



УДК:611.018:616.831-005.4-092.9

**ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ: ГЕСПЕРИДИНА И ПАТУЛЕТИНА НА  
ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ  
ЕГО ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

**THE INFLUENCE OF FLAVONOIDS: HESPERIDIN AND PATULETIN ON THE  
VASODILATING FUNCTION OF ENDOTHELIUM OF CEREBRAL VESSELS  
IN EXPERIMENTAL ANIMALS ON THE BACKGROUND OF ITS FOCAL ISCHEMIA**

**А.В. Воронков, Э.Т. Оганесян, Д.И. Поздняков, О.С. Сивцева,  
Н.М. Червонная, О.А. Андреева  
A.V. Voronkov, E.T. Oganesyanyan, D.I. Pozdnyakov, O.S. Sivtseva,  
N.M. Chervonnaya, O.A. Andreeva**

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал  
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»,  
Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11.

Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute-branch of «Volgograd state medical University»,  
Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Ave., 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

**Аннотация**

Проведено исследование о влиянии гесперицина и патулетина на вазодилатирующую функцию эндотелия мозговых сосудов на фоне фокальной ишемии головного мозга (ГМ). В эксперименте использовались крысы – самцы линии Wistar. Ишемическое повреждение ГМ моделировали путем окклюзии средней мозговой артерии. В качестве препарата сравнения использовали сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wasserman, Италия). Оценку вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга крыс проводили с использованием доплерографического метода при модификации синтеза эндогенного оксида азота.

В ходе исследования установлено, что гесперидин и патулетин оказали благоприятное влияние на вазодилатационную функцию эндотелия мозговых сосудов. Это подтверждается улучшением вазодилатации при введении ацетилхолина относительно группы крыс негативного контроля в 1.45 ( $p < 0.05$ ) и 1.43 ( $p < 0.05$ ) раза при применении гесперицина и патулетина соответственно, а также сохранением сосудистого ответа (вазоконстрикция) на введение нитро-L-аргинин метилового эфира, при этом эффект от применения изучаемых флавоноидов был сопоставим с таковым от применения сулодексида.

**Abstract**

A study on the effect of hesperidin and patuletin on the vasodilating function of endothelium of cerebral vessels on the background of focal cerebral ischemia (GM). In the experiment used rats – males line Wistar. GM ischemic injury was simulated by occlusion of the middle cerebral artery. As the comparison drug used sulodexide (vessel due f, Alfa Wasserman, Italy). Evaluation of the vasodilating function of endothelium of cerebral vessels of rats was performed using Doppler method for the modification of endogenous synthesis of nitric oxide.

The study found that hesperidin and patuletin had a favorable influence on vasodilatation endothelial function of cerebral vessels. This is confirmed by the improvement in vasodilation with the introduction of acetylcholine, on the group of rats of negative control of 1.45 ( $p < 0.05$ ) and 1.43 ( $p < 0.05$ ) times with the use of hesperidin and patuletin respectively, as well as the preservation of the vascular response (vasoconstriction) to the introduction of nitro-L-arginine methyl ester, the effect of the studied flavonoids was comparable to that from the use of sulodexide.



**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, ишемия головного мозга, флавоноиды, гесперидин, сулодексид, патулетин.

**Keywords:** endothelial dysfunction, cerebral ischemia, flavonoids, hesperidin, sulodexide, patuletin.

## Введение

Флавоноиды – класс природных полифенольных соединений, обладающих обширнейшим спектром фармакологической активности, включающий в себя: антиоксидантную, противовирусную, гипогликемическую, иммуномодулирующую, антиканцерогенную и т. д. активность [Тараховский и др., 2013]. Наибольший интерес с точки зрения практического использования флавоноидов представляют их антиоксидантные свойства [Тараховский и др., 2013; Тюренков и др., 2012]. Антиокислительные свойства флавоноидов широко известны. Многочисленные предположения о положительном влиянии флавоноидов на функциональное состояние целого ряда систем организма человека, включая деятельность сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, иммунной систем также основаны на антиоксидантных свойствах данного класса соединений [Тараховский и др., 2013].

Одной из многочисленных областей применения полифенольных соединений является коррекция эндотелиальной дисфункции, с которой в свою очередь ассоциирован ряд серьезных патологических состояний [Тюренков и др., 2012]. Известно, что в этиопатогенезе дисфункции эндотелия сосудов лежит инициация свободнорадикальных процессов с гиперпродукцией токсического пероксонитрита [Черток и др., 2012].

Флавоноиды как мощные антиоксиданты могут в какой-либо степени нивелировать окислительный процесс, нормализуя тем самым функциональное состояние эндотелия, что делает возможным применение полифенолов в качестве эндотелиопротекторов [Тюренков и др., 2012].

## Цель

Изучить влияние гесперидина и патулетина на вазодилатирующую функцию эндотелия мозговых сосудов на фоне фокальной ишемии головного мозга.

## Материалы и методы

В эксперименте использовались крысы – самцы линии Wistar массой 180–200 граммов, полученные из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Все проводимые с животными манипуляции соответствовали международным нормам экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998.). На время проведения эксперимента животные содержались в контролируемых условиях: температура окружающего воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , относительная влажность  $65 \pm 5\%$ . Для размещения крыс применялись макролоновые клетки, оборудованные стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением. В качестве подстилочного материала применяли контактные автоклавированные нехвойные древесные опилки. Кормление выполнялось в фиксированное время. Вода водопроводная подавалась в стандартных питьевых бутылочках (250 мл).

Согласно разработанному протоколу проведения исследования было сформировано 5 экспериментальных групп животных.

Первая группа (n=10) – ложнооперированные крысы. Вторая (n=10) – группа животных с ишемией головного мозга, не получавшая исследуемые соединения (негативный контроль). Фокальную ишемию головного мозга воспроизводили путем правосторонней окклюзии средней мозговой артерии. Оперативное вмешательство проводили под хлорал-гидратной анестезией (350 мг/кг). На предварительно депилированной коже (участок  $2 \text{ см}^2$



ниже и правее глаза) делали надрез. Затем разделяли мышцы, удаляли отросток скуловой кости. Специально сконструированным бором делали трепанационное отверстие в черепной коробке диаметром 2мм над местом пересечения средней мозговой артерии (СМА) с обонятельным трактом. Затем с использованием десмокоагулятора собственной конструкции осуществляли коагуляцию (пережигание) средней мозговой артерии под местом ее пересечения с обонятельным трактом. Костные обломки удаляли, мягкие ткани восстанавливали. Шов обрабатывали 5% раствором йода [Воронков и др., 2015]. Третья группа (n=10) – крысы, которым вводили препарат сравнения сулодексид – комбинацию гепариноида с дерматан сульфатом (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wasserman, Италия) в дозе 30 ЕВЛ (единицы высвобождения липопротеинлипазы) [Тюренков и др., 2011]. Четвертая группа животных (n=10) получала гесперидин в дозе 100 мг/кг. Пятой группе крыс (n=10) вводили патулетин в дозировке 100 мг/кг. Исследуемые флавоноидные соединения вводили *per os* непосредственно после моделирования ишемии головного мозга и ежедневно на протяжении 3-х дней (группа НК получала 0.9% раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве). По истечении 72-х часов проводили оценку вазодилатирующей функции эндотелия мозговых сосудов.

Оценку вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга крыс проводили с использованием доплерографического метода (регистрация скорости локального мозгового кровотока (средней систолической скорости) в проекции средней мозговой артерии) при модификации синтеза эндогенного оксида азота. Среднюю систолическую скорость регистрировали с помощью ультразвукового доплерографа, датчика УЗОП-010-01 с рабочей частотой 25 МГц и рабочей компьютерной программы MM-Д-К-Minimax Doppler v.1.7. (Санкт-Петербург, Россия). В качестве модификаторов синтеза оксида азота использовали: ацетилхолин (АЦХ) 0.1 мг/кг (Sigma-Aldrich), L-аргинин 150 мг/кг (Panreas), нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) 15 мг/кг (Sigma-Aldrich). Все используемые тест-системы вводились внутривенно в левую бедренную вену непосредственно в процессе регистрации кровотока. После выполнения всех необходимых исследований животные выводились из эксперимента путем мгновенной декапитации до выхода из наркоза [Тюренков и др. 2008].

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 10-й версии. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Данные выражали в виде  $M \pm \delta$ . Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. При ненормальном распределении результатов эксперимента дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием U- критерия Манна – Уитни.

### Результаты и обсуждение

У ложнооперированных животных исходная скорость локального мозгового кровотока (СК) составляла  $3.032 \pm 0.311$  см/сек. В ответ на введение ацетилхолина у данной группы животных СК увеличилась на 60.9% ( $p < 0.02$ ). Внутривенное введение субстрата синтеза оксида азота L-аргинина не привело к значительному изменению в уровне мозгового кровотока. На фоне введения L-NAME СК снизилась на 1.3% ( $p < 0.05$ ). Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [Воронков и др., 2015].

В результате правосторонней окклюзии средней мозговой артерии скорость мозгового кровотока у группы животных негативного контроля статистически достоверно снижается в 2.34 раза до значения  $1.295 \pm 0.307$  см/сек ( $p < 0.01$ ). Стимулирование синтеза NO посредством введения АЦХ у НК группы крыс вызвало увеличение СК всего на 13.9%, что меньше аналогичных показателей ложнооперированных животных в 4.38 ( $p < 0.01$ ) ра-

за. На фоне введения L-аргинина скорость локального мозгового кровотока у НК группы крыс увеличилась на 48% ( $p < 0.02$ ), что может свидетельствовать о развитии у данных крыс феномена «L-аргининового парадокса». Блокада e – NO синтазной системы нитро-L-аргинин метиловым эфиром привела к снижению скорости локального мозгового кровотока на лишь 7.3%. Подобные изменения в вазореактивности сосудов головного мозга крыс к действию модификаторов синтеза NO вероятно могут быть связаны с развивающейся в данных условиях эндотелиальной дисфункцией, которая сопровождается снижением активности NOS – III, следствием этого может быть падение продукции оксида азота и ухудшение функционального состояния эндотелиоцитов сосудов головного мозга [Воронков и др., 2015].

Исходная скорость мозгового кровотока у животных, получавших Вессел Дуэ Ф, составляла  $1.723 \pm 0.197$  см/сек. Применение сулодексида несколько нормализовало эндотелийзависимую вазодилатацию, стимулируемую введением АЦХ. Так, при введении данного модификатора синтеза NO животным, получавшим сулодексид, СК увеличилась на 21.9% ( $p < 0.05$ ) от ее исходного уровня, при этом сосудистый ответ на введение L-аргинина был меньше такового группы крыс негативного контроля в 1.7 ( $p < 0.05$ ), следовательно, феномен «L-аргининового парадокса» был выражен в меньшей степени при применении сулодексида, нежели чем у группы крыс НК. Введение нитро-L-аргинин метилового эфира привело к падению СК на 7.7%. В совокупности полученные данные о влиянии сулодексида на вазодилатирующую функцию эндотелия согласуются с ранее проведенными исследованиями и подтверждают наличие у данного препарата эндотелиопротективных свойств [Тюренков и др., 2011].

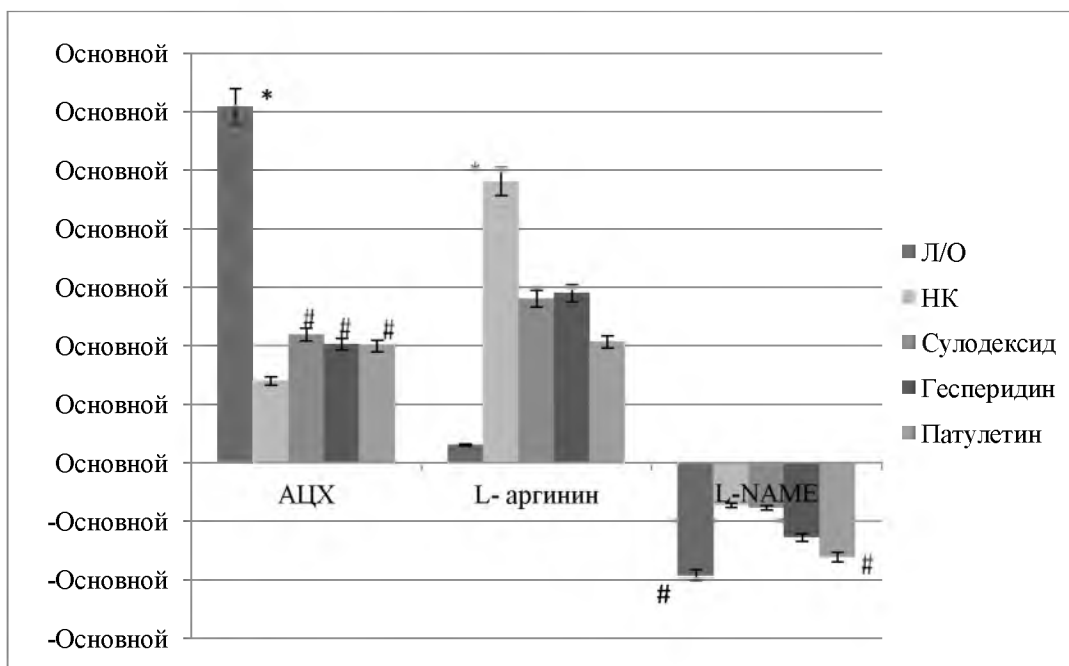


Рис. 1. Изменение вазодилатирующей функции эндотелия мозговых сосудов на фоне фокальной ишемии и при применении сулодексида и изучаемых флавоноидов

Fig. 1. Change the vasodilative function of the endothelium of cerebral vessels on the background of focal ischemia and in the use of sulodexide and of the studied flavonoids.

Примечание: \* – достоверно, относительно исходного значения ( $p < 0.02$ );  
# – достоверно относительно исходного значения ( $p < 0.05$ )

При введении изучаемых флавоноидных соединений исходная СК у экспериментальных животных составляла  $1.654 \pm 0.286$  см/сек при применении гесперидина и  $1.619 \pm 0.266$  см/сек при применении патулетина. На фоне приема гесперидина отмечено

повышение вазодилатации при внутривенной инъекции ацетилхолина относительно группы крыс негативного контроля в 1.45 ( $p < 0.05$ ) раза. Также при введении данного флавоноида отмечено повышение СК на фоне введения L-аргинина на 29% по сравнению с исходными значениями уровня мозгового кровотока. На фоне L-NAME скорость мозгового кровотока у животных, получавших гесперидин, снизилась на 12.8%. Аналогичная тенденция в изменении вазодилатирующей функции эндотелия наблюдалась и при применении патулетина. Так, при введении АЦХ данной группе крыс скорость локального мозгового кровотока увеличилась на 19.9% ( $p < 0.05$ ), одновременно на фоне L-NAME наблюдалась выраженная вазоконстрикция, сопровождаемая снижением СК на 16.2% ( $p < 0.05$ ). Внутривенное введение L-аргинина привело к повышению СК на 20.7%.

Как указывалось выше, одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции является инициация свободнорадикальных процессов с гиперпродукцией токсического пероксинитрита.

При этом цитотоксичность пероксинитрита опосредуется несколькими независимыми механизмами. Первым является прямая окислительная модификация структур клетки, посредством одно- или двухэлектронных свободнорадикальных реакций окисления. Данный процесс обладает относительной селективностью, поскольку лишь несколько функциональных групп могут прямо реагировать с пероксинитритом (железо-серные белки) [Pacher et al., 2006].

Второй пероксинитрит – опосредованный механизм клеточного повреждения, формируется при распаде пероксинитрита на другие высокореакционные свободные радикалы (рис. 2).

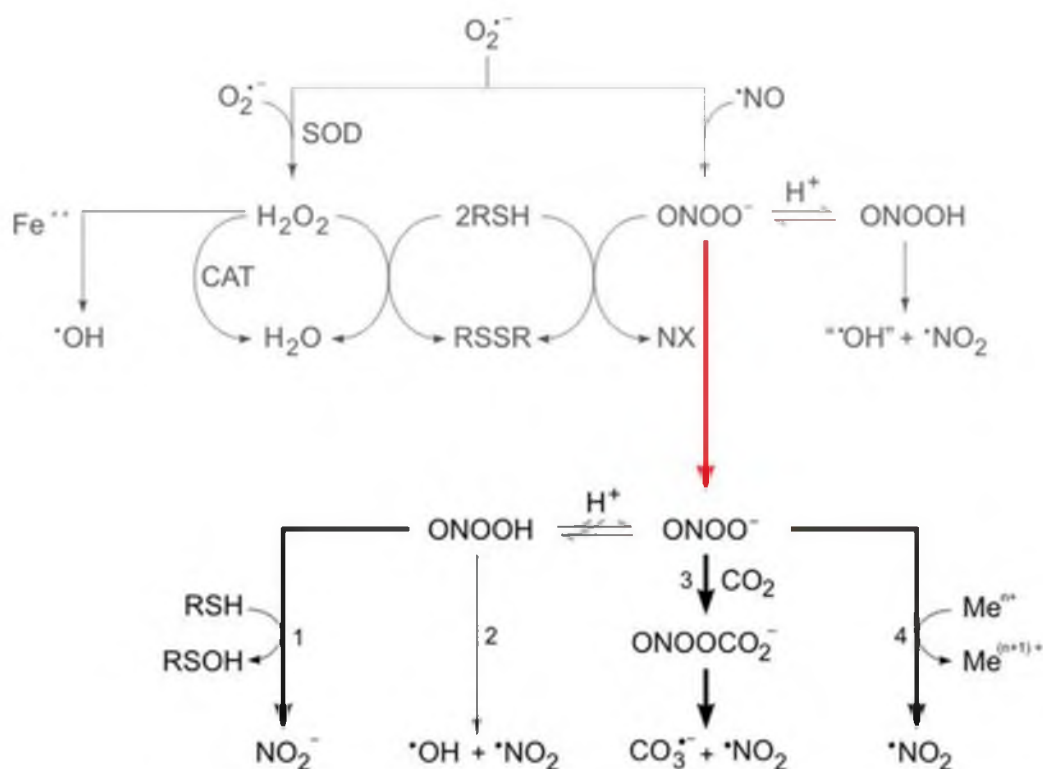


Рис.2. Пероксинитрит опосредованные свободнорадикальные реакции [Radi R., 2013]

Fig.2. Peroxynitrite mediated free radical reactions [Radi R., 2013]

Третий механизм повреждения непосредственно связан с дисфункцией митохондрий (рис. 3).

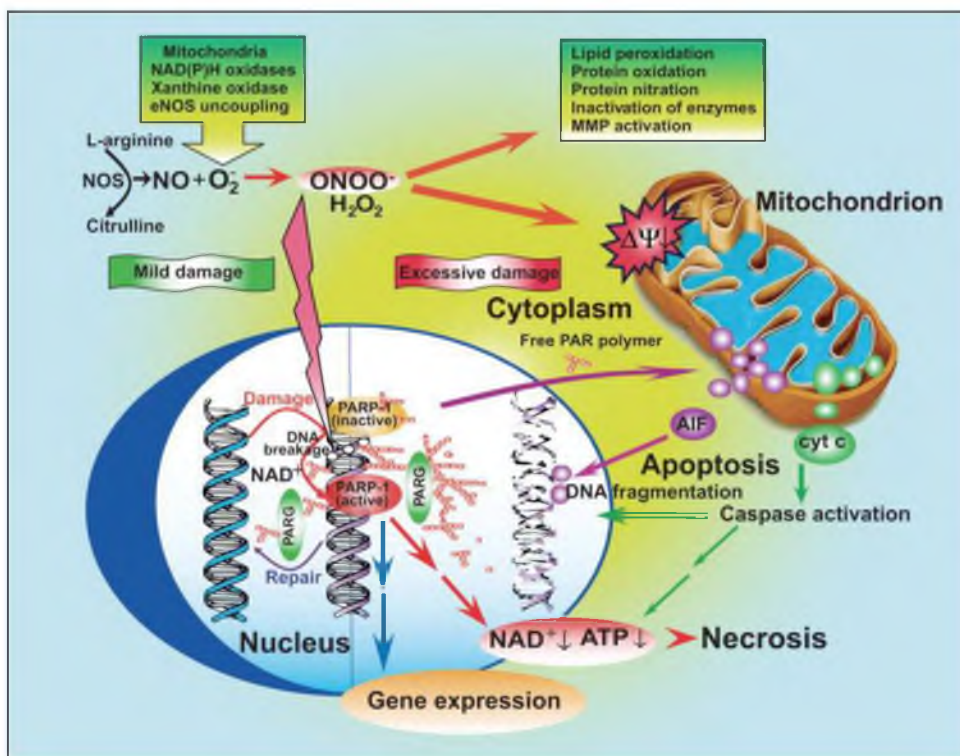


Рис. 3. Механизмы развития митохондриальной дисфункции, вызываемые пероксинитритом [Pacher et. al., 2006]

Fig. 3. Mechanisms of development of mitochondrial dysfunction caused by peroxynitrite [Pacher et. al., 2006]

Митохондриальные ферменты являются особо уязвимой мишенью для действия пероксинитрита. Результатом токсического действия ONOO<sup>-</sup> в отношении митохондрий является уменьшение образования АТФ, а также индукция переходной митохондриальной проницаемости, что ведет к открытию специфических мембранных каналов переходной проницаемости, способствуя тем самым снижению мембранного потенциала ( $\Delta\psi_m$ ). Вышеперечисленное приводит к прекращению транспорта электронов и осмотическому «набуханию» митохондрий, что в конечном итоге приводит к фрагментации ДНК. В дополнение к этому токсическое действие пероксинитрита на митохондрии, реализуется через активацию ядерной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Активация PARP в условиях окислительного повреждения ДНК обеспечивает ее репарацию. Однако сверхактивация данного фермента расходует значительные количества НАД<sup>+</sup>, что способствует развитию энергетического дисбаланса [Pacher et. al., 2005].

Эндотелий сосудов, являясь достаточно лабильной системой, в значительной степени подвержен действию неблагоприятных факторов, к числу которых относится и пероксинитрит. При этом повреждение сосудистого эндотелия активирует каскад вазоконстрикторных, гемостатических, воспалительных и пролиферативных реакций. Инициация данных процессов ведет к прогрессирующему снижению уровня кровотока (в том числе и церебрального), ухудшению реологических свойств крови, ремоделированию сосудистой стенки, что ухудшает течение заболевания (рис. 4).

Благоприятное действие флавоноидов на состояние эндотелиальной функции в условиях экспериментального ишемического инсульта, вероятно, связано с особенностями фармакологической активности данного класса соединений.

Обзор экспериментальных исследований подтверждает высокую роль флавоноидов в подавлении инициации, а также дальнейшего прогрессирования окислительного стресса [Grassi et. al., 2009]. Биологическая активность флавоноидов, по-видимому, опосредуется через различные механизмы, хотя особое внимание сосредотачивается на их прямых и не

прямых антиоксидантных свойствах. Как антиоксиданты, флавоноиды могут защищать клеточные компоненты от окислительного повреждения и, следовательно, снизить риск различных дегенеративных заболеваний, связанных с окислительным стрессом. В частности, было показано, что потребление флавоноидов ограничивает развитие эндотелиальной дисфункции [Masella et.al., 2001]. Кроме того, механизмы антиоксидантного действия флавоноидов могут включать:

- подавление активности ферментов и хелатирующих веществ, которые вовлечены в производство свободных радикалов;
- инактивация активных форм кислорода;
- повышение активности ферментов антиоксидантной защиты [Grassi et. al., 2009].



Рис. 4. Взаимосвязь окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции [Tang et. al., 2014]

Fig. 4. The Relationship of oxidative stress, mitochondrial and endothelial dysfunction [Tang et. al., 2014]

Немаловажным фактором для проявления антиоксидантной активности в отношении углеводородных цепей липидного бислоя является гидрофобность антиоксидантов.

Кроме того, в литературных источниках приводятся данные о положительном влиянии гесперидина на экспрессию эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота [Тюренков и др., 2006], что также может являться одной из составляющих эндотелий-положительного действия данного флавоноида.

Патулетин также обладает свойствами мощного природного антиоксиданта, тем самым (за счет ингибирования каскада окислительного повреждения эндотелиоцитов) может оказывать положительное действие на продукцию оксида азота и, как следствие, улучшать NO-зависимую вазодилатацию. Кроме того, патулетин (посредством ингибиро-



вания свободнорадикального запуска программы «внешнего апоптоза» клетки) способен увеличивать количество нормально функционирующих эндотелиоцитов. Все вышеперечисленные факты, по всей видимости, могут являться составными частями эндотелиотропного влияния флавоноидов – гесперидина и патулетина [Тюренков и др., 2012].

### Выводы

1. Окклюзия средней мозговой артерии приводит к развитию дисфункции эндотелия, сопровождаемой ухудшением вазодилатации по сравнению с группой ложнооперированных крыс на фоне введения АЦХ в 4.38 ( $p < 0.05$ ) раза, развитием феномена «L-аргининового парадокса» и снижением вазоконстрикции при введении L-NAME в 2.64 раза ( $p < 0.05$ ).

2. Применение исследуемых флавоноидов – гесперидина и патулетина – привело к нормализации вазодилатирующей функции эндотелия, что подтверждается улучшением вазореактивности к ацетилхолину и нитро-L-аргинин метилового эфиру и снижением вазодилатации при введении L-аргинина. При этом фармакологический эндотелиопозитивный эффект от применения изучаемых флавоноидов не уступал таковому от применения препарата сравнения – сулодексида.

### Список литературы

#### References

1. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. 2015. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия мозговых сосудов на различных моделях его ишемического повреждения. Современные проблемы науки и образования, 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22406>.

Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. 2015. Izuchenie vazodilatiroyushchey i antitromboticheskoy funktsiy endoteliya mozgovykh sosudov na razlichnykh modelyakh ego ishemicheskogo povrezhdeniya (The study vasodilative and antitrombotic functions of the endothelium of cerebral vessels in various models of ischemic damage). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22406> (in Russian)

2. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдраимов Б.С., Музафаров Е.Н. 2013. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Synchronbook. 310 с.

Tarakhovskiy Yu.S. Kim Yu.A., Abdraimov B.S., Muzafarov E.N. 2013. Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina [Flavonoids: biochemistry, Biophysics, medicine]. Synchronbook. 310 s. (in Russian)

3. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Доркина Е.Г. 2006. Влияние гесперидина и флавицина на печеночный кровоток в норме и в условиях стимуляции и блокады синтеза эндогенного оксида азота. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 3 (5): 84–87.

Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Dorkina E.G. 2006. Vliyanie gesperidina i flavitsina na pechenochnyy krovotok v norme i v usloviyakh stimulyatsii i blokady sinteza endogennoy oksida azota [The influence of gesperidine and flavizine on hepatic blood flow in norm and in conditions of stimulation and blockade of endogenous synthesis of nitric oxide]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya 3 (5): 84–87. (in Russian)

4. Тюренков И.Н., Воронков А.В. 2008. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте. Эксперим. и клинич. Фармакология, 71 (1): 49–51.

Tyurenkov I.N., Voronkov A.V. 2008. Metodicheskiy podkhod k otsenke endotelial'noy disfunktsii v eksperimente [Methodical approach to assessment of endothelial dysfunction in the experiment]. Eksp. i klinich. Farmakologiya. 71 (1): 49–51. (in Russian)

5. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А. 2011. Изучение влияния сулодексида на эндотелий – зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозототин - индуцированным сахарным диабетом. Сахарный диабет, 3: 12–15.

Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A. 2011. Izuchenie vliyaniya sulodeksida na endoteliy – zavisimuyu vazodilatatsiyu mozgovykh sosudov u zhyvotnykh so streptozototsin - indutsirovannym sakharnym diabetom [The study of effects of sulodexide on endothelium – dependent vasodila-





tion of brain vessels in animals with streptozotocin - induced diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet.* 3: 12–15. (in Russian)

6. Черток В.М., Коцюба А.Е. 2012. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2: 17–26.

Chertok V.M., Kotsyuba A.E. 2012. Endotelial'nyy (intimal'nyy) mekhanizm regulyatsii mozgovoy gemodinamiki: transformatsiya vzglyadov [Endothelial (intimal) mechanism of regulation of cerebral hemodynamics: the transformation of the views]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2: 17–26. (in Russian)

7. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слищанс А.А. 2012. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов. *Вестник РАМН,* 7: 50–57.

Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A. Endotelioprotektory – novyy klass farmakologicheskikh preparatov [Endotheliopathy – a new class of drugs]. *Vestnik RAMN.* 7: 50–57. (in Russian)

8. Grassi D., Desideri G., Tiberti S., Ferri C. 2009 Oxidative stress, endothelial dysfunction and prevention of cardiovascular diseases. *AgroFOOD Industry II-tech.* 20:76–79.

9. Masella R., Giovannini C., Vari R., Di Benedetto R., Coni E., Volpe R., Fraone N., Bucci A. 2001. Effects of dietary virgin olive oil phenols on low density lipoprotein oxidation in hyperlipidemic patients. *Lipids.* 36: 1195–1202.

10. Pacher P, Beckman Js, Liaudet L. 2006. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiological reviews.* 87(1): 315–424.

11. Pacher P, Schulz R, Liaudet L, Szabo C. 2005. Nitrosative stress and pharmacological modulation of heart failure. *Trends Pharmacol Sci.* 26: 302–310.

12. Radi R. Peroxynitrite, a Stealthy Biological Oxidant. 2013. *The Journal of Biological Chemistry.* 288 (37): 26464–26472.

13. Tang X., Luo Y-X., Chen H-Z., Liu D-P. 2014. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Frontiers in Physiology.* 5: 175.