ПРОБЛЕМА КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ

П.А. Галенко-Ярошевский, зав. каф. Фармакологии Кубанского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, проф., *Galenko.Yarochevsky@gmail.com*
В.М. Гукасов, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, *gvad@extech.ru*
В.В. Гацура, д-р мед. наук, *tggats@bk.ru*

Авторами рассмотрена стратегия использования возможного лечебного антиоксидантного действия средств общепринятой фармакотерапии гипоксии тканей, ишемии миокарда, артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, аденозиндифосфат, антиоксидант, блокаторы кальциевых каналов, перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление.

PROBLEM OF CORRECTION OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN MODERN THERAPY OF DISEASES OF HEART AND BLOOD VESSELS

P.A. Galenko-Yaroshevski, Head of Department, Pharmacology Kuban Sate Medical University, Ph.D. of Medical Sciences, Professor, *Galenko.Yarochevsky@gmail.com*
V.M. Gukasov, Chief Researcher, SRI FRCEC, Ph.D. of Biology, *gvad@extech.ru*
V.V. Gatsura, Ph.D. of Medical Sciences, *tggats@bk.ru*

The authors examined the possible therapeutic strategy of using antioxidant action means conventional pharmacotherapy tissue hypoxia, ischemia, hypertension.

Key words: arterial hypertension, adenosine diphosphate, antioxidant, calcium channel blockers, lipid peroxidation, free radical oxidation.

Введение. Окислительный гомеостаз является одной из базовых систем поддержания функционального статуса и стабильности клеточных структур в норме и патологии. Из всех изученных аспектов свободнорадикального окисления (СРО), как эндорегуляторной системы, наиболее продуктивным для биологии и медицины направлением в настоящее время является исследование проблемы перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембранных структур, позволившее подойти к пониманию его роли в патофизиологии сердца и сосудов и открывшее возможности эффективной регуляции этого процесса.

СРО рассматривается в кардиопатологии как следствие нарушения окислительного фосфорилирования (деэнергизации митохондрий), утечки электронов и снижения потенциала эндогенной антиоксидантной (АО) защиты, ведущее к нарушению окислительного гомеостаза и развитию ПОЛ в мембранных структурах клетки.

В настоящее время назрела необходимость уточнения принципиальных основ коррекции СРО в медицине, в частности в кардиологии, в целях построения более четко аргументированной практики применения АО с учетом следующих основных положений:

1. Применение АО должно проводиться с учетом фазы патологического процесса и компенсаторной роли сдвигов СРО в начальном периоде развития или обострения заболевания.
2. Доказательства лечебного эффекта избирательного прямого действия АО на СРО.
3. Данных оценки прямого влияния на СРО средств стандартной традиционной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

4. Лечебного влияния АО на течение заболевания, не связанного с торможением СРО.

5. Исходного уровня СРО в момент назначения АО и сопоставления его с физиологической нормой.

6. Характера взаимодействия АО и средств специфической терапии на уровне СРО по данным динамики показателей функционального состояния больного.

7. Уровня потребления натуральных экзогенных АО (диетотерапия).

8. Учета индивидуальных сдвигов СРО при функциональных нагрузках, а также в условиях действующих неблагоприятных экофакторов.

9. Необходимости включения данных исследования уровня СРО и его динамики при физиологических нагрузках в медико-биологическую паспортизацию больных с кардиоваскулярной патологией.

Анализ современных данных о роли СРО в генезе ряда заболеваний ССС, являющихся основной причиной смертности населения, подчеркивает все возрастающую актуальность этого направления исследований [1–6].

1. ***Свободнорадикальное окисление и его роль в поддержании окислительного гомеостаза в норме и патологии.*** Система энергообеспечения процессов метаболизма и функциональной активности клеток высокоорганизованных биологических объектов связана с образованием в митохондриях макроэргов в ходе утилизации поступаемого извне кислорода. Биологическое окисление в ходе эволюции приобрело характер процесса, являющегося производным взаимодействия сложнейших регуляторных систем, обеспечивающих гомеостаз клетки.

Концепция лауреата Нобелевской премии академика Н.Н. Семенова о цепных разветвленных реакциях, лежащих в основе кинетики горения и теплового взрыва, в биологическом аспекте явилась базой для становления теории СРО в биологии и медицине и, в частности, для развития исследований в области ПОЛ [7, 8].

Успехи в исследовании возможностей регуляции ПОЛ в значительной мере связаны с разработкой отечественных прецизионных методик оценки кинетики ПОЛ в мембранных структурах тканей, а также комплекса аналитических методов определения потенциала ПОЛ [9].

Открытие супероксиддисмутазы (СОД) и ряда других высокоактивных эндогенных регуляторов ПОЛ [10], а также успехи в разработке синтетических аниоксидантов привлекли всеобщее внимание к проблеме, в том числе и в плане возможной коррекции СРО при сердечно-сосудистой патологии (ССП) [1, 2, 11–13].

Исследования последних десятилетий показали важную роль в регуляции окислительного гомеостаза образующихся свободных радикалов кислорода и систем АО защиты.

Это направление исследований явилось одной из причин интенсивного развития мембранологии, ибо адаптационные и повреждающие эффекты СРО связаны, главным образом, с мембранными структурами клетки.

1.1. ***Источники свободных радикалов кислорода в организме.*** Основным источником $O^{\cdot}_{2-}$, как это общепризнанно, является утечка электронов в дыхательной цепи деэнергизированных митохондрий (главным образом, на уровне коэнзима Q и цитохрома b-566) и микросом. Здесь следует, однако, заметить, что дыхательная цепь митохондрий в физиологических условиях обладает высокой стабильностью и, по мнению O. Miro et al. [14] вероятно, не может рассматриваться как основная причина развития возрастных изменений уровня ПОЛ. Взаимосвязь функционального статуса митохондрий и развития окислительного стресса при патологии ССС детально рассмотрена в одном из последних, обстоятельных обзоров по этой проблеме [15].

Образование $O^{\cdot}_{2-}$ имеет место в ограниченных количествах также при переходе оксигемоглобина в метгемоглобин Hb (Fe^{2+}) + $O_2 \rightarrow O^{\cdot}_{2-}$+ MetHb ($Fe^{3+}$). Последний содержится в крови в концентрации около 3 % от общего гемоглобина (рис. 1, 2).

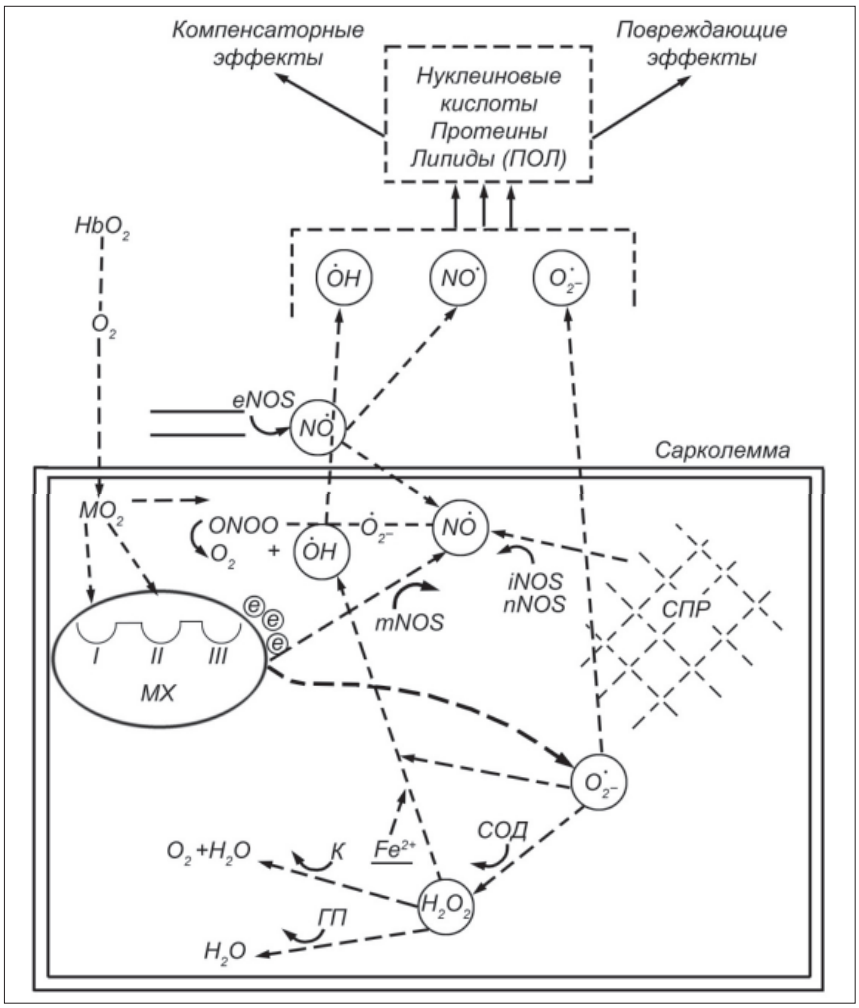

Рис. 1. Схема генеза свободных радикалов кислорода и их участия в поддержании гомеостаза меточных структур

MX — митохондрии; *СИР* — саркоплазматический ретикулум; *I, II, III* — звенья дыхательной цепи *MX*; *M* — миоглобин; *e, n, m, iNOS* — эндотелиальная, нейрональная (саркоплазматическая), митохондриальная и индуцибельная (кининзависимая) NOS; *ГП* – глутатион-пероксидаза; *K* — каталаза

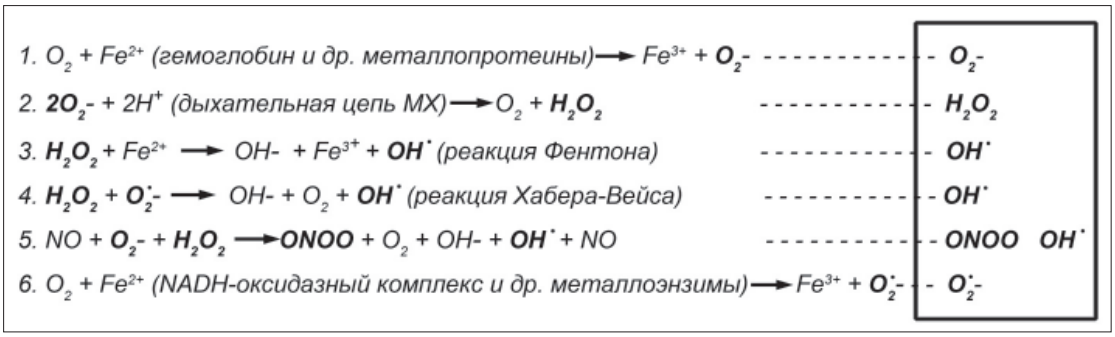

Рис. 2. Основные пути образования активных форм кислорода в митохондриях клетки

Образование $O^{\cdot}_{2-}$ связано также с активностью пероксидаз, альдегидоксидазы, ксантиноксидазы и целого ряда металлопротеинов. В итоге в физиологических условиях в организме содержание $O^{\cdot}_{2-}$ и $OH^{\cdot}$ достигает 5–6 % потребляемого кислорода.

Открытие NO как основного фактора эндотелий-продуцируемой сосудорасширяющей субстанции и присуждение R. Furchgott et al. в 1998 г. Нобелевской премии за доказательство ведущей роли нитроксида в формировании вазодилятаторного действия нитроглицерина вызвало целую серию исследований, посвященных биохимии и фармакологии NO, в том числе и его роли в процессах СРО [16–18].

Локализация синтеза NO и его участие в образовании высокореактивного гидроксильного радикала схематически представлены ниже на рис. 3.

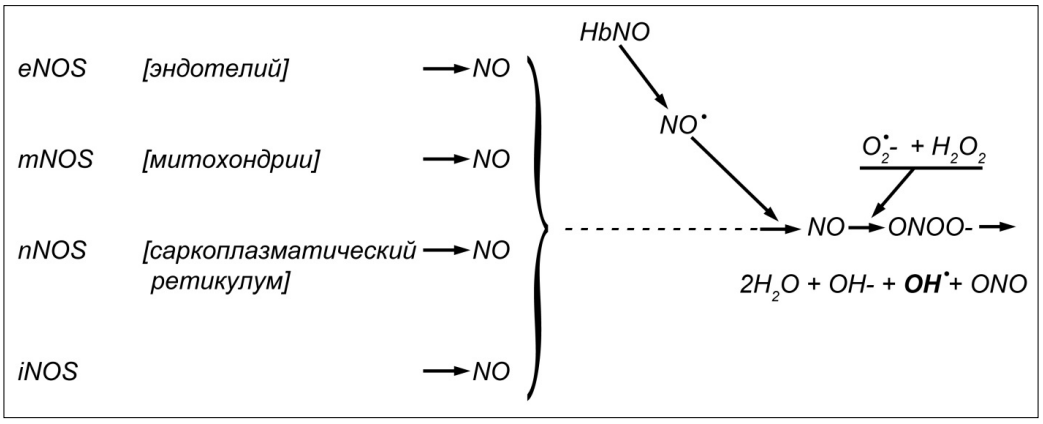

Рис. 3. Схема образование оксида азота, пероксинитрита и гидроксила

Поступая в плазму крови NO связывается с гемоглобином за счет высокого сродства гема (NO связывается в 8000 раз более активно чем O_2), а также цистеина в цепи глобина с образованием S-нитрозотиола [19]. При деоксигенации оксигемоглобина сродство к S-нитрозотиолу снижается и последний поступает в ткани, вызывая вазодилятаторный эффект.

До 90 % нитроксида взаимодействует с супероксидом в мембранных структурах миокарда и гладких мышц. Внутриклеточный NO связан в основном с миоглобином [20, 21].

1.2. ***Основные формы биоактивности свободных радикалов кислорода при ишемической болезни сердца.*** Начальный этап исследования роли СРО в генезе ПОЛ был связан, главным образом, с анализом состояния цепных разветвленных процессов перекисного окисления непредельных жирных кислот (НПЖК), входящих в состав мембранных липопротеинов (см. тезисы докладов конференций «Биоантиоксидант», М., 1983, 1986, 1989, 1993). В зарубежной литературе основные итоги и пути стратегии исследований этой проблемы наиболее полно представлены в обстоятельной монографии [3].

Исследования этого плана составляют существенную часть современной мембранологии и поиска новых подходов в фармакотерапии патологии мембранных структур, в частности, в терапии заболеваний ССС.

В схематической форме ПОЛ мембранных структур слагается из 4 стадий взаимодействия супероксида и гидроксильного радикала с НПЖК фосфолипидов мембран [1, 2]:

1. Инициирование цепи с образованием радикала НПЖК:

$LH + HO^{\cdot} \rightarrow L^{\cdot} + H_2O$.

2. Продолжение цепи:
$L^{\cdot} + O_2 \rightarrow LOO^{\cdot}$ (липодиоксин),
$LOO^{\cdot} + LH \rightarrow LOOH + L^{\cdot}$ (гидродиоксид липида).

3. Разветвление цепи:
$LOOH + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + HO^{-} + LO^{\cdot}$ (липоксид),
$LO^{\cdot} + LH \rightarrow LOH + L^{\cdot}$ (новая цепь окисления).

4. Обрывы цепи:
$LOO^{\cdot} + LOO^{\cdot} + H^{\cdot} \rightarrow LOH + LO + O_2$ процесс ускоряется под влиянием «ловушек радикалов» и закисных форм металлов с переменной валентностью (Fe^{2+} и др.).

Основные биологические эффекты СРО, определяющие сложную и нередко противоречивую картину их роли в поддержании гомеостаза, схематически представлены на рис. 1, 4 и 6.

Рис. 4. Взаимосвязь СРО с основными эндогенными системами регуляции окислительного обмена

В связи с многочисленными публикациями в последнее десятилетие данных об участии NO в системе СРО представляется целесообразным кратко отметить его основные эффекты, наиболее важные для современной кардиофармакологии. NO, взаимодействуя с супероксидом в митохондриях, приводит к образования ряда производных, снижающих уровень свободного нитроксида. Однако при высоких концентрациях нитроксида при взаимодействии с супероксидом образуется пероксинитрит и в дальнейшем высокоактивный гидроксильный радикал (рис. 5) [16].

NO в высоких концентрациях может вызывать нарушения проницаемости мембран митохондрий (пробои), тормозить активность дыхательной цепи наряду с нарушением кальциевого гомеостаза (модуляция митохондриальных дегидрогеназ) и образованием нитрозотиолов [22, 23], NO и $ONOO^{-}$ могут тормозить СРО в лейкоцитах за счет деактивации НАДФН-оксидазы.

HNO – одноэлектронный продукт восстановления NO обладает выраженным вазодилятаторным действием, вызываемым гуанилатциклазой за счет высвобождения кальцитонин-гензависимого пептида (CGRP) [24].

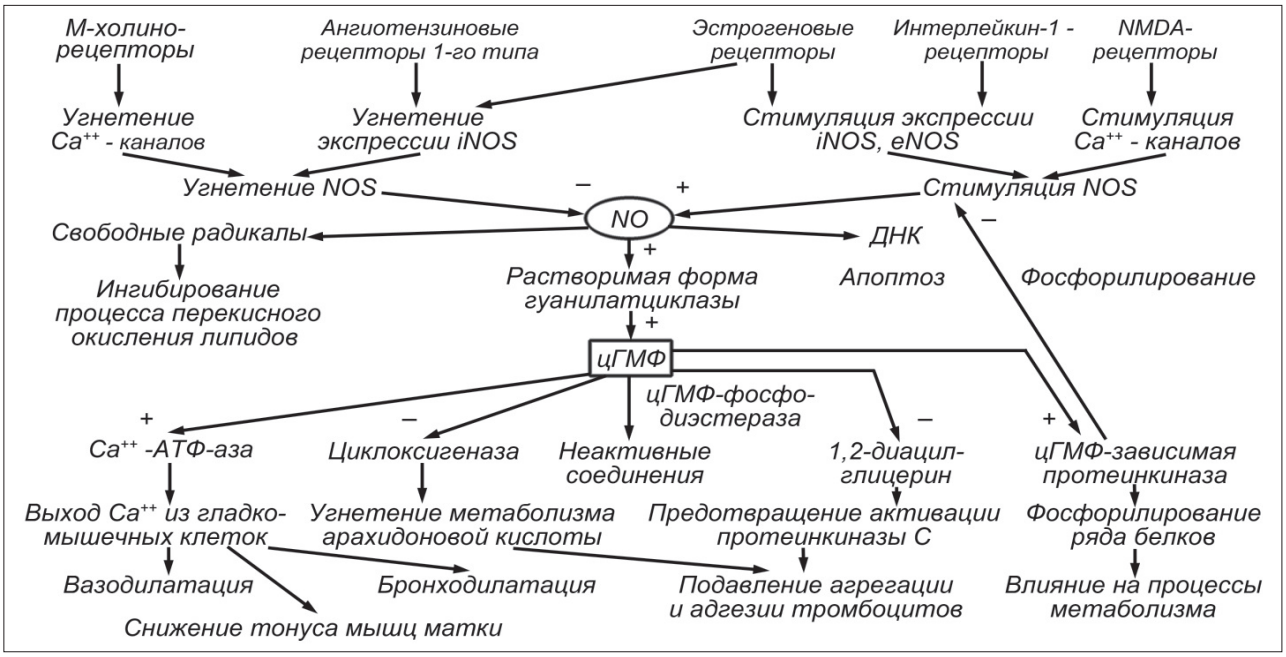

Рис. 5. Регуляция синтеза NO и его основные биологические эффекты

HNO легко проникает через клеточные мембраны и рассматривается как возможный новый тип коронародилятаторов [24].

Анализируя многочисленные экспериментальные данные о потенциальной фармакологической активности NO и производных это ряда, необходимо учитывать видовую специфику активности mtNOS (Mitochondrial Nitric Oxide Synthase) при оценке особенностей действия исследуемых веществ на физиологические параметры. Весьма дискуссионным представляется также вопрос о роли mtNOS в формировании физиологического уровня NO в митохондриях.

2. *Роль антиоксидантной активности средств фармако-профилактики и терапии заболеваний сердца и сосудов в формировании их лечебного эффекта.*

2.1. *Классификация АО.* Общая характеристика структуры и механизма действия основных групп природных и синтетических АО детально рассмотрены в [2] и [3], поэтому ниже будут затронуты лишь вопросы, представляющие непосредственный интерес для анализа этой проблемы в кардиофармакологии.

Наряду с анализом влияния на СРО средств традиционной фармакотерапии заболеваний сердца и сосудов и внедряемых в настоящее время новых препаратов все большее развитие приобретает тенденция целенаправленного применения антиоксидантов и препаратов с выраженной активностью этого типа.

В качестве последних рассматриваются:

1. Эндогенные ферменты-АО (Cu-, Zn-, Mn-, Fe-СОД, каталаза, глутатионпероксидазы, церулоплазмин и др.).

2. Блокаторы метаболизма арахидоновой кислоты по цикло- и лип-оксигеназному путям (индометацин, ацетилсалициловая кислота и др.).

3. Активаторы синтеза NO.

4. Хелаторы и восстановители металлов переменной валентности (деферроксамин, ЭДТА и др.).

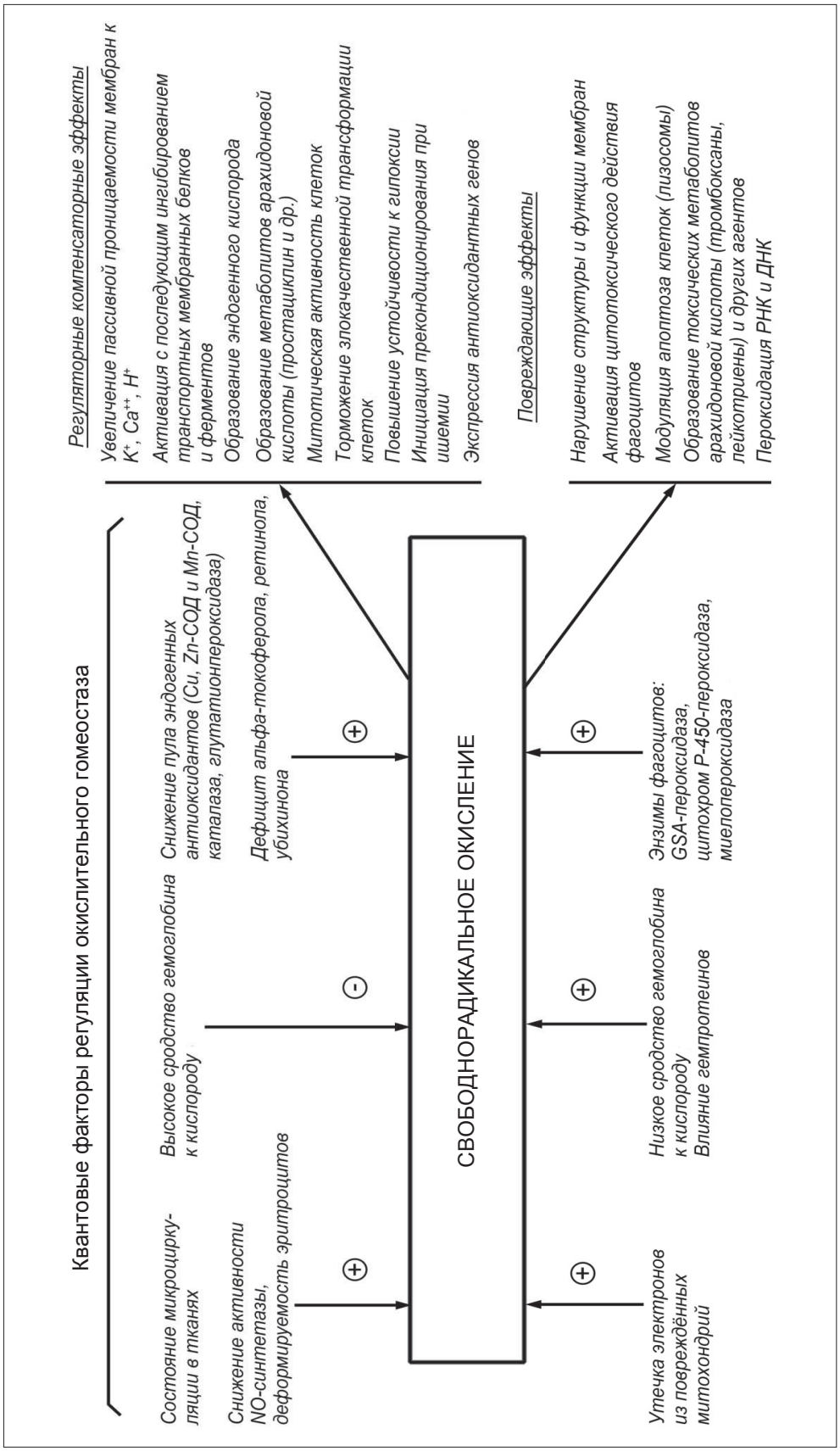

Рис. 6. Основные факторы инициирования СРО и его главные биологические эффекты

5. Ингибиторы фосфолипаз (блокаторы кальциевых каналов и др.).

6. Природные АО (полифенолы, токоферол, убихиноны и др.).

7. Синтетические АО (ионол, пробукол, фенозаны, производные 3,4-дигидропиридина, производные 3-оксипиридина – эмоксипин, мексидол и др., селен-метионин и др.).

8. Мембраностабилизирующие средства (новокаинамид, местные анестетики и др.).

9. Средства нейтрализации метаболического ацидоза.

10. Известные фармакологические препараты с АО действием (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, каптоприл, амиодарон, метилпреднизолон и др).

Современная классификация соединений с АО активностью по механизму действия представляется в следующем виде:

1. Средства, тормозящие развитие ПОЛ.

1.1. Стабилизаторы полиненасыщенных жирных кислот в отношении фосфолипазы A_2 и ингибиторы фосфолипаз [25].

1.2. Стабилизаторы эндогенных ферментных АО систем (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин) [26].

1.3. Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и др.), миелопероксидазы, циклооксигеназ и других активаторов ПОЛ.

2. Средства, взаимодействующие с активными формами кислорода, гидролипоперекисями и другими первичными продуктами ПОЛ-сборщики, ловушки свободных радикалов (фенольные соединения, флаваноиды, селен и серосодержащие вещества, α-токоферол и другие соединения с этим типом активности).

3. Средства, тормозящие катализ ПОЛ Fe^{2+}, Cu^{2+} и другими металлами с переменной валентностью (дефероксамин, церулоплазмин), гистидинсодержащие дипептиды – карнозин, ансерин [27], полиамины (спермин, спермидин [28]), ЭДТА, цитрат, цианиды и др.

4. Структурные АО, влияющие на стационарность баланса обмена фосфолипидов в мембранных структурах (стероиды и другие мембраностабилизаторы).

5. Донаторы протонов, потенцирующие эффект фенольных и некоторых других АО (аскорбат, цитрат и др.).

6. Факторы квантовой терапии (физиотерапии) – лазерное, инфракрасное излучение, магнитное поле, УВЧ, светотерапия. Влияние указанных воздействий на квантовые механизмы регуляторных процессов поддержания окислительного гомеостаза в тканях и возможность их использования в профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний показана в целом ряде исследований [29–32].

2.2. ***Современное состояние исследования АО активности средств фармакотерапии болезней сердца и сосудов.*** Рассматривая основные предпосылки развития окислительного стресса при патологии ССС необходимо учитывать следующие возможные особенности формирования ПОЛ у определенных клинических групп больных:

1. Степень нарушения кислородтранспортной функции крови по тестам сродства гемоглобина к кислороду (СГК) и деформируемости эритроцитов (ДЭ).

2. Уровень гипоксии митохондрий и утечки $O^{\cdot}_{2-}$.

3. Интенсивность метаболического ацидоза.

4. Степень активации фагоцитарной продукции СРО.

5. Уровень активации циклооксигеназного цикла арахидоновой кислоты и сопряженного повреждения липидов, белков, ДНК.

6. Уровень активации гемсодержащих пептидов (миоглобин, гемоглобин, цитохромы) и свободного Fe^{2+} и Cu^{2+} с сопряженным прооксидантным эффектом, и возможным связыванием NO и торможением вазодилятаторного эффекта.

7. Потенциал АО защитных систем, уровень электронакцепторных соединений, биоактивных аминокислот (глутамат, карнозин и др.) и тиолов в экстрацеллюлярной жидкости.

8. Повышение внутриклеточного Ca^{2+}-стимуляция Ca^{2+}-активируемых липосомальных гидролаз и нуклеаз, NOS, увеличение риска образования $ONOO^-$ и $OH^{\cdot}$. Ca^{2+}-индуцированная активация высвобождения арахидоновой кислоты и образования лейкотриенов/простагландинов.

Исследование роли ПОЛ в патогенезе заболеваний ССС и анализ молекулярных механизмов АО терапии [3, 11] создают аргументированные предпосылки для формирования современной стратегии применения АО в кардиофармакологии. Следует при этом, однако, отметить, что, несмотря на доказательные попытки обоснования эффективности АО терапии в области нейропатологии [2], геронтологии [3] и при некоторых других клинических ситуациях, до настоящего времени нет достаточно рациональной стратегии экспериментального и клинического исследования АО активности сердечно-сосудистых средств.

Информация о клиническом применении АО обычно описывает сдвиги ПОЛ на фоне динамики функциональных параметров и общего статуса больного. Исследования, в которых анализируются сдвиги ПОЛ в динамике с учетом исходных данных и реакции ПОЛ на физическую нагрузку, в сравнении с данными, полученными на здоровых волонтерах, являются пока большой редкостью [33–35].

При проведении целенаправленной терапии АО в клинической фармакологии должен соблюдаться ряд условий, которые могли бы обеспечить доказательность основных выводов исследования. В частности, необходимо:

– проводить регистрацию исходного уровня СРО до назначения АО и сдвигов ПОЛ на здоровых волонтерах;

– учитывать стадию развития патологического процесса и компенсаторный (адаптационный) характер сдвигов ПОЛ в начальной фазе развития или обострения хронического заболевания;

– оценивать возможное влияние на ПОЛ средств традиционной терапии заболевания;

– уточнить характер взаимодействия средств стандартной терапии и антиоксидантов на уровне их прямого влияния на ПОЛ и по данным динамики функциональных показателей и общего состояния больного;

– принимать во внимание регулярность и достаточность потребления натуральных экзогенных АО (эффективность диетотерапии, профилактика гликозилирования);

– учитывать уровень эмоциональных и физических стресс-нагрузок, профпатологических и экологических факторов и вредных привычек больного.

Известно, что СРО на начальных этапах патологического процесса является одной из ведущих систем поддержания гомеостаза гипоксических клеток, обеспечивая целый комплекс адаптационных и компенсаторных реакций.

Учет фазы патологического процесса и интенсивности при этом СРО является необходимым условием рационального применения средств, обладающих как прямым, так и косвенным АО действием.

ПОЛ мембранных структур миокарда на первой стадии развития, обратимо повышая проницаемость сарколеммы, способствует выходу из поврежденного кардиомиоцита лактата и других восстановленных метаболитов в период мягкого ацидоза. При дальнейшей интенсификации ПОЛ деструктивные изменения мембранных структур приводят к необратимым сдвигам, и этот процесс может рассматриваться как один из универсальных механизмов дезорганизации и апоптоза кардиомиоцитов.

Антиоксидантная терапия как современное направление регуляции окислительного гомеостаза приобретает особую актуальность в дальнейшем совершенствовании фармакопрофилактики и терапии патологии сердца и сосудов.

Внедрение в практику ряда новых высокоэффективных АО (мексидол (мексикор), СОД и др.), а также достижения витаминологии и диетотерапии открывают новые горизонты в фармакопрофилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности населения в современном мире.

С этих позиций представляется необходимым включение показателей уровня СРО в медико-биологическую паспортизацию больных с патологией ССС.

2.3. Диетотерапия как метод снижения дефицита АО при хронической ССП. Общеизвестна точка зрения о том, что более низкий уровень патологии ССС в экономически развитых странах связан с использованием диеты с высоким содержанием натуральных экзогенных АО.

Фрукты, злаки, овощи, чай, красное вино, содержащие такие АО как токоферолы, флаваноиды, каротеноиды, аскорбиновую кислоту, фенолы и ряд других соединений с АО активностью рассматриваются как важные факторы профилактики ССП [3, 4, 36].

Многочисленные исследования посвящены, в частности, анализу антигипоксического действия Gingko biloba, известного адаптогена из средств древней китайской медицины. Положительный эффект экстракта из листьев Gingko biloba связывается с наличием в хлоропластах листьев растения Fe-СОД, ряда флаваноидов и фенольных соединений, обладающих АО активностью [3]. Аналогичная связь АО активности с антигипоксическим эффектом отмечена при исследовании экстракта золотого корня (Rodiola rosea) [37], и многих других фитопрепаратов.

Однако к настоящему времени накоплен и ряд данных, требующих дифференцированной оценки механизма позитивного эффекта натуральных АО в связи с необходимостью пересмотра представлений о формировании их лечебного действия исключительно за счет влияния на СРО. Так, в частности, в условиях эпидемиологических исследований β-каротин не влиял на частоту развития патологии ССС [38], уровень окислительного повреждения ДНК и статус СРО при курении. Отмечена также противоречивость данных о роли аскорбата [38, 39] и витамина Е в профилактике сдвигов СРО при патологии сердца и сосудов [40], и ряд других фактов, требующих предметного, конкретного анализа.

В настоящее время в нашей стране наряду с аргументированными рекомендациями о возможности использования в практической медицине ряда комплексных флаваноидсодержащих препаратов типа «Сосудистый доктор» [41, 42] идет безудержная и непрофессиональная реклама множества пищевых добавок, содержащих экзогенные АО, нейтрализующие свободные радикалы. Последние броско квалифицируются как «убийцы» живых клеток.

Современное состояние представлений о роли влияния экзогенных антиоксидантов на процесс развития ССП настоятельно требует оценки их влияния на СРО (ПОЛ) в формировании позитивного профилактического и лечебного эффектов [43].

С этих позиций при разработке индивидуализированной диетотерапии больных кардиологического профиля важно учитывать:

– уровень ПОЛ и желательно окислительного повреждения ДНК в исходном состоянии и в процессе диетотерапии [44];

– динамику СРО при функциональной (физической) нагрузке;

– какой компонент диеты определяет основной АО эффект;

– оптимальный уровень доз АО в суточном рационе;

– какие стороны фармакологической активности компонентов диеты могут влиять на формирование общего лечебного действия.

Общие основы индивидуализированной диетотерапии в кардиологической практике базируются на устоявшихся и детально разработанных принципиальных положениях:

— ограничение калорийности принимаемой пищи до необходимого минимума;

— профилактика гипергликемии и процессов гликозилирования;

— витаминизирование диеты;

— снижение солевой нагрузки (до 2 г поваренной соли в сутки);

— подбор продуктов, создающих оптимальный фон для реализации лечебного действия средств комбинированной фармакотерапии;

— профилактика метеоризма и запоров;

— создание комфортного статуса у больного при диетотерапии.

Обстоятельное изложение методологии и методов диетотерапии сердечно сосудистых больных детально представлено в ряде специальных руководств [45–47]. Этой проблеме посвящены также специальный обновленный вариант рекомендаций Американской ассоциации диетологов [48] и тематический выпуск журнала Cardiovasc. Res. (2007 г.) Европейского общества кардиологов.

Ранее, в специальном выпуске «Журнала Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева» 1978, № 4, посвященном проблеме питания, были обстоятельно изложены основы химии биологически активных компонентов пищи, влияния нутриентов на редокс-системы клеток, токсикология отдельных продуктов питания и ряд других вопросов [49, 50]. Эти данные представляют интерес для совершенствования диетотерапии и в настоящее время наряду с результатами исследований последних лет, обобщенных в [3].

Исследования в области изыскания средств АО действия, направленных на нейтрализацию окислительного стресса, возникающего при экстремальных воздействиях, в настоящее время проводятся весьма интенсивно [2, 51, 52].

Одно из перспективных современных направлений совершенствования диетотерапии отражено в цикле исследований по методологии индивидуализированной диетотерапии, обобщенном в [47]. На основе анализа роли функционального статуса эритроцитов при нарушениях энергетического гомеостаза автором разработана методика исследования диагностической ценности сдвигов биоэнергетики эритроцитов с определением уровня иммуноглобулинов, АО статуса, Р-теста и других общепринятых биохимических параметров. Особый интерес представляет использование Р-теста, основанного на высокой реактивности эритроцитов на экстракты пищевых продуктов по параметрам скорости оседания эритроцитов. Многолетние исследования автора и его сотрудников позволили достаточно убедительно показать высокую информативность этого теста при выборе схем диетотерапии, дающих высокий лечебный эффект по данным клинических наблюдений.

3. *Основы квантовой (лазерной) коррекции нарушений окислительного гомеостаза.* Целенаправленное использование малых доз электромагнитных излучений, являющихся естественными факторами регуляции биохимических процессов, является основой развития квантовой медицины.

К наиболее широко используемым видам электромагнитных излучений относят низкоэнергетическое лазерное излучение (НЭЛИ), инфракрасное и ультрафиолетовое излучение, магнитное поле, а также красный свет [1, 31, 53].

Возможности применения методов исследования «волновой активности» лекарственных веществ (ЛВ) при исследовании механизма их действия и направленном поиске более активных соединений в рядах известных ЛВ впервые достаточно подробно были рассмотрены в [54]. В этой работе в прикладном аспекте были предприняты попытки анализа роли квантовых механизмов в конформационной подстройке ЛВ и активных центров рецепторных структур, специфики их формирования в среде зоны взаимодействия ЛВ с рецепторами и влияния на структуру электронных полей, определяющих связывание ЛВ.

Основные механизмы формирования биологического эффекта средств квантовой терапии (фототерапии), были рассмотрены в [55].

Фотобиологический процесс включает три основных стадии взаимодействия квантов света с биомолекулой [56]:

– поглощение квантов света биомолекулой-хроматофором;

– хроматофоры (электронно-возбужденные молекулы) индуцируют образование биологически активных молекул (биорегуляторов-посредников), обладающих сенсибилизирующим действием;

– посредники (фотопродукты) в связи с избытком энергии взаимодействуют с рецепторными структурами клетки и влияют на локальные и системные физиологические функции.

Особенно четко эти процессы просматриваются при рассмотрении реакций фотосинтеза у растений в структурном комплексе, получившем название квантосома [57].

Положительные результаты применения НЭЛИ в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) [58–60] и отдельные сообщения о его положительном влиянии на сродство гемоглобина к кислороду, ДЭ и микроциркуляцию в ишемизированных тканях [61–64] указывают на перспективность использования НЭЛИ в системе терапии ИБС (рис. 7) [55].

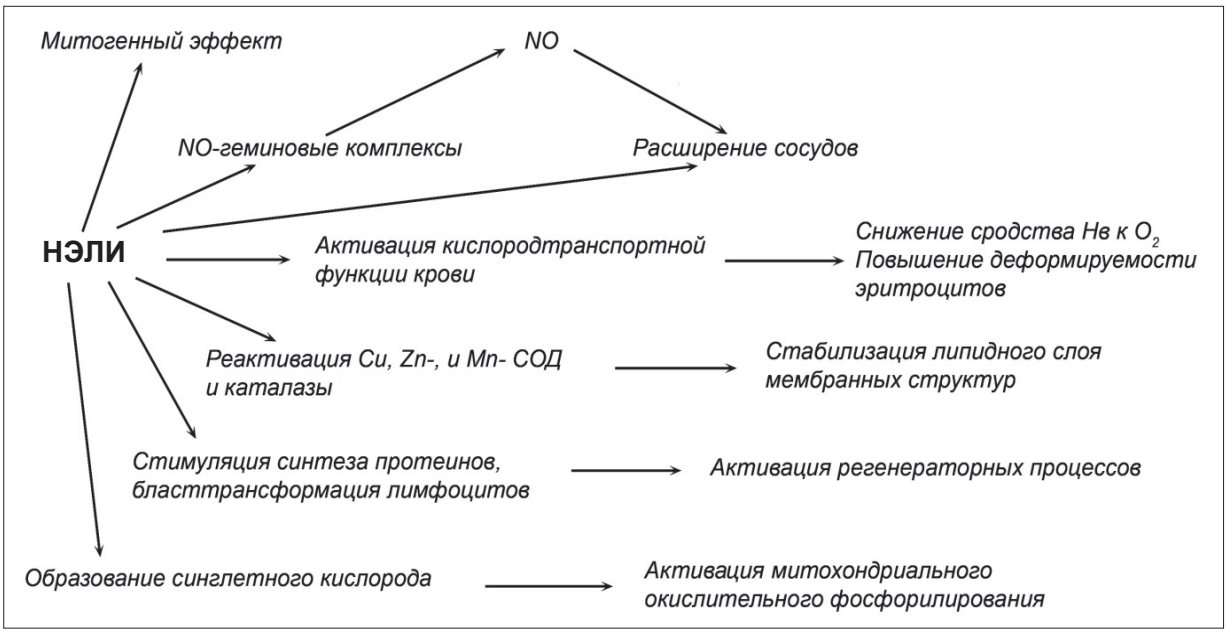

Рис. 7. Основные биологические эффекты НЭЛИ

Весьма интересные возможности повышения окислительного потенциала кислорода в гипоксических тканях выявлены при исследовании влияния НЭЛИ на митохондриальную продукцию АТФ [65–67].

НЭЛИ в определенных условиях приводит к фотореактивации СОД и развитию антирадикального эффекта за счет предотвращения Fe^{3+}-зависимой активации ПОЛ, торможения связывания NO и снижения тонуса сосудов (рис. 8) [68].

При этом возможна фото диссоциация комплексов NO-Hb и других фоточувствительных комплексов NO, распадающихся, в частности, при лазерном облучении [69]. Исследование влияния НЭЛИ на параметры ПОЛ при экспериментальном инфаркте миокарда выявило статистически достоверное торможение ПОЛ в миокарде по тесту определения МДА и светосумме Fe-индуцированной хемилюминесценции [32]. Проведенный к настоящему времени комплекс экспериментальных исследований позволяет приблизиться к пониманию сущности лечебного действия НЭЛИ, как одного из наиболее широко используемых в клинической геронтологической практике методов квантовой терапии.

Современная квантовая фармакология делает лишь первые шаги, позволяющие подойти к анализу ряда базовых положений, определяющих успех ее дальнейшего развития:

1. Динамики электромагнитного излучения как показателя уровня взаимодействия фармакологических веществ с рецепторными структурами.

2. Взаимосвязи исходного и последующего сдвигов излучения при назначении ЛВ с физиолого-биохимическими параметрами функционирования тканей.

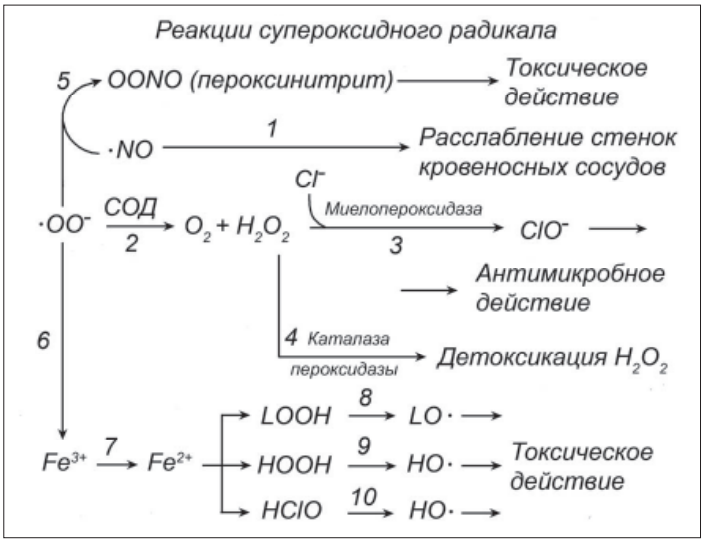

Рис. 8. Влияние фотореактивации СОД, наблюдаемой при лазерном облучении, на некоторые параметры окислительного гомеостаза

1 – расслабление сосудов посредством NO (за счет предотвращения реакции *5*), *2* – образование H_2O_2 в результате дисмутации супероксидных радикалов, *3* – синтез антимикробного вещества гипохлорита, *4* – разложение избытка H_2O_2 каталазой и пероксидазами, *5* – связывание NO, *6–10* – реакции, предотвращение которых влечет за собой антирадикальное действие

3. Влияния электромагнитного излучения на активность фармакологических веществ.

4. Неоднородности биологической активности близких по структуре химических соединений, сопряженной со спецификой их волновой активности.

5. Взаимовлияния ЛВ на электромагнитное излучение при комбинированной фармакотерапии.

«Квантовая паспортизация» основных патофизиологических вариантов клинических заболеваний может открыть новую эру в использовании средств квантовой терапии и оптимизации применения фармакологических средств.

Заключение

Рассматривая современное состояние фармакотерапии заболеваний сердца и сосудов, условно можно выделить три основных аспекта лекарственных воздействий:

1) оптимизация традиционной классической фармакотерапии патологии ССС;

2) область инновационной базовой терапии и вспомогательной индивидуализированной фармакотерапии (метаболическая терапия, генная терапия, квантовая терапия и др.);

3) некоторые ключевые направления совершенствования современной фармакотерапии (активация кислородтранспортной функции крови, нейтрализация метаболического ацидоза, энергообеспечение выживаемости ишемизированного миокарда).

Особую проблему представляет фармакопрофилактика недостаточности миокарда при ИБС с использованием антиатеросклеротических препаратов, противоацидотических средств, антиагрегантов, а также факторов дозированной лечебной физической нагрузки, гипоксического тренинга (прекондиционирования) и др.

Основные направления экспериментальной и клинической фармакотерапии заболеваний ССС, на которых в последнее десятилетие концентрируется внимание фармакологов и специалистов, работающих в области кардиологии, в схематической форме представлены на рис. 9.

Рис. 9. Современные аспекты экспериментальной и клинической фармакотерапии заболеваний ССС

Повышение эффективности использования известных и разрабатываемых противоишемических, гипотензивных и других средств фармакотерапии заболеваний сердца и сосудов в значительной мере связано с учетом их влияния на ПОЛ, ДЭ и СГК.

Развитие исследований в этом направлении требует более широкого внедрения в практику клинико-экспериментальных исследований методов определения СГК, ДЭ и АО статуса пациентов и экспериментальных животных. Несмотря на приоритет отечественных исследователей [9, 70] в разработке доступных для воспроизводства методических установок, экспериментальные медико-биологические лаборатории испытывают острейший дефицит приборов для проведения соответствующих исследований, а клиники — для осуществления медико-лабораторной паспортизации и оценки эффективности лекарственной терапии с учетом сдвигов параметров ПОЛ, СГК и ДЭ.

Поиск и доклиническое исследование специфической активности потенциальных сердечно-сосудистых средств предполагает использование комплекса разнообразных методических приемов оценки их влияния на кислородтранспортную функцию крови.

Особое значение для исследования компенсаторных механизмов при ИБС имеет моделирование феномена *preconditioning* и изучение возможностей генной терапии.

Исследование кардиотонических, противоишемических и гипотензивных средств с использованием указанного выше комплекса методов позволяет охарактеризовать их кардиопротекторный эффект с достаточной полнотой и достоверностью на более высоком научно-методическом уровне, чем это имеет место в традиционной современной фармакологической практике.

Одной из актуальных проблем повышения эффективности применения противоишемических средств является разработка систем их направленного транспорта в зону ишемии миокарда. Как отмечалось ранее, в зоне ишемии развивается метаболический ацидоз со сдвигом pH на 0,3–0,5. Это обстоятельство переводит проблему направленного транспорта лекарственных средств к ишемизированному миокарду в плоскость практической разработки pH-зависимых кондукторов кардиопротекторных веществ или синтеза комплексных соединений, диссоциирующих в кислой среде с высвобождением лекарственных агентов.

На современном этапе поиска новых средств фармакотерапии ИБС весьма перспективными представляются также исследования по разработке стереоселективных кардиотропных средства в ряду эутомеров и предпочтительных конформеров с более высокой специфической активностью.

Нам представляется, что обобщенные в монографии материалы о новых позитивных свойствах ряда фармакологических средств могут привлечь внимание клинических фармакологов и кардиологов в плане разработки новых схем совершенствования индивидуализированной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний с учетом особенностей их действия на ПОЛ, СГК, ДЭ и микроциркуляцию в гипоксических тканях.

Помимо прямых медицинских показаний к применению средств коррекции окислительного гомеостаза чрезвычайно важным, а иногда и определяющим успех лечения является учет индивидуальных особенностей больного и специфических условий его работы и быта.

Наиболее существенными из таких факторов, влияющих на стратегию рационального применения АО, являются следующие индивидуальные особенности больного:

– возраст больного и рациональность диеты;
– уровень нейрогенных и физических стрессорных нагрузок;
– наличие вредных привычек – курение, алкогольная интоксикация;
– условия и профпатологические факторы, связанные с трудовой деятельностью;
– экологические факторы — температура, чистота воздуха и др.

Указанные выше основные личностные особенности и специфика условий трудовой деятельности и быта больных существенным образом влияют на антиоксидантный статус пациентов как в исходном состоянии, так и при развитии патологии ССС.

1. Влияние возраста больного на динамику окислительного гомеостаза организма связывается с нарушениями процессов энергообеспечения жизнедеятельности тканей, утечкой электронов из дыхательной цепи митохондрий, повышением образования свободных радикалов и дезорганизацией мембранных структур, вследствие ПОЛ мембран.

В условиях снижения потенциала эндогенных систем АО защиты, дефицита экзогенных АО и активации процессов гликирования в организме происходит накопление в мембранах продуктов СРО–МДА, липофусцина и др. Последний рассматривается как один из маркеров биологического старения тканей. Основные положения свободнорадикальной теории старения и динамика лечебного действия АО в эксперименте с учетом возрастного фактора детально представлены в монографиях [2, 3].

Как уже было отмечено выше, важным профилактическим фактором торможения СРО является рациональная диета с достаточным количеством натуральных АО.

2. Уровень нейрогенных и физических нагрузок.

Как свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения при развитии стрессовых состояний различной этиологии в организме наблюдается повышение уровня ПОЛ и существенные сдвиги потенциала эндогенной АО защиты [2, 71–73].

Учет уровня психогенных нагрузок у больных с ССП является важным элементом рационального планирования комплексной индивидуализированной терапии такой категории пациентов.

С другой стороны, анализ интенсивности физических нагрузок больного также должен быть в поле зрения врача, ибо как гиподинамия, так и завышенные физические нагрузки могут провоцировать развитие СРО и при длительном воздействии вести к дезорганизации липидных слоев мембран [74, 75].

3. Влияние на СРО вредных привычек – курения, алкогольной интоксикации.

Исследование динамики влияния на СРО токсических и канцерогенных веществ табачного дыма показало, что в ткани легких крыс через 2 недели затравки содержание малонового диальдегида и шиффовых оснований повышалось в 2–3 раза при снижении содержания аскорбиновой кислоты на 21 % исходного уровня [76]. Введение алкоголя в эксперименте снижает активность СОД [77] и вызывает преимущественно повышение ПОЛ в зависимости от дозировки и периодики назначения алкоголя [3, 78].

4. Условия и профпатологические факторы, связанные с трудовой деятельностью.

Поддержание окислительного гомеостаза у пациентов с ССП имеет свои специфические черты, связанные с воздействием целого ряда профессиональных факторов. В частности, отмечены особенности формирования уровня СРО у лиц, связанных с анилино-красочным производством [79] при воздействии шума [80] гипо- и гипертермии [81, 82] в условиях радиопатологии [83, 84] и воздействии других профпатологических факторов [3].

5. Экологические факторы – климат, колебания температуры, чистота воздуха и другие антропогенные сдвиги экологии.

Анализу особенностей фармакодинамики лекарственных средств в условиях влияния различных экофакторов посвящена монография [85], знакомство с которой представляется весьма полезным подготовительным этапом при разработке схемы рационального индивидуализированного лечения больных с ССП.

В этом плане представляется весьма перспективным использование возможностей квантовой терапии в поддержании окислительного гомеостаза. Определенного внимания также заслуживает учет циркадианных колебаний функциональных параметров ССС при артериальной гипертензии, ИБС и хронической сердечной недостаточности [86].

6. Учет данных медико-биологической паспортизации пациентов.

В связи с разработкой систем исследования АО статуса в клинических условиях представляется целесообразным проведение регистрации параметров ПОЛ и включение этой информации в историю болезни в процессе медико-биологической паспортизации. Это представляется особенно важным в целях контроля за эффективностью лечения и при возможном переходе заболевания в хроническую форму.

В этом аспекте представляется необходимым безотлагательная организация производства и массового выпуска программно-аппаратурного комплекса по оценке динамики изменений СРО/АО защиты, разработанного В.М. Гукасовым и сотр. (2004 г.) в ГУП ОНПК «Здоровье» (г. Москва).

Весьма перспективными представляются также попытки неинвазивного определения АО статуса пациентов за счет спектрального анализа отраженного света при облучении кожи лазером [87], исследования конденсата выдыхаемого воздуха [88] и некоторые другие.

В процессе выявления динамики СРО в ходе заболевания и уточнения антиоксидантной активности сердечно-сосудистых средств логичным представляется использование следующих основных методических подходов исследования СРО:

1) исследование на модельных системах in vitro с целью определения их липофильности и прямого взаимодействия со свободными радикалами;

2) исследование влияния на Fe^{2+}-стимулированное ПОЛ в суспензиях липосом;

3) исследование Fe^{2+}-стимулированного ПОЛ в микропробах плазмы крови и гомогенатов тканей.

Аналитические материалы, получаемые с помощью указанных выше методик дают лишь первичные данные для ориентации в планировании дальнейшего изучения АО свойств сердечно-сосудистых средств.

Для прогнозирования возможной АО активности важен учет структуры исследуемых соединений и антирадикального эффекта в опытах in vitro [2].

При углубленном исследовании интенсивности и механизма антиоксидантной активности исследуемых соединений чрезвычайно важным представляется уточнение их влияние на пул эндогенных АО (СОД, глутатионпероксидаза, убихиноны и др.).

В методическом плане на этом этапе может быть весьма полезен сборник «Исследование синтетических и природных антиоксилантов in vitro и in vivo» (отв. ред. Е.Б. Бурлакова. Москва, «Наука», 1992 г.) и обстоятельные аналитические обзоры современных методов исследования свободных радикалов [89] и [3].

Исследование пула основных энзимов АО защиты (Cu, Zn-СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) является также необходимой предпосылкой формирования рациональной тактики использования АО активности средств фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Наряду с регистрацией динамики параметров ПОЛ под влиянием применяемых в фармакотерапии заболеваний ССС средств представляется крайне полезным одновременное получение информации о их влиянии на сродство гемоглобина к кислороду и деформируемость эритроцитов.

Как следует из анализа современных данных исследований по проблеме окислительного гомеостаза и, в частности, коррекции СРО, это направление продолжает оставаться в кардиологии одним из важнейших возможных аспектов совершенствования комплексной фармакотерапии заболеваний ССС.

Список литературы

1. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. М., 1991. Т. 29. 250 с.

2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 272 с.

3. Halliwell B., Gutteridge J. Free radicals in biology and medicine. Ed. 4. Oxford, 2007, p. 851.

4. Halliwell B. Antioxidant defence mechanism from the beginning to the end (of the beginning) // Free Rad. Res. 1999, vol. 31, pp. 261–272.

5. Shah A., Sauer H. Transmitting biological information using oxygen: Reactive oxygen species as signaling molecules in cardiovascular pathophysiology // Cardiovasc. Res. 2006, vol. 71, № 2, pp. 191–194.

6. Acker T., Fandrey J., Shah A. The good, the bad and the ugly in oxygensensing: ROS, cytochromes and prolylhydroxylases // Cardiovasc. Res. 2006, vol. 71, № 2, pp. 195–207.

7. Эмануэль Н.М. Антиоксиданты и увеличение продолжительности жизни // Физиол. журн. СССР. 1984. Т. 30, № 1. С. 1–8.

8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах // М. 1972. 272 с.

9. Гукасов В.М. Разработка и использование высоких медико биологических технологий в эндоэкологии: автореф. дис. докт. биол. наук. М., 2004. 62 с.

10. McCord J., Fridovich L. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. 1. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide and oxygen // J. Biol. Chem. 1969, vol. 244. pp. 6056–6063.

11. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов // Москва. 1989. 368 с.

12. Гацура В.В., Смирнов Л.Д. Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов // Хим. фарм. журн. 1992. Т. 24. № 1112. С. 10–15.

13. Ланкин В.З., Тихазе А.К, Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях (Пособие для врачей). Москва. РКНПК МЗ РФ. 2001. 78 с.

14. Miro O., Casademont J., Casals E. et al. Aging is associated with increased lipid peroxidation in human hearts, but not with mitochondrial respiratory chain enzyme defects // Cardiovasc. Res. 2000, vol. 47. № 3, pp. 624–631.

15. Rocha M., Victor V. Targeting antioxidants to mitochondria and cardiovascular diseases: The effects of mitoquinone // Med. Sci Monit 2007, vol. 13, № 7, pp. 132–145.

16. Шимановский Н.Л., Гуревич К.С. Роль оксида азота в механизмах действия лекарственных веществ // Международн. медицинский журнал. Харьков. 2000. Т. 6, № 1, с. 104–107.

17. Kojda G., Kottenberg K. Regulation of basal myocardial function by NO // Cardiovasc. Res. 1999, vol. 41, № 3, pp. 514–523.

18. Davidson S. Duchen M. Effects of NO on mitochondrial function in cardiomyocytes: Pathophysiological relevance // Cardiovasc. Res. 2006, vol. 71, № 1, pp. 10–21.

19. Godecke A. On the impact of NO globulin interactions in the cardiovascular system // Cardiovasc. Res. 2006, vol. 69, № 2, pp. 309–317.

20. Flogel U., Merx M., Godecke A. et al. Myoglobin: a scavenger of bioactive NO // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001, vol. 98, pp. 735–740.

21. Rayner B., Wu B., Raftery M. et al. Human Snitrosooxymyoglobin is a store of vasoactive nitric oxide // J. Biol. Chem. 2005, vol. 280, pp. 9985–9993.

22. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Антипероксидантная активность сердечнососудистых средств. Краснодар, 2009. 238 с.

23. Razavi H., Hamilton J., Feng Q. Modulation of apoptosis by nitric oxide: implications in myocardial ischemia and heart failure // Pharmacol. Ther. 2005, vol. 106, pp. 147–162.

24. Favaloro J., KempHarper B. The nitroxyl anion (HNO) is a potent dilatator of rat coronary vasculature // Cardiovasc. Res. 2007, vol. 73, № 3, pp. 587–596.

25. Jones R., Prasad M., Engelman R. et al. Direct scavenging of free radicals by captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor // J. Mol. a. Cell. Cardiol. 1989, vol. 21, Suppl. II, p. 130.

26. McCord J. The evolution of free radicals and oxidative stress // Am. J. Med. 2000, vol. 108, pp. 652–659.

27. Дупин А.М., Беманандзара М., Стволинский С.И. и др. Мышечные дипептиды природные ингибиторы перекисного окисления липидов // Биохимия. 1987. Т. 52. № 5. С. 782–787.

28. Kecskemeti V., Varga Sz., Matkovisc B. Cardioprotective, antioxidant effect of polyamines // J. Mol. a. Cell. Cardiol. 1996, vol. 28, № 5, p. 77.

29. Самойлова А.К, Дуткевич И.Г. Фотобиологические процессы в клетках и плазме крови и их роль в лечебнооздоровительном действии УФизлучения // «Механизмы влияния облучений ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных». Ленинград. 1985. С. 50–56.

30. Провоторов В.М., Заземская Е.В. Клиническая эффективность лечения больных острыми пневмониями с применением медикаментозной и квантовой коррекции системы перекисное окисление липидов антиоксиданты // Терапевт. арх. 1992. Т. 64, № 3. С. 29–32.

31. Потемкин Л.А. Квантовофармакологический синергизм повышения работоспособности организма. Коррекция энергодефицита и метаболизма в спорте. М., 2003. 94 с.

32. Гацура С.В., Гладких С.П., Титов М.Н. Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на размеры экспериментального инфаркта миокарда, перекисное окисление липидов и сродство гемоглобина к кислороду // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 4. С. 403–405.

33. Дудаев В.А., Бородкин В.В., Аббуд А., Дюков И.В. Применение антиоксиданта убинона в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 1989. Т. 39. № 1. С. 48–52.

34. Молчанов А.В. Значение свободнорадикального окисления в возникновении обострения или ухудшения течения терапевтических заболеваний и методы его коррекции на стационарном этапе лечения: автореф. дис. дра мед. наук. Екатеринбург, 2004. 47 с.

35. Дриницина С.В. Клиническое значение показателей интенсивности свободнорадикальных процессов и ЭКГ высокого разрешения у больных ишемической болезнью сердца: дис. докт. мед. наук. М., 2005. 252 с.

36. Lampe J. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanism of action in human experimental studies // Am. J. Clin. Nutr. 1999, vol. 70, pp. 475–490.

37. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (Золотой корень). Томск. 2004. 292 с.

38. Rimm E., Stampfer M. The role of antioxidants in preventive cardiology / E. Rimm // Curr. Opin. Cardiol. 1997, vol. 12, pp. 188–194.

39. Hinz B., Schroder H. Vitamin C attenuates nitrate tolerance independently of its antioxidant effect // FEBS Lett. 1998, vol. 428, pp. 97–99.

40. Kushi L. Vitamin E and heart disease: a case study // Am. J. Clin. Nutr. 1999, vol. 69, pp. 1322–1329.

41. Ивашев М.Н., Ивашева Э.М., Ныркова Т.О. Влияние антиоксиданта «сосудистый доктор» на параметры центральной гемодинамики при экспериментальном инфаркте миокарда // XII Росс, национальный конгресс «Человек и лекарство». Тез. докл. М. 2005. С. 666.

42. Федоров В.С., Ныркова Л.Е. Растительный антиоксидант «Сосудистый доктор» в лечении сердечнососудистых заболеваний // Сборник материалов 14 Российского национального конгресса «Человек и лекарство» М. 2007. С. 33.

43. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца // Кардиология. 2002. Т. 42. № 2. С. 85–86

44. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? // Cardiovasc. Res. 2000, vol. 47, № 3, pp. 410–419.

45. Кудрин А.Н. Фармакология селенсодержащих биоантиоксидантов // Тез. 1 Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство». М. 1992. С. 414.

46. Борец В.М. Витамины и сердечнососудистые заболевания. Минск, 1984. 112 с.

47. Розенталь В.М. Индивидуальное питание. М. 2005. 544 с.

48. Lichtenstein A., Appel J.L., Brands M. et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations. Revision 2006 // Arterioscler. Throm. Vasc. Biol. 2006, vol. 26, № 10, pp. 2186–2191.

49. Спиричев В.В., Конь И.Я. Жирорастворимые витамины и мембраны // Журн. Всесоюзн. хим. обва им. Д.И. Менделеева. 1978. № 4. С. 425–434.

50. Гаппаров М.М, Лашнева Н.В. Характер питания и его влияние на некоторые свойства редокссистем клетки // Журн. Всесоюзн. хим обва им. Д.И. Менделеева. 1978. № 4. С. 418–424.

51. Первушин С.В., Куркин В.А., Тархова В.М. и др. Исследования по разработке комплексного экопротектора биоантиоксидантного действия // Тез. докл. VI Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство». М. 1999. С. 455.

52. Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Иванов Ю.В. и др. Применение антиоксидантов при экстремальных воздействиях и некоторой экспериментальной патологии // Тез. докл. VI Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство». М. 1999. С. 491.

53. Плетнев С.Д. [ред.] Лазеры в клинической медицине: руководство для врачей. М.: Медицина. 1996. 432 с.

54. Richards W.G. Quantum Pharmacology. Butterworths. London, 1977. P. 213.

55. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Перспективы развития современной фармакологии в XXI веке. Краснодар: Просвещение Юг, 2011. 163 с.

56. Потапенко А.Я. Действие света на человека и животных / ISSEP. Междунар. Соросовская программа образования в области точных наук. Энциклопедия // Современное естествознание. М., 2000. Т. 8. Молекулярные основы биологических процессов. С. 280–287.

57. Ленинджер А. Биохимия. М., 1976. 957 с.

58. Кипшидзе Н.Н., Чапидзе Г.Э., Марсагишвили Л.А. и др. Влияние внутрисосудистого облучения крови гелийнеоновым лазером на маркеры зоны ишемического повреждения сердечной мышцы у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. 1990. Т. 30, № 4. С. 44–47.

59. Сторожаков Г.И., Михайлова С.Д., Гукова С.Ю. и др. Влияние лазерного облучения на течение ишемических аритмий сердца // Вестн. аритмологии. 2000. № 17. С. 65.

60. Титов М.Н., Радаева А.А., Никифорова А.А. Эффективная лазерная медицина // Сборник трудов. М., 2003. 160 с.

61. Кожекин В.В., Решелько А.А., Ткачев А.М., Жук С.А. Внутривенное лазерное облучение крови и кислородтранспортная функция // Анестезиология и реаниматология. 1999. Т. 42, № 1. С. 42–43.

62. Гацура С.В. Кислородзависимые факторы формирования противоишемического действия блокаторов кальциевых каналов, эналаприла, лозартана и низкоэнергетического лазерного излучения: автореф. дис. д–ра мед. наук. Ст. Купавна. 2004. 43 с.

63. Spodaryk K. The influence of lowpower laser energy on red blood cell metabolism and deformability // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2001, vol. 25, № 3–4, pp. 145–151.

64. Berlin G., Challoner K., Woodson R. Low O_2 affinity erythrocytes improve performance of ischemic myocardium // J. Appl. Physiol. 2002, vol. 92, № 3, pp. 1267–1276.

65. Козлов В.И., Буйлин В.А., Самойлов Н.Г., Марков И.И. Основы лазерной физио и рефлексотерапии. Самара Киев, 1993. 216 с.

66. Гладких С.П., Алексеев Ю.В., Истомин Н.П. Триггерные молекулярные механизмы формирования биологических эффектов при низкоэнергетической лазерной терапии // Лазеринформ. М., 1996. С. 7–11.

67. Гладких С.П., Полонский А.К., Сторожаков Г.И., Алексеев Ю.В. Методы расчета оптимальных световых доз при низкоэнергетической лазерной терапии // Лазеринформ. М., 1998. С. 32–33.

68. Владимиров Ю.А. Лазерная терапия: настоящее и будущее // Соросовский образов. журн. 1999. № 12. С. 2–8.

69. Владимиров Ю.А. Биологические основы лазерной терапии // ISSEP. Междунар. Соросовская программа образования в области точных наук. Энциклопедия. Современное естествознание. М., 2000. Т. 8. Молекулярные основы биологических процессов. С. 288–293.

70. Лисовская И.Л., Шурхина Е.С., Атауллаханов Ф.И. и др. Филь трационноосмотический метод оценки распределения эритроцитов по реологическим параметрам. Обоснование и практические приложения // Тематол. и трансфузиол. 1999. № 3. С. 20–24.

71. Екимов Е.К, Петрова В.А. Антиоксиданты модуляторы стрессреакции в эксперименте и клинике // Тез. докл. IV конф. «Биоантиоксидант». Москва. 1992. Т. 2. С. 74.

72. Каплан Е.Я. Дифференцированное применение антиоксидантов при стрессовых состояниях с позиции системных представлений // Тез. докл. IV конф. «Биоантиоксидант». Москва. 1992. Т. 2. С. 56.

73. Либе М.Л. Эффект фенольного антиоксиданта на радренорецепторы мозга крыс при эмоциональноболевом стрессе // Тез. докл. 1У конф. «Биоантиоксидант». Москва. 1992. Т. 2. С. 106.

74. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. и токсикол., 1990. Т. 53. № 6. С. 3–10.

75. Михайлов С.С., Фактор Э.А. Применение антиоксидантных средств для коррекции пероксидации липидов в организме спортсменов // Тез. докл. 1У конф. «Биоантиоксидант». Москва. 1992. Т. 2. С. 64.

76. Жигачева И.В. Курение и содержание продуктов перекисного окисления липидов в митохондриях печени и ткани легких / И.В. Жигачева, Е.Я. Каплан, Ю.В. Пахомов // Тез. докл. 4 конф. «Биоантиоксидант». М., 1992. Т. 2. С. 123.

77. Ledig M., M'Paria JR, Mandel P. SOD activity in rat brain during acute and chronic alcohol intoxication // Neurochem. Res. 1981, vol. 6, pp. 385.

78. Adachi J., Matsushita S., Yoshioka N. et al. Plasma PCOOH as a new marker of oxidative stress in alcoholic patients // J. Lipid Res. 2004, vol. 45, № 5, pp. 967–971.

79. Алиев А.А., Гаджиев Р.А., Эфендиева Л.Т. и др. Прогноз генетического риска у лиц, профессионально контактирующих с вредностями анилинокрасочного производства, и коррекция его альфатокоферолом // Тез. докл. 4 конф. «Биоантиоксидант». М., 1992 . Т. 2. С. 87.

80. Мелконян М.М., Мелик-Агаева Е.А. Регуляция метаболизма липидов и состояние антиоксидантной системы крови женщин, работающих в условиях воздействия шума // Тез. докл. 4 конф. «Биоантиоксидант». М., 1992. Т. 2. С. 97.

81. Агафонова О.В., Лосев А.С. Антиоксидантная терапия холодовых повреждений в эксперименте // Тез. докл. 4 конф. «Биоантиоксидант». М., 1992. Т. 2. С. 68.

82. Василькова Т.В., Кухта В.К. Активность антиоксидантной защиты эритроцитов при гипотермии организма // Тез. докл. 4 конф. «Биоантиоксидант». М., 1992. Т. 2. С. 105.

83. Нейфах Е.А., Иваненко Г.Ф., Шаленко В.Н. и др. Пероральная коррекция липоперекисной патологии у ликвидаторов аварии ЧАЭС // Тез. 4 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1997. С. 86.

84. Никонов В.В., Хименко Л.П. Аспекты применения антиоксидантов у «ликвидаторов» аварии на ЧАЭС // Тез. 4 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1997. С. 71.

85. Каркищенко Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях: тезаурус. М., 1995. 304 с.

86. Арушанян А.Б. Некоторые аспекты хронофармакологии сердечнососудистых средств // Эксп. и клин. фармакол., 2000 Т. 63, № 6, с. 67–75.

87. Hata T. Noninvasive Rhaman spectroscopic detection of carotenoids in human skin / T. Hata [et al.] // J. Invest. Dermatol. 2000, vol. 115, pp. 441–448.

88. Rahman I., Kelly F. Biomarkers in breath condensate: a promising noninvasive technique in free radical research // Free Radic. Res. 2003, vol. 37, pp. 1253–1266.

89. Tarpey M., Wink D., Grisham M. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in vitro and in vivo considerations // Am. J. Physiol. 2004, vol. 286, pp. 431–444.

References

1. Vladimirov Y.U., Azizova O.A., Deyev A.I., etc. (1991) *Svobodnye radikaly v zhivykh sistemakh* [Free radicals in living systems].*Itogi nauki i tekhniki* [Appl.], Moscow, vol. 29, p. 250.

2. Diumayev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. (1995) *Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii TsNS* [Antioxidants in the prevention and treatment of pathologies of the Central nervous system], Moscow, p. 272.

3. Halliwell B., Gutteridge J. (2007) Free radicals in biology and medicine. Ed. 4. Oxford, pp. 851.

4. Halliwell B. Antioxidant defence mechanism from the beginning to the end (of the beginning). Free Rad. Res., vol. 31, pp. 261–272.

5. Shah A., Sauer H. (1999) Transmitting biological information using oxygen: Reactive oxygen species as signaling molecules in cardiovascular pathophysiology. Cardiovasc. Res. 2006, vol. 71, no. 2, pp. 191–194.

6. Acker T., Fandrey J., Shah A. (2006) The good, the bad and the ugly in oxygensensing: ROS, cytochromes and prolylhydroxylases. Cardiovasc. Res., vol. 71, no. 2, pp. 195–207.

7. Emanuel N.M. (1984) *Antioksidanty i uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni* [Antioxidants and increased life expectancy]. *Fiziol. zhurn. SSSR* [Journal of Physiology. USSR], vol. 30, no. 1, p. 18.

8. Vladimirov Y.A., Archakov A.I. (1972) *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh* [Peroxide oxidation of lipids in biological membranes], Moscow, p. 272.

9. Gukasov V.M. (2004) *Razrabotka i ispol'zovanie vysokikh mediko biologicheskikh tekhnologii v endoekologii.: avtoref. dis. .. dokt. biol. nauk* [Development and use of high biomedical technologies in endoecology.: Avtoref. diss. Ph.D. of Biology], Moscow, p. 62.

10. McCord J., Fridovich L. (1969) The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. 1. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide and oxygen. J. Biol. Chem., vol. 244, pp. 6056–6063.

11. Bilenko M.V. (1989) *Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov* [Ischemic and reperfusion damage to organs], Moscow, p. 368.

12. Gatsura V.V., Smirnov L.D. (1992) *Kardioprotektornye svoistva nekotorykh sinteticheskikh antioksidantov* [Cardioprotector. Some properties of synthetic antioxidants] *Khim. farm. zhurn.* [Chem. Pharm. Journe], vol. 24, no. 1112, pp. 10-15.

13. Lankin B.3., Tikhaze A.K, Belenkov Y.N. (2001) *Svobodnoradikal'nye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh (Posobie dlya vrachei)* [Free-radical processes in normal and pathological conditions (Manual for doctors)]. *RKNPK MZ RF* [Research Center of Russian Ministry of Health], Moscow, p. 78.

14. Miro O., Casademont J., Casals E. et al. Aging is associated with increased lipid peroxidation in human hearts, but not with mitochondrial respiratory chain enzyme defects. Cardiovasc. Res. 2000, vol. 47, no. 3, pp. 624–631.

15. Rocha M., Victor V. (2007) Targeting antioxidants to mitochondria and cardiovascular diseases: The effects of mitoquinone. Medical Sciences Monit., vol. 13, no. 7, pp. 132–145.

16. Shimanovsky N.L. Gurevich K.C. (2000) *Rol' oksida azota v mekhanizmakh deistviya lekarstvennykh veshchestv* [The Role of nitric oxide in the mechanisms of action of medicinal substances, international]. *Mezhdunarodn. meditsinskii zhurnal* [Medical journal], Kharkov, vol. 6, no. 1, pp. 104-107.

17. Kojda G., Kottenberg K. (1999) Regulation of basal myocardial function by NO. Cardiovasc. Res., vol. 41, no. 3, pp. 514–523.

18. Davidson S., Duchen M. (2006) Effects of NO on mitochondrial function in cardiomyocytes: Pathophysiolo-gical relevance. Cardiovasc. Res., vol. 71, no. 1, pp. 10–21.

19. Godecke A. (2006) On the impact of NO globulin interactions in the cardiovascular system. Cardiovasc. Res., vol. 69, no. 2, pp. 309–317.

20. Flogel U., Merx M., Godecke A. et al. (2001) Myoglobin: a scavenger of bioactive NO. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 98, pp. 735–740.

21. Rayner B., Wu B., Raftery M. et al. (2005) Human Snitrosooxymyoglobin is a store of vasoactive nitric oxide. J. Biol. Chem., vol. 280, pp. 9985–9993.

22. Galenko-Yaroshevsky P.A., Gatsura V.V. (2009) *Antiperoksidantnaya aktivnost' serdechnososudistykh sredstv* [Antiperoxidant activity of cardiovascular agents], Krasnodar, p. 238.

23. Razavi H., Hamilton J., Feng Q. (2005) Modulation of apoptosis by nitric oxide: implications in myocardial ischemia and heart failure. Pharmacol. Ther., vol. 106, pp. 147–162.

24. Favaloro J., KempHarper B. (2007) The nitroxyl anion (HNO) is a potent dilatator of rat coronary vasculature. Cardiovasc. Res., vol. 73. no. 3, pp. 587–596.

25. Jones R., Prasad M., Engelman R. et al. (1989) Direct scavenging of free radicals by captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. J. Mol. a. Cell. Cardiol., vol. 21. Suppl. II, p. 130.

26. McCord J. The evolution of free radicals and oxidative stress. Am. J. Med. 2000, vol. 108, pp. 652–659.

27. Dupin A.M., Bemanandzara M., Stvolinsky S.I., etc. (1987) *Myshechnye dipeptidy prirodnye ingibitory perekisnogo okisleniya lipidov* [Muscle dipeptides natural inhibitors of lipid peroxidation]. *Biokhimiya* [Biochemistry], vol. 52, no. 5, pp. 782–787.

28. Kecskemeti V., Varga Sz., Matkovisc B. (1996) Cardioprotective, antioxidant effect of polyamines. J. Mol. a. Cell. Cardiol., vol. 28, no. 5, p. 77.

29. Samoilova A.K, Dutkiewicz I.G. (1985) *Fotobiologicheskie protsessy v kletkakh i plazme krovi i ikh rol' v lechebnoozdorovitel'nom deistvii UFizlucheniya* [Photobiological processes in cells and plasma, and their role in health improving action of ultraviolet radiation]. *«Mekhanizmy vliyaniya obluchenii ul'trafioletovymi luchami krovi na organizm cheloveka i zhivotnykh»* [«Mechanisms of influence of irradiation, ultraviolet rays of the blood on the human body and animals»], Leningrad, pp. 50–56.

30. Provotorov V.M., Zazemskaya E.V. (1992) *Klinicheskaya effektivnost' lecheniya bol'nykh ostrymi pnevmoniyami s primeneniem medikamentoznoi i kvantovoi korrektsii sistemy perekisnoe okislenie lipidov antioksidanty* [Clinical efficacy of treatment of patients with acute pneumonia with the use of medication and quantum correction system, lipid peroxidation, antioxidants]. *Terapevt. arkh.* [Therapist. Architect], vol. 64, no. 3. pp. 29–32.

31. Potemkin L.A. (2003) *Kvantovofarmakologicheskii sinergizm povysheniya rabotosposobnosti organizma. Korrektsiya energodefitsita i metabolizma v sporte* [Quantum pharmacological synergies improve the health of the organism. Correction of energy and metabolism in sport], Moscow, p. 94.

32. Gatsura S.V., Gladkikh S.P., Titov, M.N. (2004) *Vliyanie nizkoenergeticheskogo lazernogo izlucheniya na razmery eksperimental'nogo infarkta miokarda, perekisnoe okislenie lipidov i srodstvo gemoglobina k kislorodu* [Effect of low-energy laser radiation on the size of experimental myocardial infarction, lipid peroxidation and the affinity of hemoglobin for oxygen]. *Byul. eksperim. biologii i meditsiny* [Byull. Experimental biology and medicine], vol. 137, no. 4, pp. 403–405.

33. Dudayev V.A, Borodkin V.V., Abboud A., Dyukov I.V. (1989) *Primenenie antioksidanta ubinona v kompleksnom lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa* [The use of antioxidant ubinon in complex treatment of patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya* [Cardiology], vol. 39. no. 1, pp. 48–52.

34. Molchanov A.V. (2004) *Znachenie svobodnoradikal'nogo okisleniya v vozniknovenii obostreniya ili ukhudsheniya techeniya terapevticheskikh zabolevanii i metody ego korrektsii na statsionarnom etape lecheniya: avtoref. diss. dokt. med. nauk* [Value of free radical oxidation in the occurrence of acute or worsening of the flow of therapeutic diseases and methods of its correction during inpatient treatment: Avtoref. diss. Ph.D. of Medical Sciences], Ekaterinburg, p. 47.

35. Drinitsina S.V. (2005) *Klinicheskoe znachenie pokazateley intensivnosti svobodnoradikal'nykh protsessov i EKG vysokogo razresheniya u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa: diss. dokt. med. nauk* [The clinical significance of indicators of the intensity of free radical processes and high-resolution ECG in patients with coronary heart disease: Ph.D. of Medical Sciences], Moscow, p. 252.

36. Lampe J. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanism of action in human experimental studies. Am. J. Clin. Nutr. 1999, vol. 70, pp. 475–490.

37. Saratikov S.A.S., Krasnov E.A. (2004) *Rodiola rozovaya (Zolotoi koren')* [Rhodiola rosea (Golden root)], Tomsk, p. 292.

38. Rimm E., Stampfer M. The role of antioxidants in preventive cardiology. E. Rimm. Curr. Opin. Cardiol. 1997, vol. 12, pp. 188–194.

39. Hinz B., Schroder H. (1998) Vitamin C attenuates nitrate tolerance independently of its antioxidant effect. FEBS Lett., vol. 428, pp. 97–99.

40. Kushi L. (1999) Vitamin E and heart disease: a case study. Am. J. Clin. Nutr., vol. 69, pp. 1322–1329.

41. Ivashev M.S., Ivasheva A.M., Nirkova T.U. (2005) *Vliyanie antioksidanta «sosudistyi doktor» na parametry tsentral'noi gemodinamiki pri eksperimental'nom infarkte miokarda* [The Influence of antioxidant «vascular doctor» on the parameters of Central hemodynamics in experimental myocardial infarction]. *XII Ross, natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo». Tez. dokl.* [The XII Ross, national Congress «Man and medicine». TEZ. Report], Moscow, p. 666.

42. Fedorov V.S., Nirkova L.E. (2007) *Rastitel'nyi antioksidant «Sosudistyi doktor» v lechenii serdechnososudistykh zabolevanii* [Herbal antioxidant «Vascular doctor» in treatment of cardiovascular diseases]. *Sbornik materialov 14 Rossiiskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»* [Proceedings of the 14th Russian national Congress «Man and medicine»], Moscow, p. 33.

43. Grazianskiy N.A. (2002) *Ocherednoe (okonchatel'noe?) podtverzhdenie neeffektivnosti antioksidantnykh vitaminov v profilaktike koronarnoi bolezni serdtsa* [The next (final?) confirmation of the inefficiency of antioxidant vitamins in the prevention of coronary heart disease]. *Kardiologiya* [Cardiology], vol. 42, no. 2, pp. 85–86.

44. Halliwell B. (2000) Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? Cardiovasc. Res., vol. 47, no. 3, pp. 410–419.

45. Kudrin A.N. (1992) *Farmakologiya selensoderzhashchikh bioantioksidantov* [Pharmacology of selenium containing bioantioxidants] *Tez. 1 Ross. nats. kongressa «Chelovek i lekarstvo»* [Proc. 1 Ross. NAC. Congress «Man and medicine»], Moscow, p. 414.

46. Borec V.M. (1984) *Vitaminy i serdechnososudistye zabolevaniya* [Vitamins and cardiovascular disease], Minsk, p. 112.

47. Rosenthal V.M. (2005) *Individual'noe pitanie* [Personalized nutrition], Moscow, p. 544.

48. Lichtenstein A., Appel J.L., Brands M. et al. (2006) Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations. Revision. Arterioscler. Throm. Vasc. Biol., vol. 26, no. 10, pp. 2186–2191.

49. Spirichev V.V., Kon I.Y. (1978) *Zhirorastvorimye vitaminy i membrany* [Fat-soluble vitamins and membranes] *Zhurn. Vsesoyuzn. khim. obva im. D.I. Mendeleeva* [Journal. All-Union Chemical Obva. Named after D. Mendeleev], no. 4, pp. 425–434.

50. Gapparov M.M., Pasichnyi N.V. (1978) *Kharakter pitaniya i ego vliyanie na nekotorye svoistva redoks-sistem kletki* [Nature of power and its influence on some properties of redoxsystems cells]. *Zhurn. Vsesoyuzn. khim obva im. D.I. Mendeleeva* [Russian J. Phys. All-Union Chemical OBVA named after D. Mendeleev], no. 4, pp. 418–424.

51. Pervushin S.V., Kurkin V.A., Tarkhova V.M., etc. (1999) *Issledovaniya po razrabotke kompleksnogo ekoprotektora bioantioksidantnogo deistviya* [Studies to develop a comprehensive ecoprotector bioantioxidant actions]. *Tez. dokl. VI Ross. nats. kongressa «Chelovek i lekarstvo»* [Proc. Dokl. VI Ross. NAC. Congress «Man and medicine»], Moscow, p. 455.

52. Yasnetsov V.V., Pravdivtsev V.A., Ivanov Y.V., etc. (1999) *Primenenie antioksidantov pri ekstremal'nykh vozdeistviyakh i nekotoroi eksperimental'noi patologii* [Application of antioxidants during extreme influences and some experimental pathology]. *Tez. dokl. VI Ross. nats. kongressa «Chelovek i lekarstvo»* [Abstracts. Dokl. VI Ross. NAC. Congress «Man and medicine»], Moscow, p. 491.

53. Pletnev S.D. (edit) (1996) *Lazery v klinicheskoi meditsine: rukovodstvo dlya vrachei* [Lasers in clinical medicine: a guide for physicians]. *Meditsina* [Medicine], Moscow, p. 432.

54. Richards W.G. (1977) Quantum Pharmacology. Butterworths. London, p. 213.

55. Galenko-Yaroshevsky P.A., Gatsura V.V. (2011) *Perspektivy razvitiya sovremennoi farmakologii v XXI veke* [Prospects of development of modern pharmacology in the XXI century] *Prosveshchenie Yug* [Education of the South], Krasnodar, p. 163.

56. Potapenko Y.A. (2000) *Deistvie sveta na cheloveka i zhivotnykh, ISSEP. Mezhdunar. Sorosovskaya programma obrazovaniya v oblasti tochnykh nauk. Entsiklopediya* [Action of light on human and animal, ISSEP. International Soros educational program in the sphere of exact Sciences. Encyclopedia]. *Sovremennoe estestvoznanie* [Modern science], Moscow, vol. 8, Molecular basis of biological processes, pp. 280–287.

57. Leninger A. (1976) *Biokhimiya* [Biochemistry], Moscow, p. 957.

58. Kipshidze N.N., Chapidze G.E., Marsagishvili L.A. et al. (1990) *Vliyanie vnutrisosudistogo oblucheniya krovi geliineonovym lazerom na markery zony ishemicheskogo povrezhdeniya serdechnoi myshtsy u bol'nykh ostrym infarktom miokarda* [The impact of intravascular blood irradiation of gelium-neon laser markers zone ischemic damage to the heart muscle in patients with acute myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology], vol. 30, no. 4, pp. 44–47.

59. Storojakov G.I., Mikhailova S.D., Gukova S.Y. et al. (2000) *Vliyanie lazernogo oblucheniya na techenie ishemicheskikh aritmii serdtsa* [The influence of laser irradiation on the course of ischemic cardiac arrhythmias]. *Vestn. aritmologii* [Vestn. Arrhythmology], no. 17, p. 65.

60. Titov M.N. Radaev A.A., Nikiforov A.A. (2003) *Effektivnaya lazernaya meditsina* [Effective laser medicine]. *Sbornik trudov* [Collection of the works], Moscow, 160 p.

61. Kozhekin V.V., Reshel'ko A.A., Tkachev A.M., Zhuk S.A. (1999) *Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi i kislorodtransportnaya funktsiya* [Intravenous laser irradiation of blood and oxygentransport function]. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and resuscitation], vol. 42, no. 1. pp. 42–43.

62. Gatsura S.V. (2004) *Kislorodzavisimye faktory formirovaniya protivoishemicheskogo deistviya blokatorov kal'tsievykh kanalov, enalaprila, lozartana i nizkoenergeticheskogo lazernogo izlucheniya: avtoref. diss. d-ra med. nauk. St. Kupavna* [Oxigen dependent factors of formation of antiishemic actions of calcium channel blockers, enalapril, losartan and low-energy laser radiation: Synopsis of Theses of Ph.D. of Medical sciences. Article. Kupavna], p. 43.

63. Spodaryk K. (2001) The influence of lowpower laser energy on red blood cell metabolism and deformability. Clin. Hemorheol. Microcirc., vol. 25, no. 3–4, pp. 145–151.

64. Berlin G., Challoner K., Woodson R. (2002) Low O_2 affinity erythrocytes improve performance of ischemic myocardium. J. Appl. Physiol., vol. 92, no. 3, pp. 1267–1276.

65. Kozlov V.I., Builin V.A., Samoilov N.G., Markov I.I. (1993) *Osnovy lazernoi fizio i refleksoterapii* [Fundamentals of laser physiotherapy and reflexology]. *Samara Kiev* [Samara Kiev], 216 p.

66. Gladkih S.P., Alekseev, J.V., Istomin N.A. (1996) *Triggernye molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya biologicheskikh effektov pri nizkoenergeticheskoi lazernoi terapii* [Trigger molecular mechanisms of biological effects at low-energy laser therapy]. *Lazerinform* [Laserinform] Moscow, pp. 7–11.

67. Gladkih S.P., Polonsky A.K., Storojakov G.I., Y. Alekseev (1998) *Metody rascheta optimal'nykh svetovykh doz pri nizkoenergeticheskoi lazernoi terapii* [Methods of calculation of optimal light doses in the low-energy laser therapy]. *Lazerinform* [Laserinform], Moscow, pp. 32–33.

68. Vladimirov Y.A. (1999) *Lazernaya terapiya: nastoyashchee i budushchee* [Laser therapy: present and future]. *Sorosovskii obrazov. zhurn.* [Soros images. Journal], no. 12, pp. 2–8.

69. Vladimirov Y.A. (2000) *Biologicheskie osnovy lazernoi terapii. ISSEP. Mezhdunar. Sorosovskaya programma obrazovaniya v oblasti tochnykh nauk. Entsiklopediya* [Biological fundamentals of laser therapy, ISSEP. INTL. Soros educational program in the sphere of exact Sciences. Encyclopedia]. *Sovremennoe estestvoznanie* [Modern science], Moscow, Molecular basis of biological processes, vol. 8, pp. 288–293.

70. Lisovskaya I.L., Shurkhina Y.S., Ataullakhanov F.I. et al. (1999) *Fil'tratsionnoosmoticheskii metod otsenki raspredeleniya eritrotsitov po reologicheskim parametram. Obosnovanie i prakticheskie prilozheniya* [Tratsion osmotic method of assessing the distribution of erythrocytes by rheological parameters. Rationale and practical application]. *Tematol. i transfuziol* [Тematol. and transfusiol], no. 3, pp. 20–24.

71. Ekimov E.K., Petrov V.A. (1992) *Antioksidanty modulyatory stressreaktsii v eksperimente i klinike* [Antioxidants modulators of stress reactions in experiment and clinic]. *Tez. dokl. IV konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 74.

72. Kaplan E. (1992) *Differentsirovannoe primenenie antioksidantov pri stressovykh sostoyaniyakh s pozitsii sistemnykh predstavlenii* [Differential application of antioxidants in stress conditions from a position of system views]. *Tez. dokl. IV konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 56.

73. Liebe M.L. (1992) *Effekt fenol'nogo antioksidanta na padrenoretseptory mozga krys pri emotsional'nobolevom stresse* [The effect of a phenolic antioxidant on radrenoreceptors brain of rats under emotionally painful stress]. *Tez. dokl. 1U konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 106.

74. Seyfulla R., Borisov I.G. (1990) *Problemy farmakologii antioksidantov* [Problems of pharmacology antioxidants]. *Farmakol. i toksikol.* [Pharmacology and toxicology], vol. 53, no. 6, pp. 3–10.

75. Mikhailov S.S., Factor E.A. (1992) *Primenenie antioksidantnykh sredstv dlya korrektsii peroksidatsii lipidov v organizme sportsmenov* [Application of antioxidant agents for the correction of lipid peroxidation in the organism of athletes]. *Tez. dokl. 1V konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 64.

76. Jigatcheva I.V. (1992) *Kurenie i soderzhanie produktov perekisnogo okisleniya lipidov v mitokhondriyakh pecheni i tkani legkikh* [Smoking and content of lipid peroxidation products in the mitochondria of liver and lung tissue]. *Zhigacheva I.V., Kaplan E.Ya., Pakhomov Yu.V., tez. dokl. 4 konf. «Bioantioksidant»* [Jigatcheva I.V., Kaplan E.Ya., Pakhomov Yu.V., theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 123.

77. Ledig M., M'Paria JR, Mandel P. (1981) SOD activity in rat brain during acute and chronic alcohol intoxication. Neurochem. Res., vol. 6, p. 385.

78. Adachi J., Matsushita S., Yoshioka N., et al. (2004) Plasma PCOOH as a new marker of oxidative stress in alcoholic patients. J. Lipid Res., vol. 45, no. 5, pp. 967–971.

79. Aliev A.A., Hajiyev R.A., Efendiyeva L.T., etc. (1992) *Prognoz geneticheskogo riska u lits, professional'no kontaktiruyushchikh s vrednostyami anilinokrasochnogo proizvodstva, i korrektsiya ego al'fatokoferolom* [Weather and other genetic risk for persons professional contact with the harmfulness of aniline production, alphatocopherol and correction]. *Tez. dokl. 4 konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2. p. 87.

80. Melkonian M.M., Melik-Agaev E.A. (1992) *Regulyatsiya metabolizma lipidov i sostoyanie antioksidantnoi sistemy krovi zhenshchin, rabotayushchikh v usloviyakh vozdeistviya shuma* [Regulation of lipid metabolism and antioxidant system of the blood of women working in conditions of noise]. *Tez. dokl. 4 konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, pp. 97.

81. Agafonova O.V., Losev A.S. (1992) *Antioksidantnaya terapiya kholodovykh povrezhdenii v eksperimente* [Antioxidant therapy of cold damage in the experiment]. *Tez. dokl. 4 konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 68.

82. Vasylkova T.V., Kuchta V.K. (1992) *Aktivnost' antioksidantnoi zashchity eritrotsitov pri gipotermii organizma* [Activity of antioxidant protection of erythrocytes in the body hypothermia]. *Tez. dokl. 4 konf. «Bioantioksidant»* [Theses of Report at the IV, Conference «Bioantioxidant»], Moscow, vol. 2, p. 105.

83. Neifach E.A., Ivanenko G.F., Shalenko V.N. and other (1997) *Peroral'naya korrektsiya lipoperekisnoi patologii u likvidatorov avarii ChAES* [Oral pathology correction lipoperekisnoy liquidators of Chernobyl]. *Tez.4 Ros. nats. kongr. «Chelovek i lekarstvo»* [Tez. 4 Ros. nat. Congress». Man and Medicine»], Moscow, p. 86.

84. Nikonov V.V., Khimenko L.P. (1997) *Aspekty primeneniya antioksidantov u «likvidatorov» avarii na ChAES* [Aspects of the use of antioxidants for «liquidators« of the Chernobyl accident]. *Tez. 4 Ros. nats. kongr. «Chelovek i lekarstvo»* [Proc. 4 Ros. Nat. Congress. «Man and Medicine»], Moscow, p. 71.

85. Karkishchenko N.N. (1995) *Klinicheskaya i ekologicheskaya farmakologiya v terminakh i ponyatiyakh: tezaurus* [Clinical pharmacology and environmental terms and concepts in: thesaurus], Moscow, p. 304.

86. Arushanyan A.B. (2000) *Nekotorye aspekty khronofarmakologii serdechnososudistykh sredstv* [Some aspects of cardiovascular chronopharmacology funds]. *Eksp. i klin. farmakologiya* [Exp. and the wedge. Pharmacology], vol. 63, no. 6, pp. 67–75.

87. Hata T. (2000) Noninvasive Rhaman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. T. Hata (et al.) J. Invest. Dermatol., vol. 115, pp. 441–448.

88. Rahman I., Kelly F. (2003) Biomarkers in breath condensate: a promising noninvasive technique in free radical research. Free Radic. Res., vol. 37, pp. 1253–1266.

89. Tarpey M., Wink D., Grisham M. (2004) Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in vitro and in vivo considerations. Am. J. Physiol., vol. 286, pp. 431–444.