

УДК 616-005.4:547.568.5

DOI: 10.15372/ChUR2019147

Кардиопротекторное действие *n*-тирозола в острый период сердечно-сосудистой и церебральной ишемии

А. П. КРЫСИН, И. В. СОРОКИНА, Э. Э. ШУЛЬЦ

*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск (Россия)**E-mail: schultz@nioch.nsc.ru*

(Поступила 21.01.19; после доработки 05.03.19)

Аннотация

В обзоре рассмотрено фармакологическое действие 4-(гидроксиэтил)фенола (*n*-тирозола) и 2-гидрокситиронозола при острых ишемических расстройствах сердечно-сосудистой системы и инсульте головного мозга. Подробно обсуждены антитромботическая, антиоксидантная, противовоспалительная и антиаритмическая активность, а также нейропротекторное действие этого соединения, отмечены его антимикробный, противораковый и антиметастазирующий эффекты. *n*-Тирозол способствует созданию в пораженном участке новой сосудистой системы (неоангиогенез), восстанавливая кровоснабжение в пораженном ишемией органе и улучшая геодинамику в организме в целом. Исследования, проведенные на животных, доказали эффективность парентерального введения *n*-тирозола в предоперационный период обострения ишемии сердца и инсульта головного мозга. Его применение в большинстве случаев позволяет купировать аритмию и тромбообразование, благотворно воздействует на нервную систему, и в целом способствует уменьшению площади поражения сердца и других органов ишемией, значительно увеличивает число выживших животных. Рассмотрены положительное влияние на сердечно-сосудистую систему человека растений, которые содержат *n*-тирозол и его производные, а также фармакокинетика и пути введения этих фенольных соединений в организм на разных стадиях ишемии.

Ключевые слова: *n*-тирозол, 2-гидрокситиронозол, биологическая активность, глобальная ишемия

ВВЕДЕНИЕ

Проблема совершенствования лечения атеросклероза, клинически проявляющегося ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболеваниями периферических артерий, в настоящее время является одной из наиболее актуальных задач фармакологии и кардиологии. Признаны следующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: нарушение баланса между различными фракциями липидов и в целом повышенный уровень липидов в крови, артериальная гипертензия, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни,

сахарный диабет, мужской пол, пожилой и старческий возраст. Связанные с атеросклерозом патологические процессы [1, с. 4–13] нарушают работу как сердечно-сосудистой, так и нервной системы.

К настоящему времени экспериментально подтверждена патогенная роль повышения вязкости крови, которая приводит к тромбообразованию [2]. Авторы [3] отметили важнейшую способность 4-(гидроксиэтил)фенола (*n*-тирозола) уменьшать развитие сопровождающих заболевание тяжелых неврологических расстройств путем восстановления неврологического статуса в постишемический период болезни. По данным [4], одно из главных мест приложения действия

n-тирозол по устранению этих расстройств – нитрергическая медиаторная система мозга.

Разнообразие биологического воздействия на организм *n*-тирозола определяет пристальный интерес исследователей и практиков лечения ишемий различного происхождения. Будучи адаптогеном, он отличается полифункциональностью и противодействует разнообразным патологическим состояниям, вызванным ишемией. На фоне существенных потерь человечества в борьбе с инфарктом миокарда [1] появляется определенный оптимизм, что *n*-тирозолом лечивается не только данная патология, но и другие сопутствующие заболевания: опухоли и сахарный диабет (см. далее), что соответствует принципам адаптогенности [5].

РАЗНООБРАЗИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ *n*-ТИРОЗОЛА

*Влияние *n*-тирозола на уменьшение зоны некроза*

Недостаток кровоснабжения тканей в условиях ишемии миокарда приводит к развитию в них гипоксии, окислительного стресса, асептического воспаления и расстройству микроциркуляции в очаге поражения с последующим некрозом кардиомиоцитов и нарушением сократительной и проводящей функций сердца [1]. Следует отметить, что подобный механизм угнетения здоровых функций сердца с образованием зоны некроза близок, по данным [1], к патологиям других органов, в частности, к острому нарушению мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболеваниям периферических артерий.

В поиске полифункционального нетоксичного препарата для лечения острой стадии инфаркта группа фармакологов из Томска обратила внимание на свойства растворимого в воде и мало токсичного *n*-тирозола (аурола), он же tyrosol, 4-(гидроксиэтил)фенол [6]. Уникальность *n*-тирозола, по-видимому, обусловлена его способностью многократно участвовать в окислительно-восстановительных процессах организма с образованием на промежуточных стадиях пероксидов и радикалов, которые превращаются в стабильные продукты окисления с разнообразной высокой биологической активностью [7]. Один из его наиболее изученных метаболитов, эффективный по биологическим свойствам, – 2-гидрокситирозол [8, 9].

С целью профилактики острых проявлений болезней, вызванных ишемией, предложено при-

менять препараты, улучшающие микроциркуляцию крови и одновременно обладающие антиоксидантным действием, каким и является *n*-тирозол. Установлено, что одно из важнейших свойств *n*-тирозола – улучшение реологии крови за счет увеличения гибкости сосудистых оболочек, а также мембран эритроцитов, которые при проникновении в тонкие капилляры уже не разрушаются. Это позволяет снабжать кровью и поддерживать жизнеспособность тканей в ишемизированной области [10].

Следует обратить внимание, что среди препаратов, разрешенных в России к применению для лечения щитовидной железы, предложен “Тирозол” (действующее вещество – тиамазол). Надо не путать этот меркаптан с *n*-тирозолом (ауролом): они различаются как по структурам, так и по действию на организм [11].

Из других лекарств широко используемый “Пентоксифиллин” улучшает реологию крови и придает пластичность мембранам эритроцитов, однако в острый период инфаркта миокарда его применение не способствует устранению окислительного стресса и воспаления. Другие известные препараты (“Танакан”, “Асковертин”) также обладают действиями пентоксифиллина, но не рекомендуются к применению в остром периоде инфаркта миокарда [10].

По мнению авторов [12], главной задачей первой стадии лечения острых ишемических повреждений миокарда и головного мозга является ограничение зоны некроза с помощью водорастворимых антиоксидантов. Таким является природный препарат “Гистохром” – производное пентагидроксинафтохинона, выделяемое из ежей, морских беспозвоночных. Он обладает выраженной способностью к угнетению тромбообразования. Можно полагать, что многогранность действия “Гистохрома” прежде всего связана с высокой антиоксидантной активностью, обеспечивающей высокий гипохолестеролемический эффект препарата [13].

При клинических испытаниях “Гистохрома” на пациентах в течение 10-дневных инъекций 1 %-го раствора наблюдалось уменьшение размеров инфарктной зоны [14]. Разработаны официальные рекомендации по применению этого препарата для успешной терапии острого инфаркта миокарда в сочетании с тромболитическими препаратами (антиоксидантами) [15]. Регистрационное удостоверение “Гистохрома” в государственном реестре лекарственных средств: Р №002363/01–2003.

“Компливит” – комплекс витаминов и антиоксидантов – положительно влияет на уменьшение агрегации тромбоцитов. Его действие изучено при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижней конечности у больных с ишемией 4-й степени [16].

По мнению авторов [17], надежным средством защиты сосудов от закупорки является ферментный антиоксидантный комплекс на основе супероксиддисмутазы и каталазы, увеличивающий на модели ускоренного тромбообразования время окклюзии сосуда с 17 (контроль) до 55 мин.

Противовоспалительное действие p-тирозола

При обработке *p*-тирозолом клеточных культур наблюдалось эффективное торможение окислительного взрыва, вызванного зимозаном [18]. Установлено, что концентрация *p*-тирозола, необходимая для 50 %-го ингибирования хемилюминесценции, сопровождающей окислительный процесс воспаления, составляет 48 мкМ. В ходе дальнейших исследований фармакологических свойств *p*-тирозола и его производных на крысах *in vivo* установлены параметры их противовоспалительной активности. Эффективная концентрация *p*-тирозола, необходимая для торможения окислительного стресса, который развивается при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу, составила 0,5–1,0 мг/кг массы тела [19].

Показано [20], что в отличие от большинства лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием, но требующих осторожности в применении из-за побочного ulcerогенного эффекта – язвообразования, *p*-тирозол при попадании в желудок и кишечник животных нетоксичен. Он не только не вызывал язвообразования, но и, как было установлено в эксперименте [20], проявлял определенную противоязвенную активность.

В работе [21] исследовались противовоспалительные свойства *p*-тирозола, 2-гидрокситирозола и олеуропеина (oleuropeine). Клиническое изучение проводилось *in vivo* на людях и животных. Найдено, что эффективность этих соединений высока и сопоставима. По действию они не уступают известному в России лекарственному препарату “Ибупрофену”. Нами установлена также эффективность действия этих соединений при лечении онкологических заболеваний молочных желез, прямой кишки и простаты за счет ингибирования метастазирования опухолевых клеток.

Исследование антиоксидантной активности p-тирозола и 2-гидрокситирозола

Определение антиоксидантной активности в олефинах не выявило преимуществ *p*-тирозола в сравнении с другими фенольными антиоксидантами. В частности, период индукции окисления метилолеата с концентрацией антиоксиданта $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль при температуре 333 К составляет 40 мин для *p*-тирозола, 62 мин для 2-гидрокситирозола и 240 мин для 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Однако *p*-тирозол и 2-гидрокситирозол являются водорастворимыми, в отличие от большинства эффективных жирорастворимых антиоксидантов, и проявляют сравнимую с ними антиоксидантную активность в воде. Это определяет значимость *p*-тирозола и его водорастворимых производных как эффективных антиоксидантов биологических сред [22].

Влияния p-тирозола на агрегационную способность

Влияние *p*-тирозола на агрегационную способность тромбоцитов изучено с использованием модели “гипервязкости” крови *in vitro* [23], позволяющей получать значения вязкости крови и агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Вязкость крови определена на ротационном вискозиметре АКР-2, спонтанная агрегация эритроцитов установлена силликометрическим методом, а амплитуду агрегации тромбоцитов оценивали в стандартизованной плазме на приборе АТ-2. Показано, что наиболее ценным показателем является спонтанная агрегация эритроцитов как синдром повышенной вязкости крови при ишемии мозга.

У крыс, получивших пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг, а в параллельном опыте – *p*-тирозол в дозе 20 мг/кг, наблюдается одинаковый эффект: амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в каждом случае на 36 % ниже контроля [24]. Таким образом, *p*-тирозол, применяемый в низкой дозе (20 мг/кг), обладает столь же высоким *антиагрегационным эффектом*, как известный препарат “Пентоксифиллин” в концентрации 100 мг/кг. В России *p*-тирозол запатентован как новое противоишемическое средство [25].

Дальнейшее исследование показало, что введение *p*-тирозола в острый период ишемии миокарда уменьшало развитие реологических нарушений крови: показатели вязкости крови были достоверно ниже их значений для контрольной группы животных. Содержание в крови диено-

вых и триеновых конъюгатов уменьшилось соответственно на 16 и 20 %, что указывало на снижение окислительного стресса в тканях миокарда в ранний постперфузионный период развития ишемии.

Установлено, что внутривенное введение 1 %-го физиологического раствора *n*-тирозола увеличивает выживание животных, перенесших ишемию миокарда с реперфузией, уменьшает зону ишемии миокарда и способствует более высокой сохранности ткани миокарда [26]. В качестве эталона сравнения использовался “Мексидол” (действующее вещество – 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), который обладал всеми указанными выше положительными свойствами *n*-тирозола, но число выживших животных в условиях острой ишемии с применением “Мексидола” (80 %) оказалось заметно меньше в сравнении с действием в тех же условиях *n*-тирозола (93 %).

Следует отметить возможность усиления кардиопротекторного действия “Мексидола” в 2.5 раза при совместном применении с препаратом высокой антиоксидантной эффективности, стабилизатором СО-4 (ди[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]дисульфид) производства НИОХ СО РАН. Показано, что синергизм совместного действия витамина Е, как антиоксиданта, с “Мексидолом” также наблюдается, но на порядок ниже, чем с СО-4 [27].

Влияния *n*-тирозола на тромбообразование

При исследовании влияния *n*-тирозола на тромбообразование установлено, что в группе из шести крыс, получивших *n*-тирозол, для четырех из них в течение 90 мин наблюдаемая реакция в ответ на аппликацию хлорида железа (II) проявилась в снижении кровотока на 60–70 % от исходного уровня при отсутствии окклюзии сосудов. Только у двух животных наблюдалась полная остановка кровотока.

В контрольной группе без введения *n*-тирозола полная остановка кровотока наблюдалась у всех животных, что при сопоставлении результатов указывает на выраженную способность *n*-тирозола ингибировать тромбообразование [26].

При исследовании на животных фармакотерапии ишемической болезни в острый период проявления инфаркта миокарда установлено, что при внутривенном введении *n*-тирозол быстро поступает в органы с высоким уровнем перфузии: в мозг, сердце и почки, в которых обнаруживается через 1 мин после введения. Сравнение фармакокинетических параметров

n-тирозола при его введении аппликациями в дозах 50, 100 и 200 мг/кг позволяет сделать вывод о линейности фармакокинетики препарата в диапазоне указанных доз [27]. К настоящему времени проведены фармакокинетические исследования не только *n*-тирозола, но и его метаболитов [28].

Период полувыведения *n*-тирозола из организма составил около 70 мин [28]. Предполагается, что основной путь уменьшения его концентрации в организме – химическое превращение в печени [29].

Действие *n*-тирозола при лечении аритмии

Нарушения сердечного ритма больных ишемической болезнью сердца регистрируются в 90–95 % случаев заболевания. Известны 12 видов аритмий [1, с. 63–84]. Ишемизированный участок сердца препятствует регулярному прохождению электрических импульсов по проводящей системе. Разделение по времени импульсов сокращения участков сердца создает предпосылки для приступов аритмий.

Рекомендации по лечению аритмии препаратами первоначально оценивают по результатам исследования на животных. Окклюзия коронарной артерии в контрольной группе животных привела к нарушению ритма желудочков сердца у 84 % животных, а последующая реперфузия – до 89 %. Предварительное введение *n*-тирозола до окклюзии крысам инъекциями 1 %-го водного раствора увеличивало число животных без аритмий и уменьшало число животных с выраженными желудочными экстрасистолами и фибрилляциями. *n*-Тирозол достоверно снижал средний уровень тяжести аритмий с 2.5 до 1.1 балла, предупреждая появление аритмий в наиболее тяжелой для жизни форме; способствовал сохранению частоты сердечных сокращений, выявляя их *хронотропный эффект*, который проявился у 34–39 % животных опытной группы [30].

В условиях острого инфаркта или инсульта наиболее целесообразно использовать инъекционную форму водного раствора *n*-тирозола. Именно внутривенное введение 1 %-го водного раствора *n*-тирозола в дозе 20 мг/кг крысам с инфарктом миокарда достоверно снижало смертность животных [31].

Хорошие результаты по сокращению острых форм аритмий сердца и на 70 % полного ее устранения достигнуты на животных предварительными внутривенными инъекциями водного раствора *n*-тирозола в организм перед хирургии-

ческим вмешательством. В этом случае подавление аритмий сердца происходило прежде всего за счет уменьшения очага поражения. Без введения *n*-тирозола хирургический успех подавления аритмии составил 30 % [30]. На модели ранней окклюзионной и реперфузионной аритмии показано, что *n*-тирозол и экстракт родиолы розовой (золотого корня) проявляет антиаритмическую активность, уменьшая частоту возникновения желудочковой тахикардии и фибрилляции и увеличивая долю животных без желудочковых аритмий, а в целом – снижая их тяжесть [31]. В этой работе предпринята многосторонняя попытка изучения механизма действия *n*-тирозола на ишемизированную область. Намечены оптимальные направления обширных научных исследований для воссоздания масштабности картины совокупного действия *n*-тирозола и его метаболитов на комплекс болезней, вызванных ишемией.

Неоангиогенез

Уменьшение очага поражения, связанного с ишемией, восстановление здоровой соединительной ткани пораженного сердца – ключевая задача терапевтической практики кардиологии.

Установлена способность *n*-тирозола стимулировать образование и рост новых сосудов в пораженной области, вызванной ожогом [32]. Это безусловно важное наблюдение, сделанное в плане изучения на моделях механизма действия *n*-тирозола на ишемизированную область сердца. Для исследования также имеется простая и очевидная модель: трудно заживляемая ишемия, вызванная на конечностях диабетом. При этом могут пригодиться данные о благоприятном лечении диабета *n*-тирозолом [33].

Следует отметить особенность применения *n*-тирозола при онкологических заболеваниях [34], в ходе лечения которых обращается внимание не просто на антиоксидантный, а наиболее сложный окислительно-восстановительный статус организма в целом и его органов в частности. Уровень эффективности *n*-тирозола как онкопротектора отмечен в обзоре [35].

Нейропротекторное действие *n*-тирозола

Как известно, применение нейролептиков увеличивает толерантность головного мозга к глобальной ишемии. Главными факторами их действия считаются сохранение температуры тела и уменьшение зоны поражения. Указана необходимость поиска соединений, обладающих комп-

лексным действием [36]. К ним следует отнести *n*-тирозол, который, как нейропротектор, проявил высокую эффективность на уровне эталонных продуктов МК-80/С и CNQX, структуры которых, к сожалению, в работе [37] не приводятся.

Детальное изучение нейропротекторного действия *n*-тирозола проведено отечественными исследователями [3, 4]. Установлено, что оно столь велико, что препарат рекомендован для лечения шизофрении и наркомании [4]. Затем последовала работа о нейропротекторном действии *n*-тирозола в условиях, моделирующих глобальную ишемию крыс (2 ч окклюзия и 22 ч реперфузия церебральной артерии) [38]. Выявлен дозозависимый нейропротекторный эффект *n*-тирозола, который составил 64,9 % при оптимально применяемой его дозе в 30 мг/кг. Авторами предполагается проведение дальнейших исследований свойств *n*-тирозола в направлении создания комплексного средства лечения острой ишемии [39]. Последние данные также указывают на комплексное нейропротекторное действие *n*-тирозола [2, 38].

Отмечаются две зоны действия *n*-тирозола: 1) низкодозная, таблетки для приема внутрь: 8–20 мг на человека, которые дают прилив сил, ясность ума и необходимы при выполнении физических и умственных нагрузок, например, для безаварийного вождения автомобиля ночью и 2) высокодозная, инъекционная: 100 мг вещества на человека и более, обеспечивающая успокоение функций человека, глубокий сон, что необходимо для выживания в острый период инфаркта или инсульта [7].

В остром периоде ишемии наиболее целесообразен инъекционный способ введения в организм *n*-тирозола в физиологическом растворе, содержащем 0,9 % NaCl (в ампулах по 5 или 10 мл). Курс лечения таким раствором *n*-тирозола для предотвращения фатальных угроз предполагает 5–10 инъекций, по данным, предоставленным нам профессором Е. А. Красновым (Израиль).

Действие *n*-тирозола при лечении инсульта

В ходе лечения глобальной ишемии головного мозга на животных выявлено новое важное свойство *n*-тирозола: способность восстанавливать в зоне поражения кровеносную систему, что приводит к уменьшению объема некроза.

Это свойство проявляется при введении доз *n*-тирозола 1–2 мг/кг тела и более, запатентовано РФ [40]. Экспериментальный материал патента исчерпывающе представлен в статье [39].

Предложенный в ней метод диагностики вновь образованной капиллярной системы и определения количества новообразованных капилляров в существующей кровеносной системе потребовал послойного изучения тканей мозга трех групп животных: 1) контрольной, 2) ишемизированной и 3) ишемизированной группы животных, принимавших *n*-тирозол. Через 2 недели приема *n*-тирозола кровеносная система ишемизированных животных третьей группы за счет образования новой кровеносной системы восстановилась до уровня контрольной группы. Во второй группе кровеносная система мозга осталась неизменной: ниже на одну треть контрольной группы.

ТИРОЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ РАСТЕНИЯ

Из-за отсутствия производства *n*-тирозола в России в настоящее время наиболее доступным его источником служит оливковое масло (*extra virgin olive oil*) [41]. Именно этот тип масла характеризуется максимальным содержанием (до 0.017 %) *n*-тирозола и суммы его производных (~0.03 %). Горечь и специфичный вкус нерафинированного оливкового масла связаны с присутствием фенольных соединений, в основном представленных *n*-тирозолом и 2-гидрокситироолом. Рекомендуемая доза применения оливкового масла для лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний составляет 25–50 мл/сут или 15–30 мг *n*-тирозола [41].

В исследовании свойств оливкового масла участвовали 11 волонтеров, принимавших ежедневно по 50 мл оливкового масла холодного отжима [42]. Из их мочи выделены и идентифицированы девять продуктов окислительного превращения указанных выше фенолов, содержащихся в исходном оливковом масле. Представленный ряд выделенных продуктов отражает, по мнению авторов, многообразие биологических свойств оливкового масла.

Наиболее полно информация о биологических свойствах фенолов, содержащихся в оливковом масле, изложена в обзоре [43], где цитируются работы, в которых антимикробная активность оливкового масла установлена на 14 штаммах микроорганизмов. Столь же широко в этом обзоре представлены исследования по изучению его противовоспалительной и антиоксидантной активности, которая напрямую связана с действием *n*-тирозола и 2-гидрокситироолола.

Другой формой применения *n*-тирозола для предотвращения острых форм сердечно-сосуди-

стых заболеваний, а также для профилактики воспалений, рака, диабета, окислительного и нервных стрессов является золотой корень (*Rhodiola rosea*). В нем содержание *n*-тирозола вместе с его эфиром (салидрозидом), а также с другими биологически активными фенолами достигает 1 % [6, 10]. Максимальное количество действующих начал фиксируется в корнях, выращенных в высокогорных и полярных районах Земли [44]. Выпускается “Экстракт родиолы жидкий, 30 мл”, регистрационное удостоверение № ЛСР-009852/09 от 04.12.2009. Применение этого экстракта рекомендовано при лечении глобальной ишемии [31]. Максимальная активность кардиопротекторного действия наблюдается через 5 сут применения экстракта, выраженная антиаритмическая активность проявляется через 8 сут приема. Авторы отмечают, что в лечебных целях экстракт следует применять длительное время (до 45 сут), что приводит к уменьшению инфарктной зоны в два раза. В этой статье рассмотрено положительное действие как указанного выше спиртового экстракта, так и индивидуального *n*-тирозола.

Количество *n*-тирозола и 2-гидрокситироолола в виноградном вине [45] в два-три раза ниже, чем в оливковом масле или, тем более, в золотом корне [10]. Следует отметить, что удаление этанола из вина активизирует содержащийся в нем *n*-тирозол.

НАКОПЛЕНИЕ *n*-ТИРОЗОЛА В ОРГАНИЗМЕ

Исследования [28] возможного накопления *n*-тирозола в организме проводили на самцах крыс. После внутривенного введения раствора *n*-тирозола в экспериментальное животное через фиксированное время определяли его содержание в крови. Даже в случае больших доз (200 мг/кг) *n*-тирозола через 24 ч после введения в крови животных обнаруживаются только его следы. Накопления *n*-тирозола в организме не наблюдалось и при введении препарата многократно в больших дозах, что указывает на быструю и высокую степень его метаболической трансформации в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени полностью завершены доклинические испытания *n*-тирозола, в которых НИОХ СО РАН принимал посильное участие, подготовлена вся документация для последующего проведения клинических испы-

таний в клиниках Сибири и Москвы для лечения острой ишемии [46]. По крайней мере, нет никаких сомнений, что мы имеем дело с уникальным полифункциональным препаратом высокой эффективности и быстрого воздействия, что особенно важно при лечении организма, находящегося в критическом состоянии.

Широкий арсенал биологического воздействия *n*-тирозола на организм человека. В зарождающемся организме он обеспечивает надежность работы сосудистой и нервной систем, а также систем работы мозга, что превосходит здоровье полноценного ребенка и снижает детскую смертность. *n*-Тирозол усиливает реологические свойства крови: гибкость сосудов и оболочек красных кровяных телец, тем самым обеспечивая в определенной мере снабжение кровью ишемизированных областей, а значит, сохранение в них признаков жизни.

n-Тирозол обладает высоким противовоспалительным действием на уровне ибупрофена, но не вызывает образования язв в желудке и прямой кишке, что отличает его от большинства противовоспалительных средств. *n*-Тирозол заживляет раны, язвы и ишемизированные ткани быстро и надежно.

На необходимость включения в список эффективных средств лечения глобальной ишемии *n*-тирозола наряду с 2-гидрокситирозолом и оливковым маслом указывают и иностранные источники.

Авторы выражают благодарность профессору М. Б. Плотникову (НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольберга Томского НИМЦ) за ценные указания к статье, которые авторы приняли к исполнению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сыркин Ф. Л. Инфаркт миокарда. 3-е изд., перераб. и доп.: М.: Изд-во ООО Мед. информ. агентство, 2006. 466 с.
- 2 Плотников М. Б., Чернышева Г. А., Смольякова В. И., Маслов М. Ю., Черкашина И. В., Крысин А. П., Сорокина И. В., Толстикова Т. Г. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2007. Т. 143, № 1. С. 67–69.
- 3 Atochin D. N., Chernysheva G. A., Smol'akova V. I., Osipenko, A. N., Logvinov S. V., Zhdankina A. A., Sysolyatin S. V., Kryukov Y. A., Anfinogenova Y., Plotnikova T. M., Plotnikov M. B. // Phytomedicine. 2016. Vol. 23, No. 7. P. 784–792.
- 4 Панченко Л. Ф., Перегуд Д. И., Баронец И. Ю., Онуфриев М. В. Влияние аурыла на активность ферментов плазмы и нитрегическую систему мозга крыс при синдроме отмены морфина. / Междунар. симп. "Молекулярные механизмы регуляции функции клеток". Тюмень: Вектор Бук, 2005. С. 3–5.
- 5 Меерсон Ф. З., Малышев И. Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука, 1993. 159 с.
- 6 Пат. РФ 2239423, 2003.
- 7 Seo D. Y., McGregor R. A., Noh S. J., Choi S. J., Mishchenko N. P., Fedoreyev S. A., Stonik V. A., Han J. // Mar. Drugs. 2015. Vol. 13. P. 5722–5731.
- 8 Талалаева О. С., Момот А. П., Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Замятина С. И., Мищенко Н. П., Лычева Н. А. // Тромбоз, гомеостаз и реология. 2014. Т. 58, № 2. С. 32–38.
- 9 Марков В. А., Буймов Г. А., Максимов И. В., Перчаткин В. А., Варваренко И. В., Луста И. В., Федорев С. А. / Биоантиоксидант: Междунар. симп. в рамках междунар. выст. "Медицина и охрана здоровья". Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 1997. С. 71–74.
- 10 Актуальные проблемы гемостазиологии // Под ред. Б. В. Петровского, Е. И. Чазова, С. В. Андреева. М.: Наука, 1981. 400 с.
- 11 Максименко А. В., Тищенко Е. Г., Ваваев А. В., Петрова М. Л., Голубых В. Л. / Мат-лы. Междунар. симп. "Молекулярные механизмы регуляции функции клетки". Тюмень: Вектор Бук, 2005. С. 259–262.
- 12 Бышевский А. Ш., Галян С. Л., Полякова В. А., Нелеева А. А., Ральченко И. В., Соловьев А. В., Швелюкова Е. П., Рудзевич К. В., Горбатов К. В., Юдин В. В. / В кн.: Материалы Межд. симп. Молекулярные механизмы регуляции функции клетки, Тюмень: Вектор Бук, 2005. С. 249–253.
- 13 Саратиков А. С., Краснов Е. А. Родиола розовая (золотой корень). Томск. Изд-во Томского ун-та. 2004. 292 с.
- 14 Крысин А. П., Кобрин В. С., Сорокина И. В. // Химия уст. разв. 2010. Т. 18, № 4. С. 543–550.
- 15 Granados-Principal S., Quiles J. L., Ramirez-Tortosa C. L., Sancez-Rovira P., Ramirez-Tortosa M. C. // Nutrition Rev. 2010. Vol. 68, No 4. P. 191–206.
- 16 Bernini R., Merendino N., Romani A., Velotti F. // Curr. Med. Chem. 2013. Vol. 20. P. 655–670.
- 17 Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 543.
- 18 Зенков Н. К., Крысин А. П. // Научн. Вестн. Тюмен. Мед. Академии. 2003. №1. С. 48–49.
- 19 Antonopoulou S. // Prostaglandins and Other Lipid Mediators. 2015. Vol. 121. P. 176–183.
- 20 Крысин А. П., Толстикова Т. Г., Долгих М. П., Шульц Э. Э., Покровский Л. М. // Хим. фарм. журн. 2018. Т. 52, № 11. С. 32–36.
- 21 Ezzeddin Z., Norozi, Hadizadeh R. // J. Endocrinol. Metabol. 2015. Vol. 17, No 2. P. 146–156.
- 22 Сторожок Н. М., Гуреева Н. В., Халитов Р. А., Сторожок А. С., Крысин А. П. // Хим. фарм. журн. 2011. Т. 45, № 12. С. 23–26.
- 23 Плотников М. Б., Колтунов А. А., Алиев О. И., Баскакова И. Б. // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1996. Т. 122, № 9. С. 274–275.
- 24 Голубева И. В. Механизмы кардиопротекторного действия и параметры фармакинетики *n*-тирозола: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2007.
- 25 Пат. РФ 2384327, 2008.
- 26 Смольякова В. И., Чернышева Г. А., Плотников М. Б., Алиев О. И., Краснов Е. А. // Кардиология. 2010. Т. 50, № 11. С. 47–49.
- 27 Перевозкина М. Г., Силина Е. Г., Глушков В. С., Сторожок Н. М. Эффективность синергизма мексидола с серо-содержащим фенолом СО-4 и токоферолом в процессе ингибированного окисления метилолеата. / В кн.: Материалы. Межд. симп. "Молекулярные механизмы регуляции функции клетки", Тюмень: Вектор Бук, 2005. С. 150–152.

- 28 Чернышева Г. А., Плотников М. Б., Смолякова И. В., Черкашина И. В., Толстикова Т. Г., Крысин А. П., Сорокина И. В. // Экспер. клин. фармакол. 2006. Т. 69, № 4. С. 57–59.
- 29 Lee D.-H., Kim Y.-L., Kim M. J., Ahn J., Ha T.-Y., Lee S. H., Jang Y. J., Jang C. H. // *Molecules*. 2016. Vol. 21. P. 128–129.
- 30 Чернышева Г. А., Плотников М. Б., Смолякова И. В., Голубева И. В., Алиев О. И., Толстикова Т. Г., Крысин А. П., Сорокина И. В. // Бюлл. exper. biol. et med. 2007. Т. 143, № 6. С. 631–633.
- 31 Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б. // Экспер. клин. фармакол. 2007. Т. 70, № 5. С. 59–67.
- 32 Блайтингер Н. Н., Варакута У. Ю., Мусафина Л. Р., Коняева А. Д., Логвинов С. В., Плотников М. Б., Герасимов А. В., Потапов А. В. // Бюлл. Сиб. Мед. 2017. Т. 16, № 3. С. 16–24.
- 33 Chandramohan R., Saravanan S., Pari L. // *Pharmaceut. Biology*. 2017. Vol. 55, No. 1. P. 1631–1637.
- 34 Боровская Т. Г., Камаева С. Н., Кривова И. А., Зуева О. Б., Фомина Т. И., Полуэктова М. Е., Вычужанина А. В., Шемерова Ю. А., Григорьева В. А., Гольберг В. Е., Плотников М. Б. // Бюлл. СО РАМН. 2014. № 5. С. 38–43.
- 35 Obied H. K., Prenzier P. D., Omar S. H., Ismael R., Servili M., Esposto S., Taticchi A., Selvaggini R., Urbani S. // *Adv. Molecular Toxicol*. 2012. Vol. 6. P. 195–242.
- 36 Кулинский В. И., Гаврилов С. С. // Экспер. клин. фармакол. 2006. Т. 69, № 4. С. 19–22.
- 37 Ma C. J., Kim Y. C. // *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.* 2009. Vol. 24, No. 5. P. 1117–1121.
- 38 Bu Y., Rho S., Kim J., Kim M.Y., Lee D.H., Kim S.Y., Choi H., Kim H. // *Neuroscience Lett*. 2007. Vol. 414. P. 218–221.
- 39 Плотников М. Б., Чернышева Г. А., Смолякова И. В., Плотникова Т. М., Сысолятин С. В., Крюков Ю. А. // Бюлл. Эксперим. Биол. Мед. 2018. Т. 165. С. 566–570.
- 40 Пат. РФ 2650624, 2017.
- 41 Plotnikov M. B., Aliev O. I., Sidekhetova A. V., Shamaev A. Y., Anishenko A. M., Fomina T. I., Plotnikova T. M., Arkhipov A. M. // *Microvascular Res*. 2018. Vol. 119. P. 91–97.
- 42 Cicerale S., Lucas L. J., Reast R. S. J. // *Curr. Opin. Biotechnol*. 2012. Vol. 23. P. 129–135.
- 43 Khymentets O., Fito M., Tourino S., Munoz-Aguayo D., Pujadas M., Torres J. L., Josep L., Joglar J., Farre M., Covas M.-I., de la Torre R. // *Drug Metabolism Disposition*. 2010. Vol. 38, No. 9. P. 1417–1421.
- 44 Hohtola A. // *Adv. Experiment. Med. Biol*. 2010. Vol. 698. P. 99–109.
- 45 Fernandez-Mar M. I., Mateos R., Garcia-Parrilla M. C., Puer-tas B., Cantos-Villar E. // *Food Chem*. 2012. Vol. 130. P. 797–813.
- 46 Плотников М. Б., Хлебников А. И., Чернышева Г. А., Смолякова И. И., Плотникова Т. М. / Тезисы докл. IV Междисциплинар. симп. по мед., орг., биолог. химии и фармацевтике. Новый свет: Крым. 23–26 сент. 2018 г. С. 68.