

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

М.С. Ветшева^{1*}, С.В. Свиридов², О.Л. Подкорытова³

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

³ ООО «Группа компаний СМ-Клиника», Москва

ANTIOXIDANT THERAPY IN VARIOUS DISEASES. PREVENTING OPPORTUNITIES (A LITERATURE REVIEW)

M.S. Vetsheva^{1*}, S.V. Sviridov², O.L. Podkorytova³

¹ Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov State Medical University, Moscow, Russia

³ Group of companies SM-Clinic, Ltd, Moscow, Russia

E-mail: rimsho@mail.ru

Аннотация

По данным многочисленных исследований, проведенных в последнее время, одной из причин ряда тяжелых хронических заболеваний, таких как синдром хронической усталости, атеросклероз, артериальная гипертония, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, называют окислительный стресс, в основе которого лежит образование активных форм кислорода и пероксидов, повреждающих клеточные компоненты, ДНК и белки. Применение современных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, в комплексном лечении ряда хронических заболеваний является патогенетически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: окислительный стресс, сосудистые когнитивные расстройства, перекисидирование липидов.

Abstract

By findings of numerous recently conducted trials, oxidative stress is thought to be one of the reasons for a number of severe chronic diseases, such as chronic fatigue syndrome, atherosclerosis, arterial hypertension, Alzheimer's disease, diabetes mellitus. Its basic mechanism is generation of active oxygen and peroxide forms that damage cellular components, DNA and proteins. Administration of modern pharmaceutical preparations with antioxidant properties in the complex treatment of some chronic diseases is pathogenetically justified and promising.

Key words: oxidative stress, vascular cognitive disorders, lipid peroxidation.

Ссылка для цитирования: Ветшева М.С., Свиридов С.В., Подкорытова О.Л. Антиоксидантная терапия при различных заболеваниях. Предупреждающие возможности (литературный обзор). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 71–77.

Введение

Окислительный стресс (ОС) — процесс повреждения активными формами кислорода (АФК) различных клеток и органов. Дисбаланс, приводящий к ОС, может быть результатом как избыточной продукции АФК, так и недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, вызванной нарушениями продукции или распределения антиоксидантов (АО). Избыточная продукция АФК и/или недостаточная активность АО наблюдаются при различных заболеваниях: цереброваскулярных, сердечно-сосудистых, эндокринных и др.

Окислительный стресс и когнитивные нарушения

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) — значимая проблема клинической практики. Сосудистая патология мозга нередко встречается у лиц пожилого и старческого возраста и может вызывать когнитивный дефицит от легкого когнитивного нарушения до демен-

ции [1]. К основным факторам риска СКР относят повышенное артериальное давление, снижение толерантности к глюкозе, метаболический синдром, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, избыточный вес, недостаток физической активности, неправильное питание, поражение коронарных артерий, хроническую болезнь почек, мерцательную аритмию, заболевания периферических артерий и сердечную недостаточность. Другие неблагоприятные факторы включают возраст старше 60 лет, низкий образовательный уровень, разобщенность социальных связей и отсутствие поддержки окружающих. Цереброваскулярные катастрофы увеличивали риск развития деменции от 3,5 до 47 раз [2, 3]. Одну из ключевых ролей играют возрастные изменения, оказывающие негативное воздействие на эндотелий. С молекулярной точки зрения старение характеризуется дисбалансом между окислителями и АО. Перепроизводство АФК в сосудистой системе, включая мозговое кровообращение, частично связано

со сверхэкспрессией НАДФН-оксидаз, характерной для пожилых людей [4]. ОС определяет гиперактивацию гликогенсинтазы (GSK-3) и изменение проницаемости митохондрий, которое, как считается, играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [5, 6].

Старение характеризуется микроглиальной гиперактивацией. Это состояние представляет защитную реакцию на воспаление, однако, особенно при его устойчивости, является опасным источником свободных радикалов, в конечном счете способствуя ОС и нейродегенерации. Этим процессам могут способствовать нарушения тонуса и ауторегуляции сосудов головного мозга, которые связаны со старением, и нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), приводящие к проникновению в мозг иммунных клеток и токсинов [7]. Взаимодействие воспаления и ОС может представлять биологическую основу эндотелиального повреждения и разрушения ГЭБ, происходящего при СКР [8].

Установлено, что многие механизмы, включая ОС, нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию, гипоперфузию, нарушение ГЭБ, корковую гипервозбудимость и дисбаланс нейромедиаторов, играют важную роль в развитии СКР [9].

В исследованиях были выявлены серологические маркеры, которые могут подтвердить диагноз сосудистой деменции [10]. У пациентов с сосудистой деменцией было обнаружено повышение уровня провоспалительных метаболитов (таких как NO-связанные молекулы), цитокинов (включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон-альфа (ИФН- α), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, G-CSF и MIP-1 β) и маркеров эндотелиальной дисфункции (например, гомоцистеина). Кроме того, при СКР было продемонстрировано изменение системного окислительно-восстановительного баланса, при котором снижение антиоксидантных ферментов, в частности таких, как параоксоназа 1 (PON-1), ассоциировалось с риском развития деменции. Низкие уровни PON в сыворотке крови были достоверно ассоциированы с более высокой вероятностью развития сосудистой деменции [10]. Значительное уменьшение активности PON-1 также наблюдалось у больных с умеренными когнитивными расстройствами. У этих пациентов развивалась сосудистая деменция, предсказывая риск конверсии в течение 2 лет [11]. ОС и воспаление в стенках сосудов головного мозга являются ключевыми взаимосвязанными патогенными факторами, сочетающимися патологию сердечно-сосудистых заболеваний с нейрососудистой дисфункцией и СКР [12]. Сказанное выше свидетельствует о необходимости применения при СКР средств, обладающих антиоксидантной активностью. Одним из таких препаратов является Мексидол – этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС). ЭС – оригинальный препарат с мультимодальным механизмом действия, обладающий выраженными антиоксидантными, антигипоксантами и мембранопротекторными свойствами. Благодаря непосредственному действию на дыхательную цепь и ее восстановление в условиях гипоксии/ишемии препарат активирует энергообмен в нейроне. Статистически достоверное положительное влияние ЭС на состояние когнитивных функций и безопасность применения у больных с хронической ишемией мозга были продемонстрированы в исследованиях, в том числе у коморбидных пациентов на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. ЭС оказывает выраженное

положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простаглицлин/тромбоксан A_2 , торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [13].

После назначения ЭС зарегистрировано увеличение линейного и объемного кровотока в экстракраниальных отделах магистральных артерий головы, которое сохранялось в течение 6 часов. Данные компьютерных реоэнцефалографических исследований свидетельствуют о достоверном увеличении пульсового кровенаполнения в системе наружной сонной артерии и вертебробазилярном бассейне при его исходно низком уровне и нормализации тонуса мелких артерий и вен в обоих полушариях [14]. Клиническая эффективность ЭС подтверждена во многих исследованиях, в том числе при сосудистых когнитивных нарушениях. У больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью ЭС оказывал положительное влияние на память (особенно на события, произошедшие недавно), улучшал концентрацию внимания, эмоциональное состояние [14]. На фоне терапии ЭС наблюдались снижение раздражительности и повышение работоспособности [15]. Положительное влияние было зафиксировано в отношении нарушений нейродинамических функций, а именно способности концентрации и поддержания внимания. На фоне терапии ЭС улучшались показатели памяти, беглости речи и вербальных ассоциаций [16].

Для лечения пациентов с СКР используют ряд других препаратов, таких как Карнозин (КН). Считают, что этот препарат определяет особую необходимость защиты клеток нервной ткани от свободнорадикального окисления с помощью природных АО, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Положительные результаты были получены при добавлении КН к базовой терапии больных с хронической дисциркуляторной энцефалопатией. Лечение приводило к повышению устойчивости липопротеинов плазмы крови к Fe^{2+} -индуцированному окислению, стабилизации эритроцитов по отношению к кислотному гемолизу, интенсификации дыхательного взрыва лейкоцитов и усилению эндогенной антиоксидантной защиты организма, улучшению когнитивных функций головного мозга пациентов [17]. Таким образом, можно заключить, что КН оказывал антиоксидантный, мембраностабилизирующий и иммуномодулирующий эффекты при патологии.

Существенное улучшение клинического состояния пациентов наблюдалось при введении КН в дозе 1,5 г/сут в сочетании с традиционной терапией и при лечении болезни Паркинсона [18]. Использование КН позволило снизить токсические эффекты базовой терапии. У больных отмечалось статистически значимое уменьшение неврологической симптоматики (улучшение координации движений), выявлена положительная корреляция между активацией антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в эритроцитах и снижением неврологической симптоматики. Добавление КН в схему лечения приводило к достоверному снижению гидроперекисей в липопротеинах плазмы крови и значительно увеличивало сопротивляемость липопротеинов низкой и очень низкой плотности к Fe^{2+} -индуцируемому окислению, а также к уменьшению количества окисленных белков в плазме крови. Таким образом, добавление КН к базисной терапии

не только значительно улучшало клинические показатели, но и повышало антиоксидантный статус организма у пациентов с различными заболеваниями [18–20].

Окислительный стресс и сердечно-сосудистые заболевания

Исследования последних лет позволили доказать роль ОС в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение генерации АФК сопутствует и способствует прогрессированию гипертонической болезни, реноваскулярной и злокачественной артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклерозу и всем формам ишемической болезни сердца, реперфузионной ишемии, тромбозу, метаболическому синдрому, сахарному диабету 2-го типа и диабетической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии [21–24].

В кислород-зависимых клетках, к которым относятся кардиомиоциты, основным потребителем молекулярного кислорода являются митохондрии (МХ), которые используют его для окислительно-восстановительных реакций, связанных с образованием аденозинтрифосфата (АТФ) в процессе окислительного фосфорилирования. При переносе электронов по дыхательной цепи МХ выделяется энергия, которая расходуется на активный транспорт протонов через внутреннюю мембрану матрикса (из матрикса в межмембранное пространство), что сопровождается образованием разности электрических потенциалов и градиента рН, которые используются V ферментативным комплексом – ферментом АТФ-синтетазой для транспорта протонов в МХ и синтеза АТФ. В физиологических условиях от 0,5 до 1,5% кислорода, который попадает в МХ, расходуется на одноклеточное восстановление молекулярного кислорода на I и III ферментативных комплексах и его превращение в супероксид-анион-радикал. Эти радикалы играют роль внутриклеточных вторичных мессенджеров, влияющих на радикал-чувствительные ферментативные сигнальные системы, необходимые для нормальной жизнедеятельности и активности клеток [25]. При ишемии генерация АФК в МХ резко возрастает, формируется ОС, радикалы повреждают белки, вызывают перекисидирование липидов, нарушают структуру ДНК МХ. Все это в итоге приводит к нарушению структуры и падению активности МХ и гибели клеток [26].

Коэнзим Q10 (КоQ10, Убихинон) синтезируется во всех клетках организма, является составной частью мембран МХ и обязательным компонентом дыхательной электрон-транспортной цепи МХ. По своей химической природе КоQ10 – жирорастворимое вещество. В качестве дополнительного источника КоQ10 наиболее эффективными являются препараты, содержащие КоQ10 в солюбилизированной (водорастворимой) форме, благодаря повышенной биодоступности по сравнению с его жирорастворимой формой [27].

Основная функция КоQ10 – участие в процессе образования энергии в форме молекул АТФ, которое происходит с поглощением кислорода. Второй, не менее значимой, является антиоксидантная функция КоQ10, которая заключается в предотвращении повреждения свободными радикалами протеинов, ДНК и биологических мембран. В качестве антиоксиданта КоQ10 превосходит все остальные естественные АО и считается наиболее перспективным для применения в широкой клинической

практике. В отличие от других АО, которые окисляются безвозвратно, КоQ10 регенерируется ферментной системой организма. Назначение КоQ10, обладающего способностью оптимизировать процессы в дыхательной цепи, улучшая энергобаланс в ишемизированной ткани, а также проявляющего антиоксидантные свойства, приводит к позитивному клиническому эффекту [28].

Первый положительный клинический опыт в кардиологии по применению КоQ10 был получен при лечении больных с дилатационной кардиомиопатией и пролапсом митрального клапана – наблюдали улучшение диастолической функции миокарда. Диастолическая функция кардиомиоцита – энергоемкий процесс и при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы потребляет до 50% и более всей энергии, содержащейся в АТФ, синтезируемом в клетке, что определяет ее сильную зависимость от уровня КоQ10 [29]. При остром коронарном синдроме (ОКС) выявлен один из возможных механизмов положительного действия КоQ10 – предотвращение развития синдрома удлинённого интервала QT. Установлено, что КоQ10 у больных с ОКС существенно снижает уровень липопротеида (а) и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [30].

Экспериментальные исследования показали профилактический и лечебный эффекты КоQ10 при реперфузионном синдроме, документируемые сохранением субклеточных структур кардиомиоцитов, подвергнутых ишемическому стрессу, и функции окислительного фосфорилирования МХ [31, 32].

Известный всем препарат L-карнитин (ЛК) применяется в разных областях медицины, в том числе в кардиологии. Влияние ЛК на ОС в значительной степени зависит от используемых концентраций и продолжительности действия этого агента на клетки. В опытах показано, что высокие концентрации ЛК и его производных выступали как прямые АО. Они снижали уровни образовавшихся АФК, продуцируемых в клетках различных видов, включая миоциты сердца, эндотелиальные клетки коронарных сосудов, макрофаги, мигрирующие в сердце моноциты и нейтрофилы и другие типы клеток миокарда, у пациентов с заболеванием сердца и сопутствующим сахарным диабетом [33].

В качестве прямого АО может выступать не только ЛК, но и его производные, например пропионил L-карнитин. Под влиянием фермента карнитин-ацетилтрансферазы этот эфир превращается в свободный ЛК и пропионил-КоА (коэнзим А) в матриксе МХ, где последний подвергается бета-окислению. Показано, что пропионил-L-карнитин, подобно ЛК, оказывает защитное действие от повреждений, вызываемых ишемией/реперфузией, которое обусловлено снижением продукции гидроксил-радикалов в результате связывания ионов железа [26]. Этот агент нейтрализует образовавшиеся супероксид-анион-радикалы, а также подавляет индуцированное расщепление ДНК и липопероксидирование линолевой кислоты [34]. Таким образом, ЛК и его производные являются ловушкой для образовавшихся АФК, что сопровождается их нейтрализацией и прямым антиоксидантным эффектом [35].

Проведенные исследования по применению ЛК при ОКС показали эффективность и успешность лечения как в острейший и острый периоды заболевания, так и в раннем (первый месяц заболевания) и в более отдаленном периодах [36]. В течение последних лет опубликованы исследования,

свидетельствующие об эффективной кардиопротекции ЛК в кардиохирургии при коронарной ангиопластике [37] и протезировании сердечных клапанов [38].

В эксперименте продемонстрировано, что ЛК уменьшает реперфузионное повреждение и улучшает контрактильность миокарда [39]. В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecocardiografia Digitizzata Infarto Miocardico), включавшем больных с ОКС, отмечено, что длительная терапия ЛК значительно уменьшает конечное диастолическое давление в левом желудочке и предупреждает расширение камер сердца [40]. В последнее время ЛК используется как компонент, входящий в кардиопротективный раствор, так же, как и КН, успешно применяемый в кардиологической практике.

Включение в состав кардиопротективного раствора ЛК и N-ацетилкарнозина при операциях на остановленном сердце позволяет в несколько раз увеличить длительность операции без признаков некротического повреждения миокарда в операционном поле [41].

Окислительный стресс и аутоиммунные заболевания

Среди различных заболеваний следует кратко остановиться на редко встречаемых, в том числе склеродермии. Известно, что ограниченная склеродермия (ОСД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани. В основе этого заболевания лежит каскад иммунных реакций, в том числе аутоагрессии, нарушения обменных процессов внеклеточного матрикса и повреждение эндотелиальных клеток [42, 43]. Нарушения клеточного иммунитета в развитии фиброза при ОСД играют доминирующую роль. Вокруг очагов склероза формируется периваскулярная и диффузная инфильтрация, состоящая преимущественно из Т-лимфоцитов и макрофагов [44]. Показатели иммунорегуляторного индекса в крови больных ОСД обычно повышены за счет одновременного снижения числа лимфоцитов CD8 и повышения числа лимфоцитов CD4 [45]. Фактор некроза опухоли является одним из основных медиаторов воспалительной реакции. Для ФНО в различных типах клеток происходит стимуляция рецепторов, это вызывает быстрое возрастание внутриклеточного уровня АФК. Один из возможных механизмов образования АФК при действии ФНО приводит к нарушению функции митохондриальной цитохром-С-оксидазы. При нарушении энергетического баланса в митохондриях происходит снижение синтеза АТФ, что ведет к усилению генерации АФК и развитию ОС [45, 46].

Фактор некроза опухоли не единственный медиатор воспалительной реакции, и по мере нарастания этой реакции в ней уже участвуют и другие цитокины, например ИЛ-1, сходный с ФНО по своей биологической активности, ИФН- γ и т.д. Все они взаимодействуют между собой, усиливая действие друг друга и вызывая синтез и секрецию дополнительных медиаторов воспаления [47].

Тканевая ишемия и продукция некоторых провоспалительных цитокинов способствуют продолжению формирования АФК, которые, в свою очередь, индуцируют повреждение ДНК и эндотелиальных клеток, усиливают активацию тромбоцитов и приводят к повышенной секреции молекул адгезии или секреции воспалительных и профиброгенных цитокинов, стимулируют в низких концентрациях пролиферацию фибробластов кожи и повышенный синтез коллагена [48].

У ряда пациентов с ОСД наряду с патогенетической терапией использовали препарат, содержащий инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту, который выпускается под торговым наименованием Цитофлавин (ЦФ) и относится к фармакологической группе «метаболические средства» (МС). Комплекс природных метаболитов цикла Кребса обуславливает метаболическую энергокоррекцию, антигипоксическую и антиоксидантную активность, оказывающую положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшающую продукцию АФК и восстанавливающую активность ферментов антиоксидантной системы. У пациентов, получавших в составе комплексного лечения естественные метаболиты, регресс дерматоза начинался в более ранние сроки и проходил более активно. У больных ОСД до начала лечения выявлено повышение концентрации провоспалительных и снижение уровня противовоспалительных цитокинов. После проведенного курса терапии отмечалось снижение воспалительной активности сыворотки крови, причем достоверное повышение концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) и снижение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) зафиксировано у пациентов, прошедших курс традиционной терапии в сочетании с препаратом, содержащим комплекс естественных метаболитов. Таким образом, препарат, содержащий инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту, обладая антигипоксическим и антиоксидантным действием, способствует снижению провоспалительных и повышению противовоспалительных цитокинов, сокращает сроки терапии и повышает эффективность лечения больных ОСД [47, 49].

Значение окислительного стресса для нутригеномики

Огромное значение придается персонализированной медицине, которую определяют как «быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания» или как «интегральную медицину, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения» [50]. В последнее время и генетические детерминанты статуса АО были пересмотрены [51]. В центре внимания — изменчивость генов, отвечающих за эндогенные антиоксидантные ферменты, их взаимодействие с режимом питания, в том числе с пищевыми антиоксидантами, и ОС.

Реактивные молекулы, включая свободные радикалы, АФК и азот, образуются в результате протекания нормальных физиологических процессов и играют важную роль в передаче клеточных сигналов, транскрипции генов и иммунной реакции [52]. Другие биологические реакции, включая окислительные выбросы, производимые фагоцитами и системами ферментов, такими как цитохром P450 и ксантин-оксидаза, также приводят к образованию этих высокоактивных веществ [53]. Производство избыточного количества или накопление активных веществ, которые вмешиваются в окислительно-восстановительные реакции, может пагубно сказаться на макромолекулах, клеточных мембранах и ДНК [54].

Окислительный стресс очень активно изучается. С ним связывается развитие различных хронических заболеваний, включая рак, остеопороз, диабет 2-го типа, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые, аутоиммунные и другие заболевания [55–57]. Кроме того, считают, что питание и окружающая среда – 2 основных фактора, влияющие на состояние здоровья отдельного индивидуума и человеческой популяции в целом [58, 59]. В связи с этим активно применяют термин «нутригеномика», который стали использовать с 2001 г. Во многих исследованиях изучается взаимодействие режима питания и генетической изменчивости антиоксидантных энзимов в отношении заболеваний, которые принято связывать с окислительным стрессом [60, 61]. В качестве примера можно привести исследования, показывающие связь между полиморфизмом Pro12Ala гена PPAR γ и ожирением [62]. Получено много данных о том, что полиморфизм гена PPARs играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, так как влияет на потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину [63, 64].

Ген, кодирующий синтез β 2-адренергического рецептора (ADRB2), участвует в мобилизации жира из жировых клеток для получения энергии в ответ на действие гормонов катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина). Клиническое исследование продемонстрировало, что женщины с полиморфизмом 27Gln/Glu при повышенном содержании углеводов в рационе имеют больший риск ожирения и повышенный уровень инсулина по сравнению с женщинами с такой же диетой и альтернативным генотипом полиморфизма rs1042714 [65].

Таким образом, дальнейшее изучение этой важной темы и возможность объяснительных генетических исследований позволят оказывать помощь пациентам с предрасположенностью к тем или иным заболеваниям.

Заключение

Роль ОС в патогенезе целого ряда заболеваний сомнений не вызывает. В многочисленных исследованиях было показано позитивное влияние антиоксидантной терапии на результаты лечения различных нозологий. Однако необходимо признать, что оптимальные схемы назначения антиоксидантов, особенно с учетом генетической составляющей болезни, еще предстоит разработать.

Литература

- Stephan B., Matthews F.E., Ma B. et al. Alzheimer and vascular neuropathological changes associated with different cognitive states in a non-demented sample // *J Alzheimers Dis.* – 2012. – V. 29. – № 2. – P. 309–318.
- Pendlebury S.T., Rothwell P.M., Study O.V. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study // *Lancet Neurol.* – 2019. – V. 18. – № 3. – P. 248–258.
- Khan A., Kalaria R.N., Corbett A., Ballard C. Update on vascular dementia // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2016. – V. 29. – № 5. – P. 281–301.
- Park L., Anrather J., Girouard H. et al. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2007. – V. 27. – № 12. – P. 1908–1918.
- Banko N.S., McAlpine C.S., Venegas-Pino D.E. et al. Glycogen synthase kinase 3 α deficiency attenuates atherosclerosis and hepatic steatosis in high fat diet-fed low density lipoprotein receptor-deficient mice // *Am J Pathol.* – 2014. – V. 184. – № 12. – P. 3394–3404.
- Luca A., Calandra C., Luca M. Gsk3 signalling and redox status in bipolar disorder: evidence from lithium efficacy // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – V. 2016. – P. 3030547.
- Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – V. 312. – № 1. – P. H1–H20.
- Luca M., Luca A., Calandra C. The role of oxidative damage in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – V. 2015. – P. 504678.
- Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – V. 15. – P. 1381.
- Castellazzi M., Trentini A., Romani A. et al. Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2016. – V. 81. – P. 356–363.
- Cervellati C., Trentini A., Romani A. et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase 1 (PON 1), mild cognitive impairment, and 2 year conversion to dementia: a pilot study // *J Neurochem.* – 2015. – V. 135. – № 2. – P. 395–401.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron.* – 2013. – V. 80. – № 4. – P. 844–866.
- Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119. – № 9. – С. 39–45. [Chukanova E.I., Chukanova A.S. Efficacy and safety of the drug mexidol forte 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain // *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2019. – V. 119. – № 9. – P. 39–45. In Russian].
- Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – № 1. – С. 156–158. [Shetekauri S.A. Modern possibilities of antioxidant therapy and experience in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency with mexidol // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2006. – № 1. – P. 156–158. In Russian].
- Янишевский С.Н. Опыт применения препарата мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – № 1. – С. 159–163. [Yanishkevsky S.N. The experience of using the drug mexidol in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in patients with stenosing-occlusive lesion of the main brachycephalic vessels // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2006. – № 1. – P. 159–163. In Russian].

16. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 11. – С. 35–41. [Abramenko Yu.V. Assessment of the clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of Mexidol in elderly patients with discirculatory encephalopathy // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2011. – V. 111. – № 11. – P. 35–41. In Russian].
17. Беляев М.С. Карнозин как фактор эндоэкологической защиты организма от повреждений, вызванных окислительным стрессом. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2008. – С. 24. [Belyaev M.S. Carnosine as a factor of endoecological protection of the body from damage caused by oxidative stress. Autoref. dis. ... cand. biol. sci. – Moscow, 2008. – P. 24. In Russian].
18. Федорова Т.Н., Багыева Г.Х., Степанова М.С. и др. Эффективность карнозина при болезни Паркинсона // Неврологический вестник. – 2009. – Т. 41. – № 1. – С. 24–29. [Fedorova T.N., Bagyeva G.Kh., Stepanova M.S. et al. The effectiveness of carnosine in Parkinson's disease // Neurological Bulletin. – 2009. – V. 41. – № 1. – P. 24–29. In Russian].
19. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Firma "Slovo", 2006. In Russian].
20. Huang M.-C., Chen C.-H., Peng F.-C. et al. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients // J Formos Med Assoc. – 2009. – V. 108. – № 7. – P. 560–569.
21. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58–67. [Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Synthesis of nitric oxide and development of atherogenesis // Cardiology. – 2002. – № 4. – P. 58–67. In Russian].
22. Chen H., Hu C.J., He Y.Y. et al. Reduction and restoration of mitochondrial DNA content after focal cerebral ischemia/reperfusion // Stroke. – 2001. – V. 32. – № 10. – P. 2382–2387.
23. Bugger H., Abel E.D. Mitochondria in the diabetic heart // Cardiovasc Res. – 2010. – V. 88. – № 2. – P. 229–240.
24. Pankuweit S., Ruppert V., Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy // Herz. – 2004. – V. 29. – № 8. – P. 788–793.
25. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. – № 7. – С. 113–123. [Astashkin E.I., Glezer M.G. Pharmacological regulation of energetic substrate exchanges in cardiomyocytes at ischemia related pathological states // Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. – 2006. – V. 5. – № 7. – P. 113–123. In Russian].
26. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K. et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // Antioxid Redox Signal. – 2014. – V. 20. – № 7. – P. 1126–1167.
27. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10 // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – № 5. – С. 338–340. [Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Pharmacokinetics of coenzyme Q10 // Russian Medical Journal. – 2008. – V. 16. – № 5. – P. 338–340. In Russian].
28. Ланкин В.З., Капелько В.И., Рууге Э.К. и др. Коэнзим Q₁₀: физиологическая функция и перспективы использования в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы: пособие для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 22. [Lankin V.Z., Kapelko V.I., Ruuge E.K. et al. Coenzyme Q10: physiological function and prospects for use in the complex therapy of diseases of the cardiovascular system: a guide for doctors. – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – P. 22. In Russian].
29. Аронов Д.М. Значение коэнзима Q10 в кардиологии // РМЖ. – 2007. – Т. 15. – № 20. – С. 1484–1488. [Aronov D.M. The value of coenzyme Q10 in cardiology // Russian Medical Journal. – 2007. – V. 15. – № 20. – P. 1484–1488. In Russian].
30. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Юн В.Л. и др. Расширенные возможности применения коэнзима Q10 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 52–62. [Martynov A.I., Gorokhovskaya G.N., Yun V.L. et al. Advanced use of coenzyme Q10 in patients with cardiovascular diseases // Eurasian heart journal. – 2013. – № 1. – P. 52–62. In Russian].
31. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 18. – С. 1177–1181. [Medvedev O.S., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Shashurin D.A. Coenzyme Q10 in cardiology practice – theoretical foundations and results of clinical trials // Russian Medical Journal. – 2009. – V. 17. – № 18. – P. 1177–1181. In Russian].
32. Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Коркина О.В. и др. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 51–55. [Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Korkina O.V. et al. Protective action of ubiquinone (coenzyme Q10) in ischemia and reperfusion of the heart // Cardiology. – 2002. – № 12. – P. 51–55. In Russian].
33. Anderson E.J., Kypson A.P., Rodriguez E. et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart // J Am Col Cardiol. – 2009. – V. 54. – № 20. – P. 1891–1898.
34. Vanella A., Russo A., Acquaviva R. et al. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector // Cell Biol Toxicol. – 2000. – V. 16. – № 2. – P. 99–104.
35. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5. – № 6. – С. 58–65. [Astashkin E.I., Glezer M.G. Role of L-carnitine in energetic exchange of cardiomyocytes and therapy of cardiovascular system diseases // Kardiologia i Serdechno-Sosudistaya Khirurgia. – 2012. – V. 5. – № 6. – P. 58–65. In Russian].
36. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 73–80. [Aronov D.M. L-carnitine in cardiology: reality and perspectives //

- Russian Journal of Cardiology*. – 2013. – № 5. – P. 73–80. In Russian].
37. da Silva Guimarães S., de Souza Cruz W., da Silva L. et al. Effect of L-carnitine supplementation on reverse remodeling in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial // *Ann Nutr Metab*. – 2017. – V. 70. – № 2. – P. 106–110.
 38. Li M., Xue L., Sun H., Xu S. Myocardial protective effects of L-carnitine on ischemia-reperfusion injury in patients with rheumatic valvular heart disease undergoing cardiac surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2016. – V. 30. – № 6. – P. 1485–1493.
 39. Blackman A., Boutin A., Shimanovsky A. et al. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegaspargase-induced hepatotoxicity: a case report and review of the literature // *J Oncol Pharm Pract*. – 2018. – V. 24. – № 5. – P. 393–397.
 40. Sakai Y., Nishikawa H., Enomoto H. et al. Effect of L-carnitine in patients with liver cirrhosis on energy metabolism using indirect calorimetry: a pilot study // *J Clin Med Res*. – 2016. – V. 8. – № 12. – P. 863.
 41. Клышко Н.К., Щава С.П., Фургал А.А. и др. Кардиоплегия и защита миокарда в кардиохирургии: современные тенденции // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2020. – Т. 13. – № 2. – С. 108–113. [Klyshko N.K., Shchava S.P., Furgal A.A. et al. Cardioplegia and myocardial protection in cardiac surgery: current trends // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2020. – V. 13. – № 2. – P. 108–113. In Russian].
 42. Kreuter A., Krieg T., Wormet M. et al. Diagnosis and therapy of localized scleroderma // *J Dtsch Dermatol Ges*. – 2009. – V. 7. – P. S1–S12.
 43. Dzionkowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Waszczykowska E. Angiogenin and SDF-1 α serum concentration in patients with systemic sclerosis in relation to clinical status // *Arch Med Sci*. – 2011. – V. 7. – № 1. – P. 92.
 44. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Медицинская иммунология*. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 61–68. [Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Autoimmune aspects of collagen homeostasis disorder in undifferentiated connective tissue dysplasia // *Medical immunology*. – 2007. – V. 9. – № 1. – P. 61–68. In Russian].
 45. Сенников С.В., Козлов В.А. Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты. Сборник трудов. – 2004. [Sennikov S.V., Kozlov V.A. The system of cytokines. Theoretical and clinical aspects: a collection of works. – 2004. In Russian].
 46. Калинина Е.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном процессе // *Медицинская иммунология*. – 2007. – Т. 9. – № 6. – С. 581–588. [Kalinina E.P., Ivanov E.M., Isachenko E.G. Violations of intersystem interactions in chronic inflammatory process // *Medical immunology*. – 2007. – V. 9. – № 6. – P. 581–588. In Russian].
 47. Тлиш М.М., Сорочкина Н.В. Цитокиновые маркеры эффективности коррекции оксидативного стресса у больных ограниченной склеродермией // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 410–414. [Tlish M.M., Sorokina N.V. Cytokine markers of the effectiveness of the correction of oxidative stress in patients with limited scleroderma // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. – 2015. – V. 11. – № 3. – P. 410–414. In Russian].
 48. Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway // *Arthritis Rheum*. – 2001. – V. 44. – № 11. – P. 2653–2664.
 49. Bangert C.A., Kim A., Jacobe H. Localized scleroderma // *A Visual Guide to Scleroderma and Approach to Treatment*. – N.Y.: Springer, 2014. – P. 5–21.
 50. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. – 2011. – V. 12. – P. 217–244.
 51. Da Costa L.A., Garcia-Bailo B., Badawi A., El-Sohemy A. Genetic determinants of dietary antioxidant status // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2012. – V. 108. – P. 179–200.
 52. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int J Biochem Cell Biol*. – 2007. – V. 39. – № 1. – P. 44–84.
 53. Serafini M. The role of antioxidants in disease prevention // *Medicine*. – 2006. – V. 34. – № 12. – P. 533–535.
 54. McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // *Am J Med*. – 2000. – V. 108. – № 8. – P. 652–659.
 55. Zabost A., Roszkowska-Sliż B., Wiatr E. et al. Polymorphism in the N-acetyltransferase 2 gene in patients with lung cancer. Short communication // *Pneumonol Alergol Pol*. – 2012. – V. 80. – № 4. – P. 323–328.
 56. Oqal M.K., Mustafa K.N., Irshaid Y.M. N-acetyltransferase-2 genotypes among patients with rheumatoid arthritis attending Jordan University Hospital // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2012. – V. 16. – № 9. – P. 1007–1010.
 57. Leiro-Fernandez V., Valverde D., Vázquez-Gallardo R. et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2011. – V. 15. – № 10. – P. 1403–1408.
 58. Arkadianos I., Valdes A.M., Marinos E. et al. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet // *Nutr J*. – 2007. – V. 6. – № 1. – P. 1–8.
 59. Ronteltap A., van Trijp J.C.M., Renes R.J. Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition // *Br J Nutr*. – 2008. – V. 101. – № 1. – P. 132–144.
 60. Federico A., Morgillo F., Tuccillo C. et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis // *Int J Cancer*. – 2007. – V. 121. – № 11. – P. 2381–2386.
 61. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? // *Biochem J*. – 2007. – V. 401. – № 1. – P. 1–11.
 62. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity*. – 2006. – V. 14. – № 4. – P. 529–644.
 63. Ma Y., Wang S.-Q., Xu W.-R. et al. Design novel dual agonists for treating type-2 diabetes by targeting peroxisome proliferator-activated receptors with core hopping approach // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – № 6. – P. e38546.
 64. Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2014. – V. 121. – P. 217–266.
 65. Martínez J.A., Corbalán M.S., Sánchez-Villegas A. et al. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu β 2-adrenoceptor polymorphism // *J Nutr*. – 2003. – V. 133. – № 8. – P. 2549–2554.