установлено повышение системного уровня  $H_2O_2$  и в моче, что вызывает сужение сосудов и в результате приводит к повышению давления.

Повышение уровня  $H_2O_2$  увеличивает синтез Ang II в почках, что способствует активации ренин-ангиотензиновой системы, а следовательно, и повышению давления. ПЭГ-каталаза имела лишь кратковременную эффективность, несмотря на устойчивое снижение уровня  $H_2O_2$  [12]. Хотя артериальное давление было заметно снижено в первые дни введения ПЭГ-каталазы, этого эффекта не замечено в конце лечения, что свидетельствует о необходимости применения антиоксидантов.

Т. Münzel с соавт. [13] рассмотрели молекулярные основы окислительного стресса при сердечной недостаточности. Она характеризуется активацией симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Эта нейроэндокринная активация связана с окислительным стрессом в миокарде и сосудистой сети. У пациентов с сердечной недостаточностью окислительный стресс возникает в миокарде и плазме крови и коррелирует с дисфункцией левого желудочка. АФК отрицательно влияют на перемещение кальция в миокарде ( $Ca^{2+}$ ), что становится причиной аритмии и способствует ремоделированию сердца, вызывая гипертрофическую передачу сигналов, апоптоз и некроз. Ферментативные источники для АФК, такие как NADPH-оксидазы (NOX), несвязанный оксид азота (NO) и митохондрии, считаются источниками АФК при

сердечной недостаточности, что вызывает дисфункцию сосудов и миокарда. Важно, что митохондрии усиливают синтез АФК, происходящих из NOX, и могут таким образом функционировать как окислительно-восстановительные центры в физиологии сердца и при его болезни [13].

В митохондриях миоцитов  $O_2$  генерируется ЦПЭ, но быстро превращается в  $H_2O_2$  с помощью марганецзависимой СОД.  $H_2O_2$  затем удаляется антиоксидантными ферментами (глутатионпероксидазой и пероксиредоксином), которые генерируют NADPH [13].

В митохондриях цикл Кребса генерирует NADH, который отдает электроны ЦПЭ для производства АТФ. Тем не менее цикл Кребса также производит субстраты, которые восстанавливают NADPH, что в свою очередь регенерирует антиоксидантные ферменты. При сердечной недостаточности дефекты в расположении цитозольных  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  в миоцитах сердца (например, уменьшение высвобождения саркоплазматического ретикулума  $Ca^{2+}$  и повышение  $Na^+$ ) уменьшают накопление митохондриального  $Ca^{2+}$  и тем самым препятствуют регенерации NADH и NADPH, что нарушает выработку АТФ, провоцируя выброс АФК из митохондрий [13, 14].

При сердечной недостаточности ограниченные субстраты для производства АТФ (т.е. NADH) и элиминации АФК (т.е. NADPH) сталкиваются с повышенной потребностью в энергии, вызванной повышенной преднагрузкой сердца, постнагрузкой и частотой сердечных сокращений. При сердечной недостаточности повышенная продукция и снижение элиминации АФК в миоцитах сердца способствуют увеличению чистого выброса митохондриальных АФК, которые играют основную роль в патогенезе сердечной недостаточности (снижение концентраций антиоксидантных ферментов) [13].

Активные формы кислорода регулируют множественные клеточные функции, включая рост и пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Однако чрезмерные уровни окислителей опосредуют сосудистые заболевания через прямое и необратимое окислительное повреждение макромолекул, а также повышение редокс-потенциала в стенке сосудов [13, 14].

В сосудистой сети  $O_2$  генерируется NADPH-оксидазой, ксантинооксидазой и митохондриями. СОД преобразует  $O_2$  в  $H_2O_2$ . Благодаря реакции Фентона

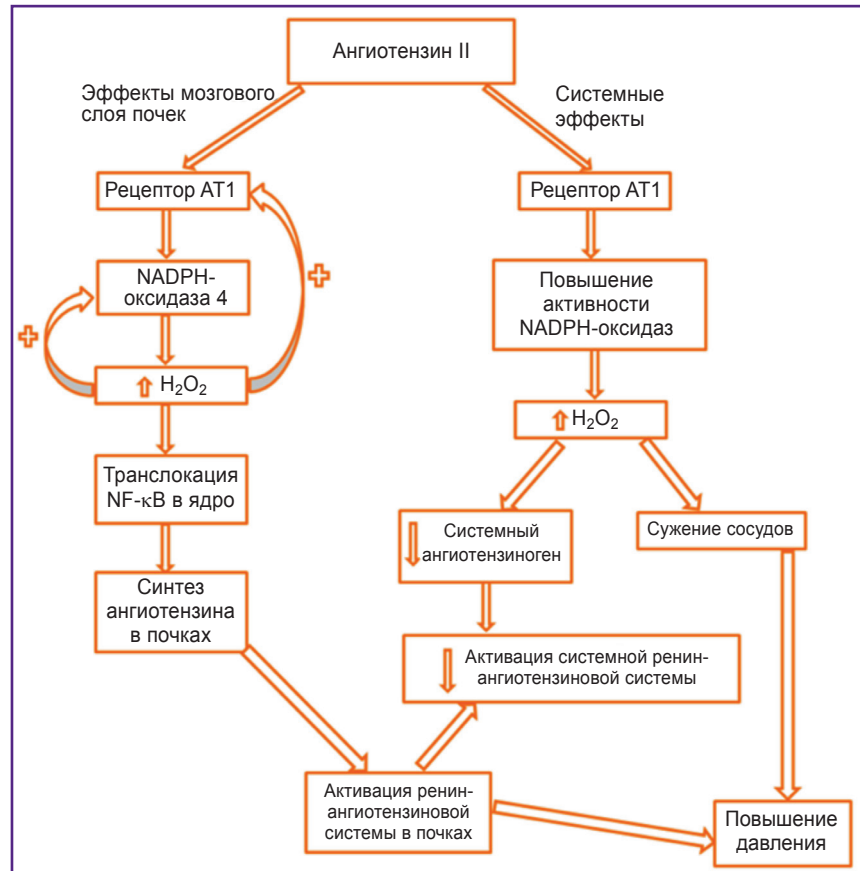


Рис. 1. Механизмы, участвующие в повышении артериального давления и активации ренин-ангиотензиновой системы с помощью Ang II и  $H_2O_2$  [12]

$H_2O_2$  может самопроизвольно превращаться в гидроксильный радикал OH. Из-за своей чрезвычайной реактивности OH способен повредить большинство клеточных компарментов [13].

Образование АФК и окислительный стресс опосредуют повреждение тканей и клеток, которое может обернуться циклом воспаления. Исследования показали, что АФК могут ускорить укорочение теломер и повредить ДНК и таким образом вызвать старение. Окислители вызывают истощение теломер в культивируемых эндотелиальных клетках человека, тогда как антиоксиданты предотвращают их укорочение. Старение в свою очередь приводит к дальнейшему образованию АФК. Дисфункция теломер и старение сосудов связаны с повышенным образованием АФК, молекул адгезии и воспаления, а также бета-галактозидазы. Деление клеток и повреждение теломерной ДНК являются основными факторами, приводящими к укорочению и дисфункции теломер. Окислительный стресс и воспаление сильно способствуют истощению теломер, что ведет к клеточному старению. И наоборот, в порочном круге клеточное старение вызывает воспаление и образование окислительных радикалов [15] (рис. 2).

Таким образом, отрицательное действие АФК вызывает прогрессирование сердечной недостаточности,



Рис. 2. Факторы, влияющие на теломеры [15]

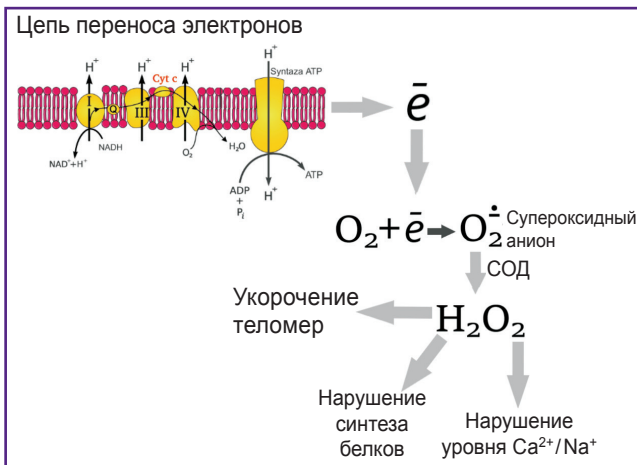


Рис. 3. Отрицательные проявления H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

поэтому обосновано применение антиоксидантов, направленное на блокировку и инактивацию их действия. В приведенных отечественных и зарубежных исследованиях отмечается важная роль этих форм в метаболизме клеток, но в то же время указано отрицательное воздействие повышенной концентрации АФК, в особенности H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, на различные функции организма, а также негативное влияние на патофизиологию многих заболеваний (рис. 3).

### Заключение

Установлено отрицательное воздействие повышенной концентрации активных форм кислорода на различные функции организма и негативное влияние их на патофизиологию различных заболеваний. Использование антиоксидантов, в том числе представленного нами Этоксидола, может стать ключом к разработке профилактических мер для многих тяжелых заболеваний.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

### Литература/References

1. Martinucci S., Szabó I., Tombola F., Zoratti M. Ca<sup>2+</sup>-reversible inhibition of the mitochondrial megachannel by ubiquinone analogues. *FEBS Lett* 2000; 480(2–3): 89–94, [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01911-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01911-6).
2. Choksi K.B., Boylston W.H., Rabek J.P., Widger W.R., Papaconstantinou J. Oxidatively damaged proteins of heart mitochondrial electron transport complexes. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1688(2): 95–101, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2003.11.007>.
3. Littarru G.P., Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion*

2007; Suppl: S168–S174, <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.03.002>.

4. Siciliano G., Volpi L., Piazza S., Ricci G., Mancuso M., Murri L. Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007; 27(1–3): 53–67, <https://doi.org/10.1007/s10540-007-9037-0>.

5. Fokina K.V., Yazykova M.Y., Danshina P.V., Schmalhausen E.V., Muronetz V.I. Participation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in the regulation of 2,3-diphosphoglycerate level in erythrocytes. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 65(4): 463–468.

6. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2013; 14(6): 341–346.

Drapkina O.M., Palatkina L.O. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2013; 14(6): 341–346.

7. Романов Б.К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–642.

Romanov B.K. Regulation of myocardial lysosomal enzyme activity by calcium. *Biomeditsinskaya khimiya* 2005; 51(6): 634–642.

8. Кукес В.Г. *Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения этоксида. М: АНО «МАКФиФ»; 2017.*

Kukes V.G. *Itogi issledovaniya otechestvennogo preparata, antioksidanta II pokoleniya etoksidola* [The results of a study of a domestic drug, an antioxidant of the second generation of ethoxidol]. Moscow: ANO "MAKFiF"; 2017.

9. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Чеча О.А., Горошко О.А., Смирнов В.В., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Отделенов В.А., Темная И.С., Мясников Д.Г., Пшеничников В.Г., Григорьев М.И. *Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Патент РФ 2554775. 2014.*

Kukes V.G., Prokof'ev A.B., Checha O.A., Goroshko O.A., Smirnov V.V., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Otdelenov V.A., Temnaja I.S., Mjasnikov D.G., Pshenichnikov V.G., Grigor'ev M.I. *Method for activating P450CYP3A4 isoenzyme in*

*patients with chronic cardiac failure. Patent RU 2554775. 2014.*

10. Палаткина Л.О., Корнеева Л.О., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(6): 91–94.

Palatkina L.O., Korneeva L.O., Drapkina O.M. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2012; 11(6): 91–94.

11. Горошко О.А., Новиков К.Н., Кукес В.Г., Воейков В.Л., Архипов В.В., Буравлева Е.В., Бердникова Н.Г., Жестовская А.С. Коррекция окислительного стресса у больных с хронической ишемией головного мозга. *Клиническая медицина* 2016; 94(7): 549–553.

Goroshko O.A., Novikov K.N., Kukes V.G., Voeikov V.L., Arkhipov V.V., Buravleva E.V., Berdnikova N.G., Zhestovskaya A.S. Correction of oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Klinicheskaya meditsina* 2016; 94(7): 549–553.

12. Sousa T., Oliveira S., Afonso J., Morato M., Patinha D., Fraga S., Carvalho F., Albino-Teixeira A. Role of H(2)O(2) in hypertension, renin-angiotensin system activation and renal medullary dysfunction caused by angiotensin II. *Br J Pharmacol* 2012; 166(8): 2386–2401, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x>.

13. Münzel T., Camici G.G., Maack C., Bonetti N.R., Fuster V., Kovacic J.C. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2): 212–229, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035>.

14. Yamamoto S., Tsutsui H., Tagawa H., Saito K., Takahashi M., Tada H., Yamamoto M., Katoh M., Egashira K., Takeshita A. Role of myocyte nitric oxide in  $\beta$ -adrenergic hyporesponsiveness in heart failure. *Circulation* 1997; 95(5): 1111–1114, <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.5.1111>.

15. Sack M.N., Fyhrquist F.Y., Saijonmaa O.J., Fuster V., Kovacic J.C. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system: part 1 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2): 196–211, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.034>.