

УДК 612.127.2:616.152.21:577.164.15

М. Н. ХОДОСОВСКИЙ, Е. А. ШУЛЬГА, В. В. ЗИНЧУК

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ N<sup>1</sup>-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА***Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

Проведен анализ литературных данных и собственных исследований об эффектах N<sup>1</sup>-метилникотинамида при различных состояниях, сопровождающихся развитием окислительного стресса. N<sup>1</sup>-метилникотинамид является эффективным средством коррекции нарушений свободнорадикальных процессов при многих патологических состояниях, в частности, эндотоксемии, синдроме ишемии-реперфузии печени. Обсуждаются системные и клеточные механизмы реализации антиоксидантного действия данного соединения через модулирующее влияние на кислородсвязывающие свойства крови и L-аргинин-NO систему.

*Ключевые слова:* N<sup>1</sup>-метилникотинамид, кровь, свободнорадикальные процессы, антиоксидантная система, липополисахарид, синдром ишемии-реперфузии.

Развитие окислительного стресса обусловлено нарушением сбалансированности антиоксидантной и прооксидантной систем. Рост свободнорадикальных процессов и снижение антиоксидантной системы при окислительном стрессе приводит к нарушению межклеточного взаимодействия, обменных процессов, изменению проницаемости клеточных мембран [2]. В данных условиях эффективность использования кислорода тканями снижается, в то время как усиление оксигенации тканей в результате снижения сродства гемоглобина к кислороду (СГК) и увеличение локального кровотока приводит к избытку кислорода в тканях, генерации активных форм кислорода (АФК) и активации свободнорадикальных процессов в клетке. Окислительный стресс участвует в любом механизме клеточной гибели (некроз или апоптоз) [42, 44]. Установлено, что данный процесс является патофизиологическим механизмом развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, обменных и иных заболеваний, а также постишемических, воспалительных, септических и лихорадочных состояний [19, 22, 30, 48]. Процессы транспорта кислорода кровью играют ключевую роль в поддержании прооксидантно-антиоксидантного баланса, что обеспечивает развитие адекватных системных физиологических реакций в изменяющихся условиях внешней среды [4]. Приведение в соответствие доставки кислорода с возможностями полноценной его утилизации тканями, как ведущего механизма регуляции прооксидантно-антиоксидантного состояния организма, является важной задачей теоретической и практической медицины [4].

Никотинамид (НА, витамин РР) относится к витаминам группы В. Он является субстратом для биосинтеза НАД<sup>+</sup>, регулирует ферментативную активность окислительно-восстановительных процессов, подавляет клеточную пролиферацию, принимает участие в репарации ДНК и модификации путей регуляции экспрессии генов и клеточной смерти. Утверждают также, что НА обладает антитератогенным эффектом [29]. В условиях дефицита НА может синтезироваться в тканях из триптофана. При декомпенсированном дефиците витамина РР развивается пеллагра, главными признаками которой являются дерматит, поражения желудочно-кишечного тракта (диарея) и слабоумие (деменция).

N<sup>1</sup>-метилникотинамид (МНА) является одним из главных метаболитов никотинамида, синтезируемого главным образом в печени под действием фермента никотинамид-N-метилтрансферазы (никотинамид: S-аденозилметионин метилтрансфераза; EC 2.1.1.1), который затем метаболизируется в N<sup>1</sup>-метил-2-пиридон-5-карбоксамид и N<sup>1</sup>-метил-4-пиридон-3-карбоксамид под действием клеточных оксидаз [36]. Считается, что метаболиты никотинамида могут выполнять важные физиологические функции. Установлено значительное влияние МНА на скорость синтеза ДНК и регуляцию клеточной пролиферации [28; 49]. МНА является аналогом

предшественника нуклеотидных кофакторов ряда оксидоредуктаз, способным замещать молекулы никотинамида в реакциях формирования НАД<sup>+</sup> и НАДФ *in vivo*, что ведет к избирательному подавлению окислительного фосфорилирования в митохондриях [7]. Показан защитный эффект МНА при введении цитотоксических доз никотинамида ( $1 \cdot 10^{-10}$  мМ). Считают, что данное действие может быть связано с торможением синтеза НАД<sup>+</sup> и последующим уменьшением потери внутриклеточной АТФ [29]. Модификация молекулы МНА путем замены одного из атомов водорода гидроксиметильной группой приводит к образованию соединения, обладающего также антибактериальными свойствами [12]. Показан значительный эффект МНА, связанный с его противовоспалительными свойствами, при использовании доз в 100 раз меньших, чем дозы НА с таким же эффектом. Свойства МНА, подтвержденные в клинических исследованиях при лечении дерматозов и ожогов кожи, реализуются через его взаимодействия с гликозаминогликанами на поверхности эндотелия кровеносных сосудов, уменьшающие адгезию провоспалительных клеток и препятствующие проникновению их в ткани с различными дерматологическими заболеваниями [24].

Применение никотиновой кислоты в дозе 2 г *per os* у здоровых добровольцев мужского пола вызывает через 4 сут появление в моче МНА и N-метил-2-пиридон-5-карбоксамида с периодом полураспада 12,8 и 12,6 ч, соответственно [38]. Отмечается повышение содержания МНА и его метаболитов в моче испытуемых, которые были подвергнуты холодовому воздействию (нахождение в комнате при температуре 2–6 °С) [41]. Увеличение уровня МНА, частично связанное с уменьшением преобразования данной молекулы в его метаболиты, обеспечивает защиту от токсического действия НА, который накапливается в печени при развитии цирроза [45]. Установлен повышенный уровень МНА в моче у людей с онкологическими, психическими и воспалительными заболеваниями [32]. Применение диеты, богатой оротовой кислотой, вызывает замедление роста крыс, увеличение размеров печени, уменьшение в ней концентрации НАД<sup>+</sup> и НАДФ одновременно со снижением МНА и его метаболитов [23]. Известно, что избыток или недостаток НА у крыс сопровождается нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса, проявляющегося повышением содержания МДА или увеличением антиоксидантов, таких как  $\alpha$ -токоферол и глутатион, при этом повышение уровня МНА в моче отмечается в группе с избытком НА [37]. В то же время при дефиците никотиновой кислоты (пеллагре) уровни МНА и его метаболитов по отношению к креатинину снижаются, а в период лечения – повышаются [20]. В исследованиях *in vitro* показано, что МНА стимулирует рост клеток и уменьшает спонтанную дифференцировку в эритролейкемической культуре, а также уменьшает уровень гемоглобина [34].

Учитывая выявленные противовоспалительные свойства МНА, представляется целесообразным рассмотреть возможности использования данного соединения для коррекции нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Эндотелий является ключевым звеном регуляции микроциркуляторного русла, обладает способностью воздействовать на функцию паренхиматозных элементов органов и тканей, а также влиять на течение воспалительных и других состояний, сопровождающихся развитием окислительного стресса. Усиление свободнорадикальных процессов при ишемии-реперфузии в эндотелиоцитах нарушает сбалансированную выработку вазоконстрикторов и вазодилататоров, что может приводить к развитию феномена *no-reflow* [53]. Показано, что эндотелий синусоидов печени более чувствителен к действию АФК, чем гепатоциты, предположительно вследствие недостаточной активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) при ишемии-реперфузии печени [27]. Внутривенное введение продолжительно действующей формы супероксиддисмутазы во время реперфузии значительно снижало микроциркуляторный стаз в синусоидах печени с одновременным уменьшением некротических изменений [33]. А. Wozniacka et al. [55] изучала эффект МНА, ведущий к уменьшению адгезии провоспалительных клеток на поверхности эндотелия, в лечении хронических дерматозов. Описано также противовоспалительное действие МНА при контактном дерматите, связанное с эндотелий/простаглицлин I<sub>2</sub>-зависимым механизмом [15]. Кроме того, в исследованиях *in vivo* показано, что данное соединение проявляет антитромбическую активность через циклооксигеназу-2/простаглицлин I<sub>2</sub>-зависимый механизм в артериальных сосудах, тогда как в экспериментах *in vitro* данное соединение не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и вазодилатацию сосудов [18].

Влияние МНА реализуется через эндотелий-зависимые механизмы (циклооксигеназу-2 и простаглицлин) [15, 18]. Выявлено, что МНА вызывает дозозависимое уменьшение тромбоза в артериальных сосудах, ингибирование агрегации тромбоцитов и увеличение фибринолиза одновременно с повышением в плазме уровня метаболита простаглицлина - 6-кето-ПГ F<sub>1 $\alpha$</sub>  [39]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что МНА в дозе 2 г/кг уменьшает содержание НАД<sup>+</sup> в мышечной ткани и печени, а также соотношение НАД<sup>+</sup>/НАДФ в эритроцитах, увеличивает уровень H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, продукцию АФК и развитие окислительного стресса [56].

Использование НА предотвращает ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации в аорте, генерацию пероксинитрита и развитие окислительного стресса [40]. НА снижает также перистальтику подвздошной кишки и ингибирует вызванное фенилэфрином сужение сосудов, тогда как при использовании МНА таких эффектов не наблюдается [47]. В то же время показано, что МНА оказывает мощный гастропротективный эффект при стрессовом воздействии, уменьшая окислительные повреждения и улучшая микроциркуляцию ткани [16], проявляет и нейропротективное действие при гипергомоцистеинемии [51], ишемических и гипоксических повреждениях головного мозга, регулируя активность матриксных металлопротеаз [21]. Показана связь между активностью никотинамид-N-метилтрансферазы в жировой ткани и повышением уровня гомоцистеина, который снижается после использования МНА [46]. Активность никотинамид-N-метилтрансферазы и эндогенная концентрация МНА увеличиваются по мере ухудшения эндотелиальной функции, сопровождающейся повышением активности глутатионпероксидазы [36], что оказывает защитное действие на сосуды, обеспечивая регуляторную роль в уменьшении тромбообразования и воспалительного процесса в сердечно-сосудистой системе [18]. Применение МНА на протяжении 8 недель уменьшает также развитие окислительного стресса и предотвращает ухудшение NO-зависимой вазодилатации сосудов при сахарном диабете [54].

В исследованиях *in vitro* на культуре перитонеальных макрофагов показано, что НА ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), NO, простаглицлина E<sub>2</sub> и снижает генерацию АФК, индуцированных липополисахаридом (ЛПС), в то время как МНА уменьшает активность только свободнорадикальных процессов, а его влияние на синтез других медиаторов незначительно [14]. Однако следует отметить, что действие данного соединения реализуется через его не прямые антиоксидантные механизмы [50]. По данным некоторых авторов, МНА может влиять на проявления окислительного стресса через изменение содержания ряда витаминов, в частности, D<sub>3</sub> и амидных форм B<sub>3</sub>, НА [35]. Известно, что ЛПС вызывает увеличение уровня МДА, уменьшение содержания витаминов А и Е и активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы [17], в то время как МНА может снижать образование свободных радикалов в экспериментах *in vitro* при активации перитонеальных макрофагов ЛПС [14]. Использование МНА уменьшает проявления окислительного стресса, снижая активность свободнорадикальных процессов, полностью предотвращает ухудшение эндотелий-NO-зависимой вазодилатации в аорте [54]. Длительное введение МНА в дозе 100 мг/кг предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции у крыс при сахарном диабете [13]. Применение МНА улучшает микроциркуляцию, увеличивает экспрессию циклооксигеназы-2, повышает уровень антиоксидантных факторов защиты (супероксиддисмутазы) и снижает активность свободнорадикальных процессов при стрессе [16], однако данная субстанция не является «ловушкой» свободных радикалов, её эффекты не связаны непосредственно с прямыми антиоксидантными свойствами [24].

Инъекция ЛПС приводит к активации свободнорадикальных процессов и снижению факторов антиоксидантной системы в крови и тканях, тогда как после введения МНА содержание диеновых конъюгатов и концентрация малонового диальдегида уменьшаются в аорте, сердце, легких, печени и почках [11, 58]. В крови отмечается также уменьшение активности процессов перекисного окисления липидов после применения МНА и ЛПС: концентрация диеновых конъюгатов уменьшается на 33,2% ( $p < 0,05$ ) в плазме и на 8,9% ( $p < 0,05$ ) в эритроцитах. Одновременно наблюдается повышение уровня факторов антиоксидантной защиты во всех тканях после введения МНА, что проявляется в увеличении концентрации  $\alpha$ -токоферола в аорте на 23,1% ( $p < 0,05$ ) и в сердце на 57,2% ( $p < 0,05$ ), а также в повышении активности каталазы на 45,6% ( $p < 0,05$ ) в сердце, на 104,5% ( $p < 0,05$ ) в легких, на 49,9% ( $p < 0,05$ ) в печени и на 43,1% ( $p < 0,05$ ) в почках по отношению к группе животных, получавших только ЛПС. Отмечается

увеличение содержания  $\alpha$ -токоферола в плазме на 20,9% ( $p < 0,05$ ) и снижение активности каталазы в эритроцитах на 22,9% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе кроликов, которым вводили только ЛПС [11, 58]. При исследовании концентрации гомоцистеина в плазме крови установлено, что предварительное введение МНА снижает его уровень на 44,3% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой животных, получавших только ЛПС [11].

Выявлено, что использование данного соединения улучшает микроциркуляцию через NO-зависимый механизм [43]. Введение МНА в течение 4 недель приводит к увеличению его уровня и уровня метаболитов, снижению продукции АФК и восстановлению функции эндотелия, характеризующемуся улучшением NO-зависимой вазодилатации [13]. Использование МНА перед ЛПС снижает уровень нитрат/нитритов на 45,4% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой кроликов, получавших лишь ЛПС [6, 58]. Его введение уменьшает дисбаланс L-аргинин-NO-системы и изменение физиологической роли NO и NO-производных форм гемоглобина (метгемоглобина, нитрозилгемоглобина, S-нитрозогемоглобина) при окислительном стрессе.

В наших исследованиях использование МНА уменьшало нарушения кислотно-основного состояния, улучшало показатели кислородтранспортной функции крови в сравнении с группой животных, которым вводили только ЛПС. Так, было установлено, что МНА способствует увеличению  $SO_2$  на 14,5% ( $p < 0,05$ ),  $pO_2$  на 14,0% ( $p < 0,05$ ), снижению  $pSO_{\text{реал}}$  на 7,9% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе животных, получавших только ЛПС, повышению СГК и, соответственно, отклонению кривой диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH,  $pCO_2$  и температуры влево [6; 11].

МНА улучшает микроциркуляцию, увеличивает экспрессию циклооксигеназы-2, повышает уровень антиоксидантных факторов защиты (супероксиддисмутазы) и снижает активность свободнорадикальных процессов при стрессе [16], однако данная субстанция не является «ловушкой» свободных радикалов, её эффекты не связаны непосредственно с прямыми антиоксидантными свойствами [24]. Предполагается, что действие МНА реализуется через NO-зависимый механизм [13]. Как правило, ЛПС индуцирует экспрессию индуцибельной изоформы NO-синтазы, увеличивая продукцию NO [25]. Полученные данные демонстрируют, что МНА через 12 ч после введения ЛПС уменьшает активность свободнорадикальных процессов, повышает уровень факторов антиоксидантной защиты, а также улучшает кислородсвязывающие свойства крови. Возможно, уменьшение продукции NO через ингибирование экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы оказывает модулирующее влияние на кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние.

Синдром ишемии-реперфузии печени часто встречается в клинической практике при резекциях, трансплантации органа, а также при геморрагическом шоке с последующим возмещением кровопотери [26]. Патогенетическими звеньями данного синдрома являются окислительный стресс, воспалительная реакция с иммиграцией лейкоцитов в паренхиму органа, нарушения микроциркуляции, что суммарно приводит к гибели гепатоцитов от некроза или апоптоза [31]. Поскольку воспаление является неотъемлемым компонентом постишемических расстройств, которые сопровождаются сильным окислительным стрессом, представлялось интересным исследовать эффект МНА на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса и тяжесть повреждений печени в постишемическом периоде.

В проведенных опытах у крыс, получавших МНА в дозе 100 мг/кг, при ишемии-реперфузии печени наблюдалось улучшение параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса и биохимических маркеров повреждения печени, по сравнению с животными, которые данный препарат не получали [10]. Так, повышение продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, основания Шиффа) в печени было существенно меньшим, а содержание  $\alpha$ -токоферола и ретинола в тканях органа на 120-й минуте реперфузии было выше, чем у животных, которым МНА не давали. Возможно, МНА способствовал активации синтеза простаглицлина, который, обладая значительными вазодилататорными свойствами, оказывал положительное влияние на процессы микроциркуляции в постишемическом периоде [18]. Нельзя исключить, что 1-МНА мог стимулировать выработку оксида азота в печени, что может существенно улучшить состояние органа в постишемическом периоде [8]. Известно, что механизмы транспорта кислорода могут принимать участие в регуляции прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени [5, 57]. Представлялось важным изучить возможное влияние МНА на параметры кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени.

В предпринятых опытах установлено, что в условиях введения МНА в конце реперфузии у крыс КДО сдвигается влево [9]. По-видимому, данный эффект мог быть обусловлен меньшими нарушениями кислотно-основного состояния крови у животных, получавших МНА, и как следствие снижением эффекта Бора на СГК. Нельзя исключить, что МНА, стимулируя выработку оксида азота в печени, мог существенно увеличить образование S-нитрозогемоглобина и сместить КДО влево [52]. Повышение СГК в конце постишемического периода у животных, получавших МНА, по-сравнению с крысами, не получавшими препарат, может быть одним из факторов, определяющих улучшение прооксидантно-антиоксидантного состояния при ишемии-реперфузии печени у крыс в условиях инфузии МНА [10]. Так, за счет более высокого СГК крови и уменьшения отдачи  $O_2$  в ткани в реперфузионном периоде возможно ограничение участия кислорода в свободнорадикальных процессах. Известно, что избыточная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) может быть следствием изменения соотношения доноров и акцепторов электронов в тканях, возникающего при нарушении их кислородного обеспечения [1]. Возможно, МНА в реперфузионном периоде мог оказать положительное влияние на работу митохондрий, подавляя активность восстановленных переносчиков НАДН и НАДФН и улучшая процессы утилизации кислорода [3], что в конечном счете выразилось в меньшей степени нарушений показателей кислотно-основного состояния у животных, получавших МНА.

Таким образом, МНА улучшает кислотно-основное состояние крови, повышает СГК крови в реперфузионном периоде. Действие МНА может реализовываться через NO-зависимый механизм путем воздействия на продукцию NO и окислительные повреждения в условиях ишемии-реперфузии печени, что может быть важным для нормализации кислородтранспортной функции крови, активности процессов ПОЛ, факторов антиоксидантной защиты. Целенаправленное использование МНА обуславливает уменьшение повреждающего действия окислительного стресса в организме через воздействие на кислородсвязывающие свойства крови, что в результате улучшает прооксидантно-антиоксидантный баланс. Приведение в соответствие доставки кислорода в клетки с потребностью в нем наблюдается в наших исследованиях при использовании МНА, что, по-видимому, связано с регулированием свободнорадикальных процессов путем оптимизации потока кислорода к клеткам. Повышение СГК может играть ключевую роль в обеспечении доставки  $O_2$  и возможности его утилизации в соответствии с потребностями ткани в зоне ишемии, обуславливая снижение образования продуктов ПОЛ. Сдвиг КДО влево в конце постишемического периода, а также увеличение сопряженности окислительно-восстановительных процессов в митохондриях при введении МНА могут быть основными механизмами протективного действия препарата на печень при ишемии-реперфузии.

Таким образом, анализ литературы и собственные исследования показали, что МНА является новым средством для коррекции окислительного стресса при различной патологии. Уменьшение активности процессов ПОЛ и стабилизация факторов антиоксидантной системы под влиянием данного соединения обусловлено его способностью воздействовать на механизмы транспорта и утилизации кислорода как на системном, так и на тканевом уровне. При этом системные влияния МНА реализуются преимущественно через изменение СГК крови. Примечательно, что при различных состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом, изменения СГК носят однонаправленный характер и связаны с его увеличением. Сдвиг КДО влево, по-видимому, является универсальным механизмом адаптации организма к состояниям, связанным с повышением активности свободнорадикальных процессов. На тканевом и клеточном уровнях МНА выступает в качестве местного регулятора периферического кровообращения, антиагреганта и модулятора окислительно-восстановительных процессов в митохондриях. Реализация этих эффектов опосредована как через эндотелий зависимые, так и внутриклеточные механизмы, связанные с увеличением сопряжения окисления и фосфорилирования в митохондриях. Следует отметить, что улучшение реологических свойств крови в сочетании с коррекцией ее кислородсвязывающих свойств делает МНА перспективным фармакологическим препаратом.

#### Литература:

- [1]. *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989.

- [2]. Болдырев А. А. // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7, № 4. С. 21–28.
- [3]. Бучаченко А. Л., Кузнецов Д. А., Архангельский С. Е. и др. // Доклады академии наук. 2004. Т. 396, № 6. С. 828–830.
- [4]. Зинчук В. В., Борисюк М. В. // Успехи физиологических наук. 1999. Т. 30, № 3. С. 38–48.
- [5]. Зинчук В. В., Ходосовский М. Н. // Успехи физиологических наук. 2006, № 4. С. 45–56.
- [6]. Зинчук В. В., Шульга Е. В., Дорошенко Е. М., Наумов А. В. // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения И. П. Павлова. Санкт-Петербург, 2009. С. 171.
- [7]. Кузнецов Д. А., Аляутдин Р. Н., Маркарян А. А. и др. // Биомед. химия. 2006. Т. 52, № 2. С. 146–152.
- [8]. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006. Т. 69, № 3. С. 40–42.
- [9]. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В. // Журнал ГрГМУ. 2009. № 2. С. 52–54.
- [10]. Ходосовский М. Н., Зинчук В. В., Хлопицкий С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 4. С. 11–13.
- [11]. Шульга Е. В., Зинчук В. В. // Новости медико-биологических наук. 2009. № 3. С. 17–22.
- [12]. Adamiec M., Adamus J., Ciebiada I. et al. // Pharmacol. Rep. 2006. Vol. 58, No. 2. P. 246–249.
- [13]. Bartuś M., Łomnicka M., Kostogryś R. B. et al. // Pharmacol. Rep. 2008. Vol. 60, No. 1. P. 127–138.
- [14]. Biedroń R., Ciszek M., Tokarczyk M. et al. // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2008. Vol. 56, No. 2. P. 127–134.
- [15]. Bryniarski K., Biedron R., Jakubowski A. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 578, No. 2-3. P. 332–338.
- [16]. Brzozowski T., Konturek P. C., Chlopicki S. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. Vol. 326, No. 1. P. 105–116.
- [17]. Caylak E., Aytakin M., Halifeoglu I. // Exp. Toxicol. Pathol. 2008. Vol. 60, No. 4-5. P. 289–294.
- [18]. Chlopicki S., Swies J., Mogielnicki A. et al. // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152, No. 2. P. 230–239.
- [19]. Chrissobolis S., Miller A. A., Drummond G. R. et al. // Front. Biosci. 2011. Vol. 16. P. 1733–1745.
- [20]. Creeke P. I., Dibari F., Cheung E. et al. // J. Nutr. 2007. Vol. 137, No. 9. P. 2013–2017.
- [21]. Dragun P., Makarewicz D., Wójcik L. et al. // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59, No. 3. P. 441–455.
- [22]. Drummond G. R., Selemidis S., Griendling K. K., Sobey C. G. // Nat. Rev. Drug. Discov. 2011. Vol. 10, No. 6. P. 453–471.
- [23]. Fukuwatari T., Morikawa Y., Sugimoto E., et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2002. Vol. 66, No. 6. P. 1196–1204.
- [24]. Gebicki J., Sysa-Jedrzejowska A., Adamus J. et al. // Pol. J. Pharmacol. 2003. Vol. 55, No. 1. P. 109–112.
- [25]. Gebska A., Olszanecki R. // Folia Med. Cracov. 2007. Vol. 48, No. 1-4. P. 23–33.
- [26]. Glantzounis G. K., Salacinski H. J., Yang W. et al. // Liver Transpl. 2005. Vol. 11, No. 9. P. 1031–1047.
- [27]. Hamer I., Wattiaux R., Wattiaux-De Coninck S. // Biochim. Biophys. Acta. 1995. Vol. 1269, No. 2. P. 145–152.
- [28]. Hoshino J., Kühne U., Kröger H. // Biochim. Biophys. Acta. 1982. Vol. 719, No. 3. P. 518–526.
- [29]. Hoshino J., Schlüter U., Kröger H. // Biochim Biophys Acta. 1984 Vol. 801, No. 2. P. 250–258.
- [30]. Jaeschke H. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 26, No. 1. P. 173–179.
- [31]. Jaeschke H., Lemasters J. J. // Gastroenterology. 2003. Vol. 125, No. 4. P. 1246–1257.
- [32]. Johnson G. S. // Eur. J. Biochem. 1980. Vol. 112, No. 3. P. 635–641.
- [33]. Koo A., Komatsu H., Tao G. et al. // Hepatology. 1992. Vol. 15, No. 3. P. 507–514.
- [34]. Kuykendall J. R., Cox R., Kinder D. // Toxicol. In Vitro. 2007. Vol. 21. P. 1656–1662.
- [35]. Maiese K., Hou J., Chong Z. Z., Shang Y. C. // Scientific World Journal. 2009. Vol. 2. P. 1072–1104.
- [36]. Mateuszuk L., Khomich T. I., Słomińska E. et al. // Pharmacol. Rep. 2009. Vol. 61, No. 1. P. 76–85.
- [37]. Melo S. S., Arantes M. R., Meirelles M. S. et al. // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2000. Vol. 70, No. 6. P. 321–323.
- [38]. Menon R. M., Adams M. H., González M. A. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 45, № 8. P. 448–454.
- [39]. Mogielnicki A., Kramkowski K., Hermanowicz J.M., Buczek W. // Pharmacol. Rep. 2008. Vol. 60. P. 1025–1029.
- [40]. Mujumdar V. S., Aru G. M., Tyagi S. C. // J. Cell. Biochem. 2001. Vol. 82, No. 3. P. 491–500.
- [41]. Okamoto H., Ishikawa A., Yoshitake Y. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 77, No. 2. P. 406–410.
- [42]. Orrenius S., Gogvadze V., Zhivotovsky B. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007 Vol. 47. P. 143–183.
- [43]. Pietrzak L., Mogielnicki A., Buczek W. // Clin. Exp. Dermatol. 2009. Vol. 34, No. 3. P. 380–384.
- [44]. Pryor W. A., Houk K. N., Foote C. S. et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006 Vol. 291, No. 3. P. 491–511.
- [45]. Pumpo R., Sarnelli G., Spinella A. et al. // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96, No. 4. P. 1183–1187.
- [46]. Riederer M., Erwa W., Zimmermann R. et al. // Atherosclerosis. 2009. Vol. 204, No. 2. P. 412–417.
- [47]. Ruddock, M. W., Hirst D. G. // Oncol. Res. 2007. Vol. 16, No. 12. P. 569–574.

- [48]. Sakaguchi S., Furusawa S. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006. Vol. 47, No. 2. P. 167–177.
- [49]. Seifert R., Hoshino J., Kröger H. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1984. Vol. 801, No. 2. P. 259–264.
- [50]. Sikora A., Szajerski P., Piotrowski L. et al. // *Radiation Physics. and Chemistry.* 2008. Vol. 77. P. 259–266.
- [51]. Slomka, M., Zieminska E., Lazarewicz J. // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2008. Vol. 68, No. 1. P. 1–9.
- [52]. Stepuro T. L., Zinchuk V. V. // *J. Physiol. Pharmacol.* 2006. Vol. 57, No. 1. P. 29–38.
- [53]. Uhlmann D., Uhlmann S., Spiegel H. U. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000. Vol. 36, No. 5. P. 212–214.
- [54]. Watała C., Kaźmierczak P., Dobaczewski M. et al. // *Pharmacol. Rep.* 2009. Vol. 61, No. 1. P. 86–98.
- [55]. Wozniacka A., Wieczorkowska M., Gebicki J. et al. // *Clin. Exp. Dermatol.* 2005. Vol. 30, No. 6. P. 632–635.
- [56]. Zhou S. S., Li D., Sun W.P. et al. // *World. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No. 45. P. 5674–5684.
- [57]. Zinchuk V. V., Khodosovsky M. N., Maslakov D. A. // *Physiol. Res.* 2003. Vol. 52, No. 5. P. 533–544.
- [58]. Zinchuk V. V., Shulha K. V. // *Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human health: Conference book of 6-th National Scientific Practical Conference with international Participation.* Smolensk: Smolenskoblgaz, 2009. P. 85–86.

Поступила в редакцию: 31. 01. 2012 г.

M. N. KHODOSOVSKY, K. V. SHULHA, V. V. ZINCHUK

## N<sup>1</sup>-METHYLNICOTINAMIDE APPLICATION FOR OXIDATIVE STRESS REDACTION

Grodno State Medical University

### Summary

The literature and our data about N<sup>1</sup>-methylnicotinamide effects in different states, accompanied by the development of oxidative stress are analyzed. N<sup>1</sup>-methylnicotinamide is effective agent for free-radical processes correction in many pathological conditions, including endotoxemia, hepatic ischemia-reperfusion syndrome. The systemic and cellular mechanisms of antioxidative action of this substance through a modulating effect on the blood oxygen-binding properties and L-arginine-NO system are discussed.

**Key words:** N<sup>1</sup>-methylnicotinamide, blood, free radical processes, antioxidant system, lipopolysaccharide, ischemia-reperfusion syndrome.