

ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

Аверкин Н.С.¹, Латынова И.В.¹, Федорова М.Г.¹, Чудаева Д.Г.¹, Вишнякова Ж.С.¹
Пивоваров Е.В.², Самарцев А.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, Пенза, e-mail: averkin.n@list.ru;

²ГБУЗ ПО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Пенза, e-mail: sudmed_penza@mail.ru

В настоящем научном обзоре рассмотрен вопрос участия окислительного стресса в старении эндотелия. Окислительный (оксидативный) стресс - это нарушение баланса между образованием свободных радикалов и механизмов антиоксидантной защиты. Хорошо известно, что биорадикалы принимают участие в старении организма в целом и старении сосудов в частности. Важнейшую роль в инволюции сосудистой стенки выполняет эндотелий. Старение последнего выражается, прежде всего, в эндотелиальной дисфункции и увеличении проницаемости монослоя. У всех живых организмов существует окислительный метаболизм, который является базовым компонентом обмена веществ и поддерживается различными гомеостатическими механизмами. С возрастом происходит значительное уменьшение эндотелий-зависимых вазорелаксантов (прежде всего, оксида азота). В то время как продукция активных форм кислорода увеличивается. Эти процессы взаимосвязаны. Повышение продукции таких реакционноспособных веществ, как супероксид-анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), токсический радикал пероксинитрита ($ONOO^-$), приводит к необратимым клеточным повреждениям в сосудистой стенке. В статье перечислены механизмы повреждения, а также описана роль биорадикалов в участии преждевременной, ранней инволюции сосудистой стенки. Представлены данные о клинической значимости этих изменений и возможности терапевтического воздействия.

Ключевые слова: оксидативный стресс, старение, эндотелий, старение сосудов, свободные радикалы.

PARTICIPATION OF OXIDATIVE STRESS IN AGING OF THE ARTERIAL WALL

Averkin N.S.¹, Latynova I.V.¹, Fedorova M.G.¹, Chudaeva D.G.¹, Vishnyakova Z.S.¹,
Pivovarov E.V.², Samartsev A.D.²

¹Penza State University, Medical Institute, Penza, e-mail: averkin.n@list.ru

²Regional Bureau of forensic medical examination, Penza, e-mail: sudmed_penza@mail.ru

This scientific review considers the issue of oxidative stress in endothelial aging. Oxidative stress is a violation of the balance between the formation of free radicals and mechanisms of antioxidant protection. It is well known that bioradicals are involved in the aging of the body in general and the aging of blood vessels in particular. The most important role in the aging process of the vascular wall is given to the endothelium. Involution of the latter is expressed primarily in endothelial dysfunction and increased permeability of its layer. All living organisms have oxidative metabolism, which is a basic component of metabolism and is supported by various homeostatic mechanisms. With age, there is a significant decrease in endothelium-dependent vasorelaxants (primarily nitric oxide). While the production of reactive oxygen species increases. These processes are interrelated. Increased production of reactive substances such as superoxide-anion radical ($O_2^{\cdot-}$), toxic peroxy nitrite radical ($ONOO^-$) leads to irreversible cellular damage in the vascular wall. The article lists the mechanisms of their damage, and describes their role in the participation of premature, early involution of the vascular wall. The data on the clinical significance of these changes and the possibility of therapeutic effects are presented.

Keywords: oxidative stress, aging, endothelium, vascular aging, free radicals.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) являются наиболее частой причиной смерти среди пожилых людей в России. Ввиду того что часто поражения сосудистой стенки вызваны возрастными изменениями, важно глубоко понимать механизмы старения артерий, не только имеющих отношение к ССЗ и ЦВД, но и микроциркуляторного русла (МЦР). Так, возрастные изменения сосудов МЦР способствуют развитию таких патологических состояний, как болезнь Альцгеймера, саркопения и проч. [1].

Важнейшей задачей является изучение всего спектра возрастной изменчивости артериальной стенки. Кроме того, необходимо исследование морфофункциональных изменений сосудов не только в период манифестации болезни, но и в её субклинической фазе. Это поможет с большей точностью прогнозировать, но, главное, предотвращать развитие множества сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с возрастными изменениями [2].

Четкое и ясное понимание процессов старения артериальной стенки поможет решить проблему раннего атерогенеза, который является значительной социальной проблемой, ведь важнейшими фактором риска его развития, помимо естественного старения, является неправильный образ жизни. Необходимо разработать принципиально новые терапевтические подходы, направленные на предотвращение преждевременного сосудистого старения, а также и на профилактику возрастной сосудистой патологии.

Целью научного обзора является углубленное изучение вопросов, связанных с механизмами окислительного стресса, запускающими преждевременное старение артериальной стенки.

Общие признаки старения эндотелия артерий

Эндотелий в классической морфологии определяют, как слой плоских клеток, образующих пласт и имеющих мезенхимальное происхождение. Эндотелий выстилает все органы сердечно-сосудистой системы организма [3].

Широко известно, что клетки эндотелия продуцируют многочисленные соединения вазоактивных веществ (вазодилататоры, вазоконстрикторы), про- и антикоагулянтов (гепарин и гепариноподобная субстанция, активаторы плазминогена, тромбомодулин), медиаторов воспаления, фактора роста и проч. [4].

Для наглядности такой объемной работы ученые D. Antomucci, L.A. Fitzpatrick в 1996 г. сформулировали образное определение эндотелия. Они назвали его «эндокринным деревом». Эндотелиальные клетки участвуют во многих физиологических реакциях организма, в настоящем обзоре будет рассмотрена тема старения артериальной стенки и участия в этом окислительного стресса.

Как было указано выше, одними из продуцируемых эндотелием веществ являются вазодилататоры. К ним относят, прежде всего, эндогенный оксид азота (NO), а также фактор гиперполяризации эндотелия и простациклин. NO, кроме сосудистой релаксации, обладает также рядом других функций. Он ингибирует тромбоциты и блокирует размножение гладких миоцитов сосудистой стенки (ГМК) [5; 6]. Последнее обстоятельство говорит о том, что нарушение активности NO может приводить к развитию таких состояний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, в том числе ассоциированных с возрастом.

Считается, что порозность эндотелиального слоя в сочетании с его дисфункцией является проявлением старения эндотелия [7].

Кроме этого, не так давно была выдвинута гипотеза о так называемой наномеханике эндотелиальных клеток [8-10].

Oberleithner H. с коллегами выяснили, что эндотелиальные клетки могут быть условно «мягкие» (продуцируют больше оксида азота (NO_2)) и «жесткие» [11]. В дальнейшем это явление было названо «синдром жесткой эндотелиальной клетки» [12]. Жесткость эндотелиальных клеток увеличивается при изменении активности эпителиального натриевого канала (ENaC) в эндотелиальных клетках, данные о котором были получены только в 2010 г. [13]. ENaC расположены в апикальной части клеток и образованы тремя гомологичными субъединицами. Через них проникают мелкие катионы натрия, а также лития и водорода, при этом катионы калия не проходят фильтр данного канала [14].

Дисфункция эндотелия, увеличение его проницаемости и повышение клеточной жесткости – признаки старения эндотелия, однако они выявляются также при метаболическом синдроме [15], сахарном диабете [16; 17], и табакокурении [18]. Повреждение артериальной стенки вследствие перечисленных патологических состояний развивается в результате снижения оксида азота, увеличения экспрессии молекул адгезии тромбоцитов и макрофагов, развития воспаления. Это соотносится с проявлениями раннего атерогенеза. Таким образом, наличие перечисленных факторов является риском ремоделирования сосудистой стенки уже в молодом возрасте [19].

Сущность и механизмы повреждения окислительного стресса

То обстоятельство, что окислительный (оксидативный) стресс принимает участие в старении организма в целом и старении сосудов в частности, хорошо известно [20].

Оксидативным стрессом считают нарушение баланса между образованием свободных радикалов и механизмов антиоксидантной защиты. Широко известно, что у всех живых организмов существует окислительный метаболизм, который является базовым компонентом обмена веществ и поддерживается различными гомеостатическими механизмами [21]. Все это определяется текущим уровнем биорадикалов и их взаимопревращением. Основными типами биорадикалов являются активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) [22]. Хорошо известны такие формы АФК, как гидроксильный (OH^*), пероксильный (ROO^*) и алкоксильный (RO^*) радикалы, а также супероксид-анион-радикал (O_2^{-*}). Среди активных форм азота выделяют оксид азота (NO) и пероксинитрит (ONOO^-) [23]. Все перечисленные радикалы являются крайне реакционноспособными. В дальнейшем, вступая в какую-либо другую реакцию окисления, радикал порождает очередной радикал, что свидетельствует о цепном характере данного процесса [24].

В клеточных мембранах имеются двойные связи в остатках жирных кислот фосфолипидов, кроме того, в слое билипидов содержится большое количество кислорода – за счет этого плазмолемма чувствительна к окислению свободными радикалами [25]. Последние разрушают плазмолемму, способствуют изменению структуры белков клетки [26], а также вызывают повреждение ДНК [27]. Липопероксиды, кетоны и альдегиды, образующиеся в ходе окисления разрушают фосфолипиды. Стоит отметить, что в цепные реакции самоокисления углеводов вовлекаются гидрофобные участки интегральных белков плазмолеммы – Ca^{2+} АТФазы и $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ АТФазы, что приводит к нарушению их активности [28]. Поток ионов Ca^{2+} направляется внутрь клетки, при этом активизируются фосфолипазы А₂, идет высвобождение арахидоновой кислоты, которая в последующем биотрансформируется [29]. Все это может привести к необратимым повреждениям клеток и тканей [30].

Антиоксидантная система

Это система, осуществляющая защиту организма от свободных радикалов. К ней относятся следующие ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидаза. Среди СОД различают Cu-, Zn- и Mn-зависимые изоформы. Содержатся в цитозоле клеток (Cu-, Zn-зависимые) и в митохондриях (Mn-зависимая) соответственно. Они присутствуют во всех тканях, где возможно образование супероксида. Каталаза расположена в пероксисомах вместе с ферментами, участвующими в образовании перекиси водорода. Пероксидаза, прежде всего глутатион-пероксидаза, располагается как в цитозоле клеток, так и в митохондриях.

O_2^- под действием Mn-зависимой СОД образует молекулы кислорода и перекиси водорода. Последняя инактивируется пероксидазами в клеточных пероксисомах [31].

Выделяют также неферментативную антиоксидантную систему, вещества которой участвуют в нейтрализации АФК. По химическим свойствам их можно разделить на 2 группы: гидрофильные (нейтрализуют свободные радикалы внутри клетки) и гидрофобные антиоксиданты (оказывают свое действие в наружной плазмолемме). К первой группе относятся следующие формы: аскорбиновая кислота, карнозин, восстановленный глутатион, ансерин. Во второй группе выделяют: предшественник витамина А β -каротин, α -токоферол (витамин Е), каротиноиды, витамины группы К, а также убихинон [32].

Роль свободных радикалов в развитии эндотелиального старения

С возрастом происходит значительное уменьшение эндотелий-зависимых вазорелаксантов (прежде всего, NO) [33]. Существует мнение, что нарушается также баланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами. Эндотелин известен как физиологический антагонист оксида азота. Открыты три его изоформы: эндотелин-1, эндотелин-2, эндотелин-

3. На сегодняшний день хорошо изучена роль эндотелина-1 в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, а также сердечной недостаточности. Этот бициклический полипептид рассматривают как прогностический фактор исхода сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда. Равенство концентраций между NO и эндотелином в физиологических условиях обеспечивает равновесие вазоконстрикции и вазодилатации, которое может нарушаться при поражении сосудов атеросклеротическими бляшками. Кроме того, это равновесие нарушается и при старении, когда увеличивается концентрация эндотелина-1 плазмы крови, но прежде всего усиливается его образование и секреция в эндотелиальных клетках [34].

Указанные факты имеют подтверждение как в экспериментальных исследованиях [35], так и доказаны клинически [36].

Эндогенный оксид азота (NO) представляет собой свободный радикал, который образуется из аминокислоты L-аргинина ферментом NO-синтетазой (NOS). NOS – это несколько ферментов, имеющих различное строение и даже механизмы воздействия. Общее между ними – это их участие в образовании эндогенного оксида азота. Хорошо изучены три изоформы NOS: нейрональная, макрофагальная и эндотелиальная (NOS I, II и III соответственно). Есть также деление NO-синтаз на конститутивные (нейрональная и эндотелиальная изоформы) – постоянны в своей локализации. И индуцибельная (NOS II) – образуется в условиях патологического воздействия на клетку и не привязана к определенному месту [37].

Свое действие NO-синтазы могут оказывать только при наличии кофакторов, среди которых выделяют: флавины, НАДФН-оксидазу (NADPH-оксидаза; NOX), тетрагидробиоптерин [4; 38].

Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) активируется «эндотелий-зависимыми вазодилататорами», а именно: поверхностными рецепторами ацетилхолина, брадикинина, серотонина, нуклеотидов и тромбина, освободившихся из тромбоцитов. NO активирует растворимую гуанилатциклазу, благодаря чему стимулируется синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к снижению концентрации Ca^{2+} в клетке и расслаблению гладких миоцитов [39].

В условиях отсутствия кофакторов, eNOS может быть источником супероксида (O_2^-), который является основным окислителем для NO [40].

Имеется причинно-следственная связь между увеличением производства O_2^- и снижением биодоступности NO. O_2^- при взаимодействии с NO путем быстрой химической реакции приводит к образованию токсического радикала пероксинитрита ($ONOO^-$). Последний легко проникает через клеточную мембрану и инициирует окислительную

модификацию (нитрозилирование) некоторых протеинов, [41] приводя к необратимым клеточным повреждениям.

Кроме того, ONOO- запускает апоптоз клеток эндотелия, что непременно ведет к инициации воспалительных и иммунных реакций в сосудистой стенке [42; 43].

Приведенные выше реакции ухудшают вазорелаксацию в стареющих сосудах и в дальнейшем приводят к адгезии и агрегации тромбоцитов на поверхность артерий и активации пролиферации гладкомышечных клеток меди с последующей их миграцией в интиму [44]. Это считается патогенетическим звеном возраст-ассоциированных атеросклероза и артериальной гипертензии.

Стоит отметить, что eNOS является основным источником оксида азота в сосудах. Интересно, что экспрессия eNOS с возрастом увеличивается, несмотря на снижение биодоступности NO. Вероятно, это связано с тем, что активность NO-синтетазы тем не менее снижается. Напротив, производство активных форм кислорода (АФК) в виде супероксида (O_2^-) в артериальной стенке сосудов с возрастом значительно увеличивается [45].

Важное значение придается при этом митохондриям эндотелиальных клеток. В них в физиологических условиях происходит транспортировка электронов по известным мультиферментным комплексам. В последних образуется энергия, необходимая для синтеза АТФ. При этом всегда возникает небольшая «утечка» электронов с дыхательной цепи митохондрий, результатом которой является образование небольшой части молекул кислорода, тут же переходящих в супероксид. В норме O_2^- нейтрализуется так называемой антиоксидантной системой [46].

Накопление АФК в пожилом возрасте связано с нарушением функции дезинтоксикационных систем, в частности ферментативной активности СОД. В конечном итоге изменения сосудистой стенки затрагивают также её внеклеточный матрикс, приводя к увеличению сосудистой жесткости. Это дополнительно усиливает возраст-индуцированное ремоделирование сосуда. В то же время нельзя утверждать, что возрастные изменения сосудистой стенки связаны исключительно со снижением деятельности антиоксидантной системы. Имеются также данные о том, что уровень антиоксидантных ферментов с возрастом не уменьшается (за исключением глутатионпероксидазы). Так что развитию окислительного стресса в стенке артерий могут способствовать различные факторы [47].

Морфология изменений эндотелия

В нормальных условиях эндотелиальные клетки, как было указано, представляют собой слой плоских клеток. Как правило, они имеют полигональную форму. Длина их колеблется в пределах от 20 до 150 мкм, ширина от 10 до 20 мкм.

На воздействие патологических стимулов, в том числе вызванных возрастом,

эндотелиальные клетки отвечают расхождением межклеточных границ, при этом увеличивая проницаемость монослоя. Кроме того, в пласте появляются многоядерные эндотелиоциты. Многие клетки гибнут апоптозом. И без того уплотненная эндотелиальная выстилка истончается, однако интима в целом утолщается. Это происходит, прежде всего, за счет отека подэндотелиального пространства. В нем также накапливаются белковые вещества – как мелкодисперсные, так и грубодисперсные, обнаруживаются продукты распада внеклеточного матрикса, набухание и распад волокнистого компонента. Кроме этого, в интиму мигрируют из средней оболочки гладкомышечные клетки, где продолжают пролиферировать.

Ультраструктурная патология эндотелиальных клеток выражается в перестройке их наружной мембраны, меняется химическая структура гликопротеинов, гликолипидов, олиго- и полисахаридов в ней – это приводит к изменению рецепторной функции клеток. Страдает и энергетическая функция эндотелиоцитов за счет разрушения митохондрий. Глубокие слои сосудистой стенки меняют свои тинкториальные свойства, в них наблюдаются дистрофические и некробиотические изменения [48].

Клиническая значимость

До сегодняшнего дня основными профилактическими мероприятиями, направленными на предотвращение развития преждевременных изменений артериальной стенки, являются диета и физическая активность.

Более того, регулярные занятия с выполнением различных аэробных упражнений и правильный рацион питания остаются «первой линией» и в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако, несмотря на всю очевидность пользы здорового образа жизни, у многих людей не получается придерживаться его. Многие люди уже в молодом возрасте имеют вредные привычки. Поэтому важно разрабатывать новые альтернативные и дополнительные подходы для предотвращения и лечения ССЗ, основанные на знании патогенеза и морфогенеза возрастной эндотелиальной дисфункции [49].

Несмотря на теоретическую очевидность применения антиоксидантных препаратов в пожилом возрасте, крупные клинические исследования по этому поводу всегда давали противоречивые результаты. Влияние на продолжительность жизни людей данного терапевтического подхода не доказано. Имеются сведения о том, что ингибиторы АПФ и статины увеличивают биодоступность NO [50].

Заключение

Развитие эндотелиальной дисфункции в пожилом возрасте повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических ассоциированных с возрастом заболеваний, включая хронические заболевания почек и болезни Альцгеймера.

Дальнейшее изучение патофизиологических механизмов старения сосудов приведет к разработке специфичных препаратов, оказывающих этиотропное действие и направленных на профилактику заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, изучение эффективности новых терапевтических подходов необходимо для обеспечения альтернативной профилактики преждевременной инволюции артериальной стенки у лиц, не придерживающихся здорового образа жизни.

Список литературы

1. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 933-944. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
2. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013. Vol. 153. P. 1194-1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
3. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А., Ачкасова В.В., Дегтерева О.А., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. // *Нефрология*. 2007. №11(4). С. 28-46.
4. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. // *Кардиология*. 2005. №12. С. 62-67.
5. Покровский В. И. Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. // *Терапевтический архив*. 2005. №1. С. 82-87.
6. Lim M.A., Townsend R.R. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2009 Vol. 25. P. 191-205
7. Wang M., Lakatta E. G. Central arterial aging: humans to molecules. In: Safar M, editor. *Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam: Elsevier. 2006. P. 137-60.
8. Fels J., Callies C., Kusche-Vihrog K., Oberleithner H. Nitric oxide release follows endothelial nanomechanics and not vice versa. *Pflügers Archiv*. 2010. Vol. 460. P. 915-923. DOI: 10.1007/s00424-010-0871-8.

9. Fels J., Jeggle P., Liashkovich I., Peters W., Oberleithner H. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell and Tissue Research*. 2014. Vol. 355. P. 727-737. DOI: 10.1007/s00441-014-1853-5.
10. Kusche-Vihrog K., Schmitz B., Brand E. Salt controls endothelial and vascular phenotype. *Pflügers Archiv*. 2015. Vol. 467. P. 499-512. DOI: 10.1007/s00424-014-1657-1.
11. Oberleithner H. Aldosterone makes human endothelium stiff and vulnerable. *Kidney International*. 2005. Vol. 67. P. 1680-1682. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00263.x.
12. Lang F. Stiff endothelial cell syndrome in vascular inflammation and mineralocorticoid excess. *Hypertension*. 2011. Vol. 57. P. 146-147. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164558.
13. Kusche-Vihrog K., Callies C., Fels J., Oberleithner H. The epithelial sodium channel (ENaC): mediator of the aldosterone response in the vascular endothelium? *Steroids*. 2010. Vol.75. P. 544-549. DOI: 10.1016/j.steroids.2009.09.003.
14. Kusche-Vihrog K., Jeggle P., Oberleithner H. The role of ENaC in vascular endothelium. *Pflügers Archiv*. 2014. Vol. 466. P. 851-859. DOI: 10.1007/s00424-013-1356-3.
15. Prieto D., Contreras C., Sanchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014. Vol. 12. no.3 P. 412-426.
16. Wigganhauser L.M., Kroll J. Vascular damage in obesity and diabetes: Highlighting links between endothelial dysfunction and metabolic disease in zebrafish and man. 2018. Vol. 28. No. 2. DOI: 10.2174/1570161116666181031101413.
17. Klimontov V.V. Impact of Glycemic Variability on Cardiovascular Risk in Diabetes. 2018. Vol.10. P.80-87.
18. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanism of endothelial dysfunction and early atherogenesis. 2014. Vol.34. no.3. P.509-515.
19. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *Journal of Hypertension*. 2008. Vol. 26. No.6. P. 1049-1057.
20. Huo J., Xu Z., Hosoe K., Kubo H., Miyahara H., Dai J., Mori M., Sawashita J., Higuchi K. Coenzyme Q10 Prevents Senescence and Dysfunction Caused by Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. 2018. Article ID 3181759. 15 p. DOI: /10.1155/2018/3181759.
21. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. К.: Марион, 2004. 160 с.
22. Vigor C., Bertrand-Michel J., Pinot E., Oger C., Vercauteren J., Le Faouder P., Galano J.M., Lee J.C., Durand T. Non-enzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of

the metabolites from polyunsaturated fatty acids. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2014. Vol. 964. P. 65-78. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.04.042.

23. Burgoyne J.R., Oka S., Ale-Agha N., Eaton P. Hydrogen peroxide sensing and signaling by protein kinases in the cardiovascular system. *Antioxid. Redox. Signal.* 2013. Vol.18. P. 1042-1052. DOI: 10.1089/ars.2012.4817.

24. Griendling K.K., Touyz R.M., Zweiter J.L., Dilalov S., Chilian W., Chen Y.R., Harrison D.G., Bhatnagar A. *Circ. Res.* 2016. Vol.119. No.5. P. 39-75. DOI: 10.1161/RES.0000000000000110.

25. Holmstrom K.M., Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. (Review). *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2014. Vol.15. No. 6 P.411-421.

26. Figtree G.A., Liu C.C., Bibert S., Hamilton E.J., Garcia A., White C.N., Chia K.K., Cornelius F., Geering K., Rasmussen H.H. Reversible oxidative modification: a key mechanism of Na⁺-K⁺ pump regulation. *Circ. Res.* 2009. Vol. 105. P. 185-193. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.199547.

27. Holzerova E., Prokisch H. Mitochondria: Much ado about nothing? How dangerous is reactive oxygen species production? *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015. Vol.63. P. 16-20.

28. Kourie J.I. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. 1-24.

29. Kavanagh R.J., Kam P.C.A. Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. *Br. J. Anaesth.* 2001. Vol. 86. P. 110-119.

30. Пристром А.М., Бенхамед М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Часть I. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2012. №1 (23). С. 21-28.

31. Lukyanova L. D., Sukoyan G. V., Kirova Y. I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1a accumulation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.*2013. Vol. 154. No. 5. P. 597-601.

32. Li B., Pratt D.A. Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 2015. Vol. 82. P. 187-202. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.020.

33. Bellien J., Favre J., Iacob M., Gao J., Thuillez C., Richard V., Joannides R. Arterial stiffness is regulated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor during changes in blood flow in humans. *Hypertension.* 2010. Vol. 55. P. 674-680. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142190.

34. Sudano I., Roas S., Noll G. Vascular abnormalities in essential

hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2011. Vol. 17. P. 3039-3044. DOI: 10.2174/138161211798157766.

35. Küng C.F., Lüscher T.F. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension*. 1995. Vol. 25. No. 2. P. 194-200.

36. Zeiher A.M., Drexler H., Saurbier B., Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 1993. Vol. 92. No. 2. P. 652-662

37. Andrew P.J., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research*. 1999. Vol. 43. P. 521-531.

38. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. // Вестник РАМН. 2001. №2. С. 46-48.

39. Gerova M. Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas. *Physiological Research*. 2000. Vol. 49. P. 27-35.

40. Zhang H., Yang Z., Wang J., Wang X., Zhao Y., Zhu F. Wall shear stress promotes intimal hyperplasia through the paracrine H₂O₂-mediated NOX-AKT-SVW axis. *Life Sci*. 2018. Vol. 207. P.61-71.

41. Reiter C.D., Teng R.J., Beckman J.S. Superoxide reacts with nitric oxide to nitrate tyrosine at physiological pH via peroxynitrite. *Journal of Biological Chemistry*. 2000. Vol. 275. No. 42. P. 32460-32466

42. Nguyen M.C., Park J.T., Jeon Y.G., Jeon B.H., Hoe K.L., Kim Y.M., Lim H.K., Ryoo S. Arginase Inhibition Restores Peroxynitrite-Induced Endothelial Dysfunction via L-Arginine-Dependent Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation. *Yonsei Med. J*. 2016. Vol. 57. No. 6. P. 1329-1338.

43. Mason R.P., Dawoud H., Jacob R.F., Sherratt S.C., Malinski T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial Function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother*. 2018. Vol. 103. P. 1231-1237.

44. Lacolley P., Regnault V., Segers P., Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017. Vol. 97. No. 4. P. 1555-1617.

45. Ismaeel A., Brumberg R.S., Kirk J.S., Papoutsis E., Farmer P.J., Bohannon W.T., Smith R.S., Eidson J.L., Sawicki I., Koutakis P. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2018. Vol. 7. No. 10. P. 145.

46. Tschudi M., Barton M., Bersinger N.A., Moreau P., Cosentino F., Noll G., Malinski T., Luscher T.F. Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *Journal of Clinical Investigation*. 1996. Vol. 98. No. 4. P. 899-905

47. Mozos I., Luca C.T. Crosstalk between Oxidative and Nitrosative Stress and Arterial Stiffness. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. Vol. 15. No. 5. P. 446-456.
48. Olivieri F., Recchioni R., Marcheselli F., Abbatecola A.M., Santini G., Borghetti G., Antonicelli R., Procopio A.D. Cellular senescence in cardiovascular diseases: potential age-related mechanisms and implications for treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2013. Vol. 19. No. 9. P. 1710-1719.
49. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circulation Research*. 2018. Vol. 123. No. 7. P. 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
50. Столяров А.П., Федорова М.Г., Харитонов Е.А., Аверкин Н.С. Патофизиологические и морфологические данные об изменениях стенок сосудов после операции стентирования. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. №2(46). С. 131-143. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-2-14.