

## Нестероидные противовоспалительные средства: возможные механизмы антиоксидантного действия

Н. В. Литвинова, Т. Н. Курапова

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины  
Ул. Эжена Потье, 14, Киев, 03057, Украина  
E-mail: ganvi@yandex.ru

---

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяют в медицине благодаря наличию противовоспалительных, антипиретических и анальгезирующих свойств. Ингибирование полиферментного комплекса простагландин-синтазы является основным механизмом, определяющим противовоспалительный и, в некоторой степени, антиоксидантный эффекты НПВС. Обсуждаются и другие возможные механизмы антиоксидантного действия НПВС, а именно: способность повышать активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-S-трансфераза; влиять на транспортные свойства сывороточного альбумина; стабилизировать структуру биомембран; предотвращать диффузию кислорода, катализаторов и активаторов перекисного окисления липидов в гидрофобные участки мембран. Считается, что механизмы реализации антиоксидантного действия НПВС являются индивидуальными для каждого вещества и зависят, в основном, от его химического строения.*

---

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — исторически наиболее известная (старая) группа лекарственных веществ, препараты которой в настоящее время весьма многочисленны и широко применяются в медицине. Все они, как правило, обладают сходным спектром фармакологического действия, а различия между ними, по мнению ряда авторов, носят количественный характер [1—8]. Постоянно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые высокоэффективные препараты этой группы, характеризующиеся низкой ulcerогенной активностью [9].

Среди механизмов, участвующих в реализации противовоспалительных эффектов НПВС, прежде всего, следует отметить воздействие на активность медиаторов и модуляторов воспалительного процесса, а именно: ингибирование высвобождения гистамина и серотонина, а также блокада тканевых реакций на эти биогенные амины [5, 10—14]; торможение кининогенеза, то есть процессов образования продуктов активации калликреин-кининовой системы ограниченного протеолиза — кининов, а также антагонизм к их биологическим эффектам

[15—18]; стабилизация мембран лизосом, препятствующая высвобождению лизосомных ферментов [3, 5, 14, 19]; блокирование взаимодействия лейкоцитов с эндотелием, в частности, предотвращение выделения клетками белка L-селектина и, как следствие, невозможность адгезии нейтрофилов на эндотелии [2, 3]; ингибирование мультиферментного комплекса эндопероксид—простагландин синтаза (PGH), или циклооксигеназа жирных кислот (ЦОГ) [20—24].

На сегодняшний день воздействие на активность мультиферментного комплекса эндопероксид—простагландин синтазы (PGH синтазы, КФ 1.14.99.1) рассматривают в качестве одного из ключевых механизмов фармакологического действия НПВС. Ингибирование этого многоферментного комплекса, т. е. влияние на метаболизм медиаторов воспаления — простагландинов, тромбоксанов, простаглицлина — является определяющим в механизме противовоспалительного действия, а также обуславливает анальгезирующие и жаропонижающие свойства НПВС, их способность влиять на гемокоагуляцию, оказывать ulcerогенное действие [5, 10, 12, 20, 25].

Как известно, первым этапом биосинтеза медиаторов воспалительного процесса (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, простаглицлинов) является высвобождение под действием ацил-гидролазы А2 или С (КФ 3.1.1.4.) свободных жирных кислот из содержащихся в биомембранах фосфолипидов, триглицеридов и эфиров холестерина [10, 12, 21, 23]. На втором этапе происходит окисление арахидоновой кислоты до простагландинов (С 20:4). Для протекания этой реакции необходимы не только молекула ненасыщенной жирной кислоты (НЖК), но и две молекулы кислорода и молекулы слабого восстановителя — донора электронов. В процессе протекания реакции PGH синтазы инактивируются, поэтому даже в условиях, когда еще имеются большие избытки всех субстратов, скорость процесса снижается практически до нуля [20]. Окисление арахидоната мультиферментным комплексом приводит к образованию радикальных промежуточных продуктов — гидро- и эндопероксидных радикалов.

Таким образом, пероксидазная реакция трансформации НЖК PGH синтазой сопровождается увеличением пула свободных радикалов, что при прооксидантных состояниях клетки может служить дополнительным фактором индукции (инициации) перекисного окисления липидов (ПОЛ) [20, 26—28].

В настоящее время существуют экспериментальные подтверждения участия PGH синтазы в метаболической активации ксенобиотиков, промутагенов и проонкогенов в токсические продукты. В связи с этим некоторые авторы рассматривают PGH синтазу как альтернативный цитохрому P-450 и P-450-зависимым монооксигеназам путь биотрансформации чужеродных для организма соединений (ксенобиотиков).

Так, наряду с арахидоновой кислотой могут соокисляться, т. е. участвовать в PGH синтазной пероксидазной реакции в качестве доноров электронов, полициклические ароматические соединения, способные превращаться в эпоксидные производные, в частности, в производные бензопирена [27]. Возможно также образование мутагенов из ароматических аминов, например бензидина, 2-нафтиламина, 2,5-диаминоанизола и др. [2, 29].

На сегодня известны две изоформы простагландин-Н синтазы (ЦОГ) жирных кислот (PGH синтазы) — это простагландин-Н синтаза-1 (PGHS<sub>1</sub>, ЦОГ-1) и простагландин-Н синтаза-2 (PGHS<sub>2</sub>, ЦОГ-2). Эти изоформы существенно отличаются

друг от друга, в первую очередь, индивидуальными факторами регуляции и экспрессии. Так, PGHS<sub>1</sub> изоформа (ЦОГ-1) присутствует в большинстве тканей организма, регламентируя нормальные физиологические процессы; стимуляция (модификация) активности этого фермента осуществляется гормонами. Эта изоформа PGH синтазы локализована, главным образом, в цитоплазме и/или связана с эндоплазматическим ретикуломом. Изоформа PGHS<sub>2</sub> не обнаруживается в тканях при отсутствии патологии, т. е. в интактном состоянии, но при наличии воспалительного процесса ее содержание в тканях быстро возрастает, а экспрессия зависит от активации фактора транскрипции (NF-κB) и подавляется глюкокортикоидами. Полагают, что индукция ЦОГ-2 (а, возможно, и ЦОГ-1) является компонентом координированного ответа организма на инфекцию и тканевое повреждение [2, 30, 31].

Для различных НПВС характер и интенсивность ингибирования вышеуказанных изоформ PGH синтазы неоднозначны: одни ингибируют в большей степени изоформу PGHS<sub>1</sub>, другие — изоформу PGHS<sub>2</sub>, но есть препараты класса НПВС, в частности, ацетилсалициловая кислота (АСК), способные эффективно ингибировать обе изоформы фермента [31]. Ингибирование PGH синтазы препаратами класса НПВС является, по мнению ряда авторов, основным механизмом, лежащим в основе проявляемого ими антиоксидантного эффекта.

Другими словами, предполагается, что антиоксидантные свойства НПВС проявляются только опосредованно, благодаря их способности предупреждать протекание свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов, а именно — блокировать образование эндоперексидей, пероксидов, альдегидов, которые, как и конечные продукты функционирования каскада арахидоновой кислоты, являются полноправными медиаторами воспаления [20, 32—36].

Однако данные доступной нам литературы содержат достаточное количество материала, подтверждающего наличие у ряда препаратов класса НПВС собственно антиокислительной и антирадикальной активности [36—39]. Так, в тесте со стабильным радикалом дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ) показана антирадикальная активность салициловой кислоты, АСК, мефенамина натрия, ибупрофена (бруфена), ортофена (вольтарена), индометацина (метиндола), бутадиона (алиндора), амизона [40—42], парацетамола (панадола) и 5-аминосалицилатов [43].

Антирадикальные свойства индометацина (метиндола) выявлены не только в тесте с ДФПГ, но и при изучении его реакционной способности по отношению к активным формам кислорода [44]. Индометацин способен активно влиять на тканевые окислительные процессы, ингибируя гипоксическое действие катехоламинов, образующихся при развитии воспалительных процессов [45]. При этом введение индометацина *in vitro* в модельную систему изолированных мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов крыс приводит к возрастанию интенсивности биохемилюминесценции, а также к увеличению содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [36, 46]. Известно, что при гипоксии (независимо от ее этиологии) происходит значительное снижение активности систем антиоксидантной защиты и нерегулируемая активация ПОЛ. Профилактическое применение индометацина в условиях острой циркуляторно-гемической гипоксии достоверно уменьшает содержание первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) в крови и гомогенатах печени, снижает скорость накопления малонового диальдегида в гомогенатах тканей сердца, печени, легких и головного мозга, а также повышает в крови активность супероксиддисмутазы и пероксидазы — ферментов антиоксидантной защиты [45].

АСК — наиболее известный препарат класса НПВС — проявляет антирадикальную активность в тесте со стабильным радикалом ДФПГ, снижает *in vitro* интенсивность реакции биохемилюминесценции в изолированных мембранах эндоплазматического ретикула клеток печени крыс и в модельной системе липопротеинов желтка куриного яйца, ингибирует *in vivo* реакции ферментативного ПОЛ в тромбоцитах крови человека [7, 36, 38, 41].

Согласно результатам экспериментальных исследований, профилактическое применение АСК, парацетамола и ибупрофена, способных ингибировать реакции свободнорадикального окисления и предотвращать перекисную деградацию белков хрусталика, значительно замедляет процессы формирования офтальмологической патологии — катаракты [47—49]. По мнению других авторов, протекторное действие этих НПВС в отношении белков хрусталика обусловлено, главным образом, их белок-стабилизирующими (антиденатурирующими), а не антиоксидантными свойствами [50, 51]. На наш взгляд, связывание НПВС с определенными функциональными группами белков препятствует взаимодействию с этими белками ионов желе-

за ( $Fe^{2+}$ ) и, значит, снижает количество центров радикалообразования, ингибируя тем самым активацию процессов ПОЛ [52—54]. Следовательно, сродство к мембранным белковым молекулам, обусловленное индивидуальными физико-химическими свойствами НПВС, может являться одним из механизмов реализации их антиоксидантного эффекта.

Для выяснения молекулярных механизмов антиоксидантного действия АСК, а именно — для определения реакционной способности по отношению к высокореактивным гидроксильному радикалу ( $^*OH$ ), супероксидному радикал аниону ( $O_2^-$ ) и перекиси водорода  $H_2O_2$  применен метод электронного парамагнитного резонанса [55]. В результате установлено, что АСК служит эффективной ловушкой гидроксильных радикалов  $^*OH$ , которые являются наиболее активными радикальными формами и могут образовываться из супероксидного анионрадикала и перекиси водорода в реакциях, катализируемых ионами металлов переменной валентности (реакция Хабера-Вейсса:  $O_2^- + H_2O_2 \rightarrow ^*OH + ^-OH + O_2$ ) [56].

Рассчитанная по результатам исследований константа скорости взаимодействия АСК с гидроксильными радикалами оказалась несколько большей, чем константы взаимодействия с  $^*OH$  таких хорошо известных антиоксидантов, как аскорбиновая кислота, глутатион, цистеин, и составила  $k = 3,6 \cdot 10^{10} \text{ л} \cdot \text{М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ . Тем не менее, способность быть активной ловушкой для предшественников  $^*OH$ , т. е. эффективно взаимодействовать с  $O_2^-$  и  $H_2O_2$ , у АСК выявлена не была [55].

Согласно данным литературы, некоторые представители класса НПВС, такие как протизиновая кислота, метиозиновая кислота, индометацин, ибупрофен, бутадиион, ингибируют ферментативное образование супероксид-аниона в активированных фагоцитах и нейтрофилах [57, 58].

Салициловая кислота, бутадиион, флюфенамовая кислота, мефенаминовая кислота, индометацин, АСК, амидопирин способны в различной степени стабилизировать мембраны эритроцитов, предотвращая их гемолиз [57]. В то же время, согласно [59], ортофен, индометацин и парацетамол в реальных и более высоких концентрациях, а дипирон в высокой концентрации ингибируют  $H_2O_2$ -индуцированное ПОЛ в мембранах эритроцитов. Однако напроксен и кеторолак в реальных и более высоких концентрациях, а ортофен и тиопрофеновая кислота в высоких концентрациях не ока-

зывают на мембраны эритроцитов стабилизирующего действия и усиливают гемолиз [59]. В этих же исследованиях выявлена способность салицилата натрия, теноксикама и дипирона повышать активность каталазы эритроцитов. Но при этом кеторолак, напроксен, пироксикам и тиапрофеновая кислота в терапевтических концентрациях значительно снижают активность эритроцитарной селен-зависимой глутатион-пероксидазы. Авторы полагают, что НПВС и антипиретики, в частности парацетамол, оказывают неоднозначное дозозависимое влияние на окислительно-антиоксидантные процессы в эритроцитах человека.

Существует ряд подтверждений того, что применение при острых воспалительных процессах препаратов класса НПВС оказывает стабилизирующее действие на структурно-динамические параметры биомембран, ингибируя при этом не только процессы липоперекисления, но и фосфолипазный гидролиз, обусловленный активацией фосфолипазы  $A_2$  [37, 45].

Парацетамол, ортофен, индометацин, амизон и АСК (в их реальных концентрациях) снижают содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в образованиях головного мозга крыс [60].

Наличие выраженной антиокислительной активности у ортофена (вольтарена) подтверждается также исследованиями, проведенными на модели ишемии-реперфузии печени, и его способностью ингибировать процессы образования супероксид-анионов в активированных фагоцитах [61, 62].

Применение ортофена и амизона в условиях экспериментального артрита корректирует свойства поверхности мембран и белково-липидные взаимодействия в гидрофобных зонах мембран мононуклеарных клеток крови крыс [40, 63, 64]. Амидопирин, салицилат натрия и бутадиион в условиях активации ПОЛ, обусловленной острой интоксикацией тетрахлорметаном, не только ингибируют образование в клетках печени свободных радикалов, но и проявляют мембраностабилизирующие свойства [57]. При интоксикации животных тетрахлорметаном ( $LD_{50}$ ) наблюдается выраженная перекисная модификация мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов (изменяются свойства поверхности, снижается интенсивность собственной белковой флуоресценции и т. д.) и ядерного хроматина — терапевтическое применение АСК приводит к их частичной нормализации [65]. В условиях кремний-индуцированного липоперекисления, со-

провождающегося повреждением структуры ДНК хроматина (однонитчатые разрывы), АСК демонстрирует выраженные антиокислительные свойства — ингибирует реакции ПОЛ и тормозит индуцированную кремнием активацию NF- $\kappa$ B, т. е. оказывает геномозащитное действие [55].

Антиокислительными, мембраностабилизирующими и геномозащитными свойствами в условиях активации липоперекисления, обусловленной интоксикацией тетрахлорметаном, обладает и препарат амизон, проявляющий не только противовоспалительную, анальгезирующую, антипиретическую, но и иммунокорректирующую активность [42, 60, 63, 66—68, 70].

Так, применение амизона (8,6 мг/кг, 1/40  $LD_{50}$ ) нормализует параметры  $H_2O_2$ -индуцированной биохимиллюминесценции, а также активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови отравленных тетрахлорметаном крыс [66, 71]. Антиоксидантное и гепатопротекторное действие этого препарата подтверждено клиническими исследованиями: амизон оказывал выраженное позитивное влияние на клиническое течение хронического токсического гепатита, а также эффективно корректировал показатели ПОЛ и системы антиоксидантной защиты [70]. Однако при его применении в дозах 34,5 мг/кг и выше может наблюдаться прооксидантный эффект [60].

Видимо, антиоксидантные свойства препаратов класса НПВС определяются не только средством к мультиферментному комплексу PGH синтазы и способностью ингибировать синтез продуктов каскада арахидоновой кислоты, но и реализуются посредством нескольких биохимических механизмов. Так, в частности, препараты класса НПВС способны увеличивать активность таких антиокислительных ферментов, как супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-S-трансфераза [60, 72, 73]; оказывают влияние на транспортные свойства белков-переносчиков сыворотки крови — вытесняют эндогенные стероиды с мест их связывания на молекулах белков сыворотки и тем самым существенно повышают в крови уровень свободных стероидов и тироксина, являющихся мощными антиоксидантами [74—76]; взаимодействуют с белковыми мембранными молекулами, предотвращая этим их перекисную дегградацию, а также диффузию кислорода, катализаторов и активаторов ПОЛ в гидрофобные участки мембран, содержащие субстраты липоперекисления, т. е. стабилизируют

структуру биомембран [40, 52, 53, 57, 59, 64, 67, 69, 72]; активируют репаративные процессы в ядерном хроматине, а в условиях химической интоксикации, сопровождающейся активацией ПОЛ, проявляют геномозащитные свойства [55, 57, 68, 77]; обладают антирадикальной и антиокислительной активностью [7, 38, 40, 41, 57, 78—82].

Таким образом, можно полагать, что механизмы реализации антиоксидантного действия для каждого из представителей класса НПВС весьма индивидуальны и определяются, в первую очередь, их химической структурой.

Несмотря на достаточное количество данных литературы, отражающих окислительно-антиоксидантные свойства некоторых препаратов класса НПВС, возможные молекулярные механизмы их антиоксидантного эффекта еще не достаточно хорошо изучены. На наш взгляд, направленные комплексные исследования механизмов антиоксидантного действия НПВС открыли бы новые перспективы применения в клинической практике уже известных, а также могли бы являться основой для разработки новых препаратов этого класса.

*N. V. Litvinova, T. N. Kurapova*

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs: possible mechanisms of antioxidant action

Summary

*The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in medicine for their anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties. The inhibition of prostaglandine synthase is the main mechanism responsible for the anti-inflammatory action of NSAIDs and to some extent — for their antioxidant properties. Some other probable mechanisms of antioxidant action of NSAIDs have been discussed in this article, namely: antiradical activity of the compounds; their capability to increase the activity of anti-oxidants enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSP), glutathione-S-transferase (GST); influence on transport properties of blood serum albumin; ability to stabilize the structure of biomembranes; to prevent diffusion of oxygen, catalysts and activators of lipids peroxidation into hydrophobic sites of the membranes. Mechanisms of realization of antioxidant action of NSAIDs are considered to be individual for each compound and mainly dependent on the chemical structure.*

*H. V. Litvinova, T. M. Kurapova*

Нестероїдні протизапальні препарати: можливі механізми антиоксидантної дії

Резюме

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовують у медицині завдяки наявності у них протизапальних, антипіретичних та анальгезуючих властивостей. Пригнічення поліферментного комплексу простагландин синтази є основним механізмом, що визначає протизапальний та, певною мірою, антиоксидантний ефекти НПЗП. Обговорюються і*

*деякі інші можливі механізми антиоксидантної дії НПЗП, а саме: здатність підвищувати активність антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіон-пероксидаза, глутатіон-S-трансфераза; впливати на транспортні властивості сироваткового альбуміну; стабілізувати структуру біомембран; запобігати дифузії кисню, каталізаторів та активаторів перекисного окислення ліпідів у гідрофобні ділянки мембран. Вважають, що механізми реалізації антиоксидантної дії НПЗП є індивідуальними для кожної речовини та залежать, головним чином, від її хімічної будови.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильев Ю. Н., Назаров Г. Ф. Воспаление и противовоспалительные средства.—М.: Медицина, 1980.—39 с.
2. Дядик О. І., Ларина Т. Ф., Галасва Я. Ю. Нестероїдні протизапальні препарати. Проблеми терапії // Ліки.—1998.—№ 3.—С. 26—30.
3. Клебанов Б. М. Фармакологическая регуляция воспаления: современные проблемы и перспективы развития // Эксперим. и клин. фармакология.—1992.—55, № 4.—С. 4—8.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства.—Харьков: Торсинг, 1998.—Т. 2.—592 с.
5. Сисидин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С. Лекарственная терапия воспалительного процесса (экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов).—М.: Медицина, 1988.—240 с.
6. Тринус Ф. П., Бухтиярова Т. А. К фармакологии ненаркотических анальгетиков // Фармакология и токсикология.—1991.—54, № 6.—С. 57—60.
7. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М., Ганджа И. М., Сейфулла Р. Д. Фармакологическая регуляция воспаления.—Киев: Здоров'я, 1987.—144 с.
8. Cronin M. E., Wortmann R. L. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Common chemical and clinical characteristics // Int. J. Dermatol.—1984.—23, N 6.—P. 411—413.
9. Насонов Е. Л., Лебедева О. В. Нестероидные противовоспалительные препараты: механизм действия и клиническое применение в ревматологии // Провизор.—1998.—№ 3.—С. 43—44.
10. Губський Ю. І. Біологічна хімія.—Київ, Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.—508 с.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.—М.: АстраФармСервис, 1997.—1504 с.
12. Строев Е. А. Биологическая химия.—М.: Высшая школа, 1986.—479 с.
13. Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М. Нестероидные противовоспалительные средства.—Киев: Здоров'я, 1975.—239 с.
14. Brooks P. M., Day R. O. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs — differences and similarities // New Engl. J. Med.—1991.—324.—P. 1716—1725.
15. Веремеенко К. Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы в медицине // Биохимия животных и человека (Химия и биохимия ферментов).—1981.—№ 5.—С. 28—40.
16. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии.—Киев: Здоров'я, 1988.—198 с.
17. Погорелая Н. Ф. Исследование прекалликреин-каллекреиновой системы плазмы крови: Дис. ... канд. биол. наук.—Киев, 1984.—167 с.
18. Юдаев Н. А., Панков Ю. А., Бабичев В. Н. Биологически активные фрагменты белковых гормонов // Вопр. мед. химии.—1984.—30, № 30.—С. 8—15.

19. Ланкин В. З. Ферментативная регуляция метаболизма липопероксидной и структурно-функциональной перестройки биомембран в норме и при патологических состояниях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.—М., 1985.—49 с.
20. Варфаломеев С. Д., Мевх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы.—М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985.—308 с.
21. Простагландины / Под ред. И. С. Ажгихина.—М.: Медицина, 1978.—416 с.
22. Morita I., Murota S. Prostaglandin synthetase system in rat liver // Eur. J. Biochem.—1978.—2.—P. 169—184.
23. Ogino N., Ohki S., Yamamoto S., Hayaishi O. Prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. Inactivation and activation by heme and other metal-porphyrins // J. Biol. Chem.—1978.—253.—P. 5061—5068.
24. Prostaglandins: biology and chemistry of prostaglandin's and related eicosanoids / Ed P. V. Curtis—Edinburg etc., 1988.—698 p.
25. Романцев Е. Ф., Жуланова З. И., Прянишникова Е. Н., Никандрова Т. И., Агаева В. С. Простагландины и интерфазная гибель клеток // Радиобиология.—1986.—№ 5.—С. 579—590.
26. Метелица Д. И. Активация кислорода ферментными системами.—М.: Наука, 1982.—256 с.
27. Marnett L. J., Reed G. A. Peroxidative oxidation of benzo(a) pyrene and prostaglandin biosynthesis // Biochemistry.—1978.—18, N 14.—P. 2923—2929.
28. Mead J. F. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandin's // Free radical in molecular biology, aging and disease.—New York, 1984.—P. 53—66.
29. Basha A., Brooks Dee W., Stewart A. O., Bell R. L., Carter G. W. Second generation leukotriene biosynthesis inhibitors // 19th Int. Symp. Chem. Natur. Prod. (Karachi 16—20 Jan., 1994) // Pure and Appl. Chem.—1994.—66, N 10—11.—P. 2197—2200.
30. Degen G. H. Prostaglandin-H-synthase containing cell lines as tools for studying metabolism and toxicity of xenobiotics // Toxicology.—1993.—82, N 1—3.—P. 243—256.
31. Hsi Linda C., Haganson C. W., Babcock G. T., Smith W. L. Characterization of tyrosyl radical in prostaglandin endoperoxide synthase-2 // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1994.—202, N 3.—P. 1592—1598.
32. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю. А. Зозули.—Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997.—340 с.
33. Кухарь В. П., Луйк А. И., Могилевич С. Е. Химия биорегуляторных процессов.—Киев: Наук. думка, 1991.—368 с.
34. Паноян А. Г., Григорян Г. Х., Аракелян О. Н., Мхитарян Л. С. Простагландины крови животных после острого облучения // Мед. радиология.—1992.—№ 3—4.—С. 48—51.
35. Спасов А. А., Островский О. В., Ивахненко И. В., Косолапов В. А., Анисимова В. А. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов // Эксперим. и клин. фармакология.—1999.—62, № 1.—С. 38—40.
36. Weidemann M. J., Peskar B. A., Wrogemann K. Prostaglandin and tromboxane synthesis in a pure macrophage population and inhibition, by E-type prostaglandins of chemiluminescence // FEBS Lett.—1978.—89, N 1.—P. 136—140.
37. Владимиров Ю. А., Шерстнев М. П., Азимбаев Т. К. Оценка антиоксидантной и антирадикальной активностей веществ и биологических объектов с помощью железиницированной хемилюминесценции // Биофизика.—1992.—37, № 6.—С. 1041—1047.
38. Ковалевский Е. И., Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В., Гусеева М. Р., Комаров О. С. Антиоксидантная активность фармацевтических препаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз // Вестн. офтальмологии.—1987.—103, № 4.—С. 48—51.
39. Сидорик Е. П., Баглей Е. А., Данко М. И. Биохемилюминесценция при опухолевом процессе.—Киев: Наук. думка, 1989.—220 с.
40. Губский Ю. И., Тринус Ф. П., Бухтиарова Т. А., Горюшко А. Г., Даниленко В. Ф., Саченко Л. Г. Структурная модификация мембран мононуклеарных клеток крови крыс в условиях экспериментального артрита и фармакотерапии нестероидными противовоспалительными средствами // Журн. АМН України.—1999.—5, № 1.—С. 110—120.
41. Губський Ю. І., Горюшко Г. Г., Курапова Т. М., Вістунова І. Є., Даниленко В. П. Антиокислювальна та антирадикальна активність амізону, ацетилсаліцилової кислоти та ортофену // Ліки.—1999.—№ 3—4.—С. 55—59.
42. Карпова О. И. Амизон — новый отечественный ненаркотический анальгетик // Пробл. медицины.—1998.—№ 3.—С. 38—39.
43. Dinis T. C., Maderia V. M., Almedia L. M. Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and peroxyl radical scavengers // Arch. Biochem. and Biophys.—1994.—315, N 1.—P. 161—169.
44. Prasad K., Laxdal V. A. Hydroxyl radical — scavenging property of indomethacin // Mol. and Cell. Biochem.—1994.—136, N 2.—P. 139—144.
45. Кукоба Т. В., Середенко М. М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при циркуляторно-гемічній гіпоксії та його корекція індометацином // Ліки.—1998.—№ 3.—С. 39—42.
46. Pennington S. V., Smith C. P. Indomethacin and stimulation of lipid peroxidation and chemiluminescence in rat liver microsomes // Lipids.—1978.—13, N 10.—P. 636—643.
47. Harding J. J., Egerton M., Harding R. Protection against cataract by aspirin, paracetamol and ibuprofen // Acta Ophthalmol.—1989.—42.—P. 518—524.
48. Prescott L. F. Paracetamol: past, present and future // Amer. J. Ther.—2000.—7.—P. 143—147.
49. Shaydehi A. Z., Harding J. J. Investigation of ibuprofen and paracetamol binding to lens proteins to explore their protective role against cataract // Biochem. Pharmacol.—1991.—42.—P. 2077—2084.
50. Saso L., Silvestrini B. Antidenaturant drugs for cataract and other condensation diseases // Med. Hypotheses.—2001.—56, N 1.—P. 114—120.
51. Saso L., Valentini G., Casini M. L., Grippa E., Gatto M. T., Leone M. G., Silvestrini B. Inhibition of heat-induced denaturation of albumin by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): pharmacological implications // Arch. Pharmacol. Res.—2001.—24, N 2.—P. 150—158.
52. Губський Ю. І., Горюшко А. Г., Литвинова Н. В., Примак Р. Г., Курская Н. М., Шнурко Э. В., Саченко Л. Г. Влияние природы взаимодействия антиоксидантов с мембранами эндоплазматического ретикулаума печени крыс на их антиокислительную активность и структурно-динамические характеристики // Укр. биохим. журн.—1999.—71, № 4.—С. 29—33.
53. Губський Ю. І., Горюшко А. Г., Шнурко Э. В., Саченко Л. Г. Взаємодія антиоксидантів різкої хімі-

- ческой структуры с фосфолипидным бислоем // Укр. биохим. журн.—1994.—66, № 2.—С. 61—66.
54. Губський Ю. Й., Литвинова Н. В., Шнурко Э. В. Антиокислительная и антирадикальная активность антиоксидантов различных классов // Укр. биохим. журн.—1994.—66, № 4.—С. 114—117.
  55. Shi X., Ding M., Dong Z., Chen F., Ye J., Wang S., Leonard S. S., Castranova V., Vallyathan V. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappaB activation, and TNF-alpha production // Mol. and Cell. Biochem.—1999.—199, N 1—2.—P. 93—102.
  56. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease // Mol. and Cell. Biochem.—1984.—219, N 1.—P. 1—14.
  57. Насыров Х. М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств // Фармакология и токсикология.—1987.—№ 6.—С. 113—116.
  58. Simchowitz L., Mehta J., Spilberg I. Chemotactic factor-induced generation of superoxid radicals by human neutrophils: effect of metabolic inhibitors and antiinflammatory drugs // Arthritis and Reum.—1979.—22, N 7.—P. 755—763.
  59. Orhan H., Sahin G. In vitro effects of NSAIDs and paracetamol on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes // Exp. Toxicol. and Pathol.—2001.—53, N 2—3.—P. 133—140.
  60. Подплетня О. А. Вплив ненаркотичних анальгетиків на деякі показники перекисного окислення ліпідів у структурах головного мозку щурів // Одеський мед. журн.—1999.—51, № 1.—С. 13—15.
  61. Konukoglu D., Tasci I., Cetinkale O. Effects of cycloporin A and ibuprofen on liver ischemia-reperfusion injury in the rat // Clin. et Chim. Acta.—1998.—275, N 1.—P. 1—8.
  62. Takayma F., Egashira T., Yamanaka Y. Effect of diclofenak, a non-steroidal anti-inflammatory drug, on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver // Jap. J. Pharmacol.—1994.—64, N 2.—P. 71—78.
  63. Бухтіарова Т. А. Амізон — новий неопіоїдний анальгетик з протизапальними, жарознижжучими та інтерферогенними властивостями // Ліки.—1997.—№ 3.—С. 69—71.
  64. Тринус Ф. П., Горюшко Г. Г., Бухтіарова Т. А., Волошенюк Т. Г. Вплив нестероїдних протизапальних засобів на структурно-функціональну організацію мембран мононуклеарних клітин периферичної крові при ад'ювантному артриті // Тези доп. I з'їзду фармакологів України (Полтава, 27—29 вересня 1995 р.).—Київ, 1995.—С. 168—169.
  65. Губський Ю. Й., Горюшко Г. Г., Примаєк Р. Г., Литвинова Н. В., Курська Н. М., Вістунова І. Е., Курапова Т. М., Саченко Л. Г. Вивчення структурно-функціонального стану мембран ендоплазматичного ретикулума печінки щурів за умов отруєння тетрахлорметаном та фармакологічної корекції ацетилсаліциловою кислотою // Мед. хімія.—2000.—2, № 1.—С. 12—16.
  66. Губський Ю. Й., Горюшко А. Г., Левицький Е. Л., Курапова Т. Н., Марченко А. Н., Даниленко В. Ф., Овруцький В. В., Пасечник М. Ф. Антиокислительное действие производных пиридинкарбоновых кислот на сыворотку крови крыс в условиях интоксикации тетрахлорметаном // Соврем. пробл. токсикологии.—2001.—№ 2.—С. 17—20.
  67. Губський Ю. Й., Левицький Е. Л., Горюшко Г. Г., Марченко О. М., Даниленко В. П., Овруцький В. М., Курапова Т. М., Величко А. М., Бабенко Л. П. Взаємодія нових похідних пиридинкарбоновых кислот з ізольованими фракціями ядерного хроматину клітин печінки інтактних та отруєних тетрахлорметаном щурів // Соврем. пробл. токсикологии.—2002.—№ 2.—С. 26—32.
  68. Губський Ю. Й., Горюшко Г. Г., Вістунова І. Е., Марченко О. М., Левицький Е. Л. Вплив амізону на структурну модифікацію ядерного хроматину печінки щурів, інтоксикованих тетрахлорметаном // Укр. біохім. журн.—1999.—71, № 6.—С. 43—46.
  69. Курапова Т. М. Амізон — інгібітор реакцій перекисного окислення у фракції мікрсом печінки щурів // Одесь. мед. журн.—1990.—53, № 3.—С. 13—16.
  70. Фролов В. М., Терешин В. О., Бухтіарова Т. А., Даниленко В. П., Клокол Д. Є., Хоменко В. С. Ефективність нового українського препарату «Амізон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту // Ліки.—2000.—№ 5.—С. 3—6.
  71. Курапова Т. Н., Гудзенко А. В. Влияние «Амизона» и вещества ПВ-4 на активность ферментов сыворотки крови крыс при интоксикации тетрахлорметаном // IV Укр. конф. молодых ученых, посвящена пам'яті академіка Володимира Веніаміновича Фролькіса (Київ, 28 січня 2002).—Київ, 2002.—С. 132—133.
  72. Ланкин В. З., Рогинский В. А., Тихазе А. К., Барсукова Т. К., Иванова М. В., Самуилов Я. Л., Кухарчук В. В. Антирадикальные и антиокислительные свойства пробукола и его структурных аналогов при окислении ненасыщенных фосфолипидов природных и искусственных мембран // Докл. РАН.—1996.—351, № 4.—С. 554—557.
  73. Cai Y., Appelkvist E. L., De Pierre J. M. Hepatic oxidative stress and related defenses during treatment of mice with acetylsalicylic acid and other peroxisome proliferators // J. Biochem. and Toxicol.—1995.—10, N 2.—P. 87—94.
  74. Луїк А. Й., Лукьянчук В. Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов.—М.: Медицина, 1984.—224 с.
  75. Чекман И. С. Биохимическая фармакология.—Киев: Здоров'я, 1991.—200 с.
  76. Fehske K., Muller W., Wollert U. The location of drug binding sites in human serum albumin // J. Biochem. and Pharmacol.—1987.—30, N 7.—P. 687—692.
  77. Левицький Е. Л., Горюшко Г. Г., Примаєк Р. Г., Марченко О. М., Вістунова І. Е. Механізм геномозахисної дії аспірину за умов отруєння щурів тетрахлорметаном // Ліки.—1998.—№ 3.—С. 53—57.
  78. Костюк В. А., Потанович А. Й., Сорока Н. Ф. Антиокислительная активность противартритных препаратов // Вопр. мед. химии.—1990.—36, № 3.—С. 37—39.
  79. Моругова Т. В., Лазарева Д. Н. Влияние лекарственных средств на свободно-радикальное окисление // Эксперим. и клин. фармакология.—2000.—63, № 1.—С. 71—75.
  80. Tsujimoto Y., Saitoh K., Kashima M., Shiozawa A., Kozuka M., Hashizume H., Kimura K., Yamazaki M., Fujii A. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on lipid peroxidation by hydroxyl radical // Gen. Pharmacol.—1998.—N 3.—P. 405—408.
  81. Lipsky P. E., Abramson S. B., Crofford L., Dubois R. N., Simon L. S., Van de Putte L. B. The classification of cyclooxygenase inhibitors // J. Rheumatol.—1998.—25, N 1.—P. 2298—2303.
  82. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease // Arthritis and Rheum.—2003.—48, N 4.—P. 12—20.