

А.М. Шиш, Д.О. Пашевін, В.Є. Досенко, О.О. Мойбенко

Корекція порушень перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту за допомогою біофлавоноїдів при моделюванні холестеринового атеросклерозу у кролів

Досліджено вплив препаратів біофлавоноїдів на процеси перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів при моделюванні холестеринового атеросклерозу у кролів. Про збільшення утворення вільних радикалів свідчить підвищення інтенсивності хемілюмінесценції (ХЛ) у плазмі крові та гомогенатах сердець кролів при гіперхолестеринемії. Застосування препарату корвітин (діюча речовина кверцетин) призводило до зниження інтенсивності ХЛ за всіма кінетичними показниками. Показано, що в умовах гіперхолестеринемії концентрація малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті тканини міокарда значно збільшується, тоді як застосування біофлавоноїдів зменшує його вміст на 38,3 %. Встановлено стимулювальний вплив корвітину на активність ключових ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази та каталази. Отримані результати свідчать про здатність біофлавоноїдів інгібувати вільнорадикальні процеси та попереджувати зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в умовах моделювання холестеринового атеросклерозу у кролів.

Ключові слова: холестериновий атеросклероз, перекисне окиснення, ферменти антиоксидантного захисту, біофлавоноїди, кверцетин.

ВСТУП

Широко відомі дані про роль перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в етіології та патогенезі атеросклерозу. Дійсно, перекисні процеси, що відбуваються у ліпідних структурах клітинних мембран, сприяють порушенню їх цілісності, призводячи іноді до незворотних пошкоджень судинної стінки [1, 12]. У зонах атеросклеротичного пошкодження аорти відмічено збільшення вмісту речовин, які є потенційними субстратами ПОЛ [20].

Відомо, що надлишок окиснених ліпопротеїдів в аорті в процесі атерогенезу може створювати умови для різкої інтенсифікації процесів ПОЛ у стінці судини *in situ*. Одним із важливих механізмів пошкоджен-

ня клітин, у тому числі і тканини судин, при атеросклеротичному ураженні є активація продукції вільних радикалів, яка відбувається внаслідок гальмування антиоксидантного захисту [1, 6]. При різних метаболічних процесах утворюються активні форми кисню: супероксидний аніон, гідроксильний радикал, гідроперекисний радикал, перекис водню. Підвищення їх концентрації має виражену проатерогенну дію [6, 12]. Основними внутрішньоклітинними інгібіторами вільнорадикального окиснення є ферменти пероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза, які каталізують реакції з активними формами кисню з утворенням неактивних сполук. Було показано, що активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази суттєво

© А.М. Шиш, Д.О. Пашевін, В.Є. Досенко, О.О. Мойбенко

знижується в зонах атеросклеротичного ураження аорти, при чому це прогресує зі збільшенням ступеня пошкодження [2, 5, 14].

До основної групи препаратів, які можуть запобігати оксидативному стресу, відносять флавоноїди, які пригнічують вільнорадикальні процеси на рівні ініціації, взаємодіючи з активними радикалами [18]. Одним із таких поширених дієтичних біофлавоноїдів є кверцетин, а його водорозчинна форма – корвітин, що була розроблена під керівництвом академіка О.О. Мойбенка, широко застосовується при лікуванні гострого інфаркту міокарда. В дослідженнях було показано, що препарат суттєво зменшує як гемодинамічні порушення, так і обсяг некротичного пошкодження при гострій ішемії та реперфузії серця. Цей ефект зумовлений мембраностабілізуючою дією корвітину, про що свідчить різке гальмування деградації мембранних фосфоліпідів і зменшення накопичення вільних жирних кислот у ішемізованому міокарді, а також пригнічення активації ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти [17]. З цієї точки зору видається перспективним використання біофлавоноїдів, зокрема корвітину, при експериментальному атеросклерозі, з огляду на те, що вплив на процеси ПОЛ при гіперхолестеринемії може розглядатися як „наріжний камінь” антиатерогенного ефекту вищевказаного препарату.

Метою нашої роботи було вивчити вплив корвітину на стан ПОЛ і системи антиоксидантного захисту при моделюванні холестеринного атеросклерозу у кролів.

МЕТОДИКА

Досліди проведені на 30 кролях обох статей масою $2,95 \text{ кг} \pm 0,35 \text{ кг}$. Тварини були розподілені на 3 групи по 10 у кожній: I – контрольна, кролі перебували на стандартному кормі віварію, II – склали тварини, які щодня отримували корм із вмістом холестерину (1%) протягом 4 тиж, III – тварини,

яким одночасно із холестериновою дією вводили препарат корвітин (діюча речовина кверцетин) внутрішньовенно у розрахунку 5 мг/кг один раз на дві доби протягом 4 тиж. Вміст холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за допомогою хімічного аналізатора Bio System A25 (Іспанія).

У гомогенаті тканини міокарда та плазмі крові кролів методом хемілюмінесценції (ХЛ), індукованої 2%-м перекисом водню, досліджували сумарну інтенсивність вільнорадикального окиснення. Вимірювали такі кінетичні показники ХЛ: загальна світлосума реакції за 5 хв, яка залежить від багатьох факторів: як-то стану про-та антиоксидантної системи, наявності ендогенних продуктів перекисного окиснення субстрату. Інтенсивність швидкого спалаху (I_{\max}) і швидкість затухання ХЛ (I_{\min}) є інтегральним показником стану антиоксидантної системи та стійкості компонентів плазми крові до окиснювального процесу [9].

Біохімічними методами визначали вміст продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) [10], та активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази [11] та каталази [4].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента. Тварини були задіяні в експериментах з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Про гіперхолестеронемію у кролів свідчать результати оцінки показників ліпідного спектра крові. Слід вважати, що модель, котра використовувалась у дослідях, була адекватною, про що говорить значна проатерогенна зміна показників ліпопротеїнового обміну у кролів, які перебували на гіперхолестериновій дієті, у порівнянні з контролем (рис 1.)

Як видно з рис. 1, застосування препарату корвітину не мало суттєвого впливу на патологічні зміни ліпопротеїдного спектра, викликані атерогенним кормом, що збігається з літературними даними [13]. Наші результати дають змогу стверджувати, що антиатерогенний ефект корвітину не пов'язаний з цією ланкою патогенезу атеросклерозу, а реалізується через вплив на інші ме-

ханізми цього процесу.

У результаті проведених нами досліджень було виявлено підвищення продукції вільних радикалів у плазмі крові та в гомогенаті серця кроля при гіперхолестеринемії. Так, загальна світлосума ХЛ за 5 хв реєстрації плазми крові збільшувалась у 3,15 раза ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Однак застосування корвітину за умов

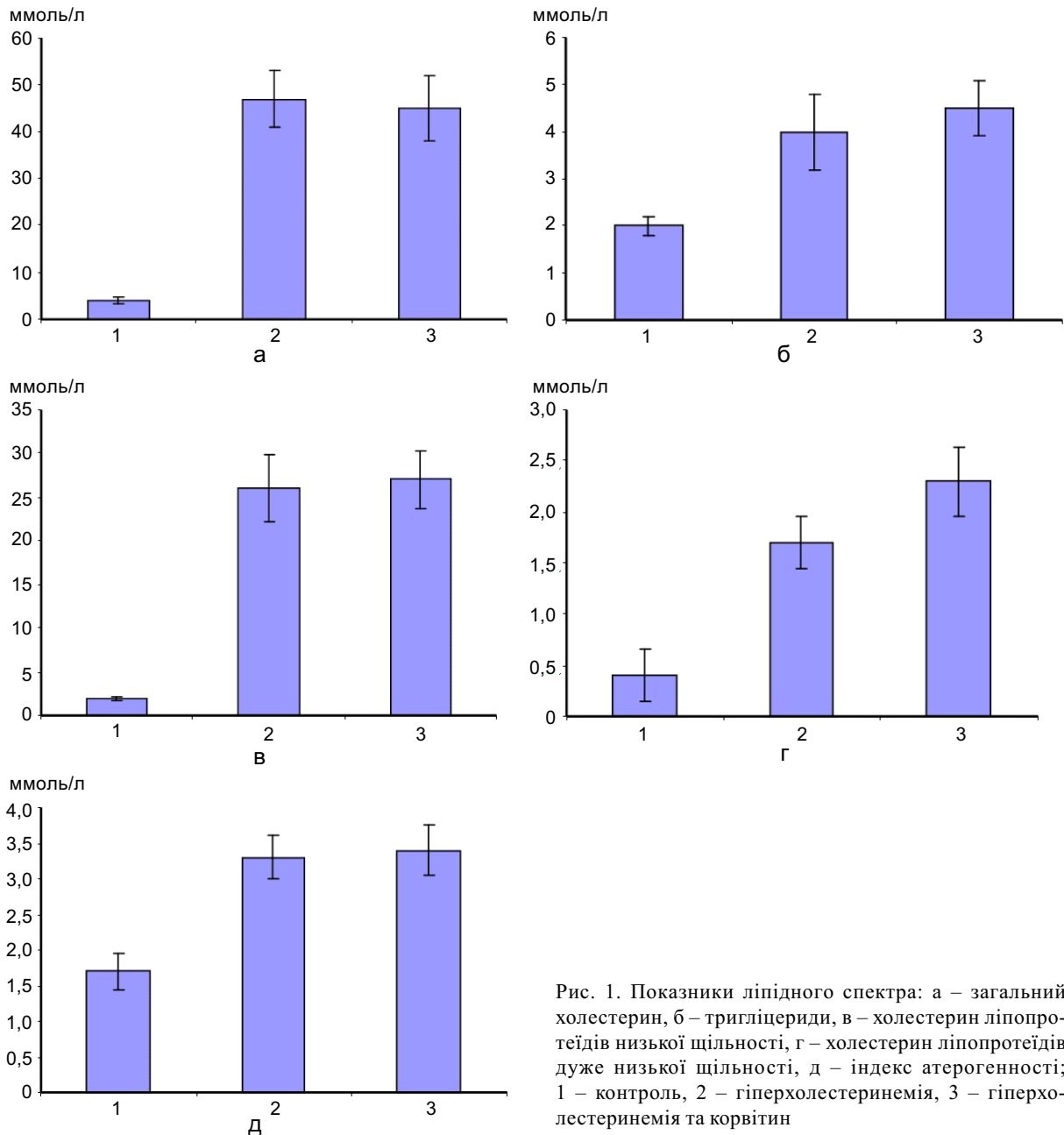


Рис. 1. Показники ліпідного спектра: а – загальний холестерин, б – тригліцериди, в – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, г – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, д – індекс атерогенності; 1 – контроль, 2 – гіперхолестеринемія, 3 – гіперхолестеринемія та корвітин

гіперхолестеринемії достовірно знижує цей показник у 2,13 раза ($P < 0,05$) щодо значень у II групі (табл. 1). Інтенсивність ХЛ I_{\max} та I_{\min} у цій групі були в 5 та 4,9 раза відповідно вищими, ніж у контролі.

Показники інтенсивності ХЛ плазми крові I_{\max} та I_{\min} у разі застосування корвітину у III групі тварин зменшувалися у 2,6 та 2,7 раза відповідно у порівнянні з тваринами, що отримували холестеринний корм (II група). Подібні результати спостерігались і у тканині серця кролів: загальна світлосума ХЛ за 5 хв реєстрації та інтенсивність ХЛ I_{\max} гомогенатів сердець кролів II групи зростали в 1,7 та 3,4 раза порівняно з контролем. Однак застосування на фоні холестерину корвітину достовірно знижує рівень ХЛ за всіма кінетичними показниками. Зокрема, відмічалось зменшення світлосуми ХЛ за 5 хв реєстрації на 32,8% та інтенсивності ХЛ I_{\max} на 52,6% відповідно (рис.2).

Отримані нами результати свідчать про зростання інтенсивності вільнорадикальних процесів у системі крові та серці при гіперхолестеринемії, що дало змогу припустити існування порушення балансу між утворенням та інактивацією перекисних ліпідів, яке може призводити до їх надмірного накопичення. На підставі змін I_{\min} можна судити про швидкість затухання ХЛ та опосередковано про стан антиоксидантної системи. Введення корвітину призводить до зниження активації вільнорадикальних процесів, зокрема, зменшення світлосуми ХЛ свід-

чить про менше утворення перекисних радикалів, що можливо компенсується підвищеною активністю ферментів антиоксидантного захисту. Зафіксоване при цьому в плазмі крові зменшення інтенсивності I_{\min} у порівнянні зі значеннями у тварин з гіперхолестеринемією, говорить про зменшення здатності ліпідів до перекисного окиснення.

Водночас гіперхолестеронемія викликала у серцях тварин значне зниження активності супероксиддисмутази та каталази на 43,8 та 78,4 % відповідно. Після застосування корвітину у серцях тварин (III група) активність цих ферментів не лише не знижувалась, а й дещо підвищувалася. Порівняно з показниками тварин II групи за умов гіперхолестеронемії активність супероксиддисмутази у III групі збільшилася в 2,6 раза; при цьому активність каталази підвищувалася на 25,5 % (табл. 2).

Отримані нами результати біохімічних досліджень також підтвердили, що застосування корвітину за умов гіперхолестеринемії призводить до зниження концентрації продуктів ПОЛ у гомогенаті тканини міокарда. Виявлено, що у II групі концентрація МДА у гомогенаті тканини міокарда була в 3,3 раза вищою порівняно з контролем. За умов гіперхолестеронемії на фоні введення корвітину цей показник зменшувався на 38,3 % порівняно з групою без застосування корвітину (див. табл. 2). Таке суттєве пригнічення інтенсивності процесів ПОЛ відбувається за рахунок активації

Таблиця 1. Інтенсивність хемілюмінесценції плазми крові кролів при гіперхолестеринемії та внутрішньовенному введенні препарату корвітин ($M \pm m$; $n=10$)

Показники	Контроль (I група)	Гіперхолестеринемія (II група)	Гіперхолестеринемія та введення корвітину (III група)
Загальна світлосума хемілюмінесценції за 5 хв, мВ/с	$(39,99 \pm 3,86) \cdot 10^3$	$(126,01 \pm 11,9) \cdot 10^3^*$	$(59,02 \pm 4,18) \cdot 10^3^{**}$
Амплітуда швидкого спалаху, мВ	$195,2 \pm 28,52$	$985,8 \pm 89,7^*$	$369,37 \pm 36,3^{**}$
Інтенсивність випромінювання через 5 хв, мВ	$41,4 \pm 6,62$	$203,0 \pm 76,3^*$	$74,75 \pm 3,2$

Тут і в табл. 2 * вірогідно у порівнянні з контролем, ** вірогідно у порівнянні з гіперхолестеринемією; $P < 0,05$.

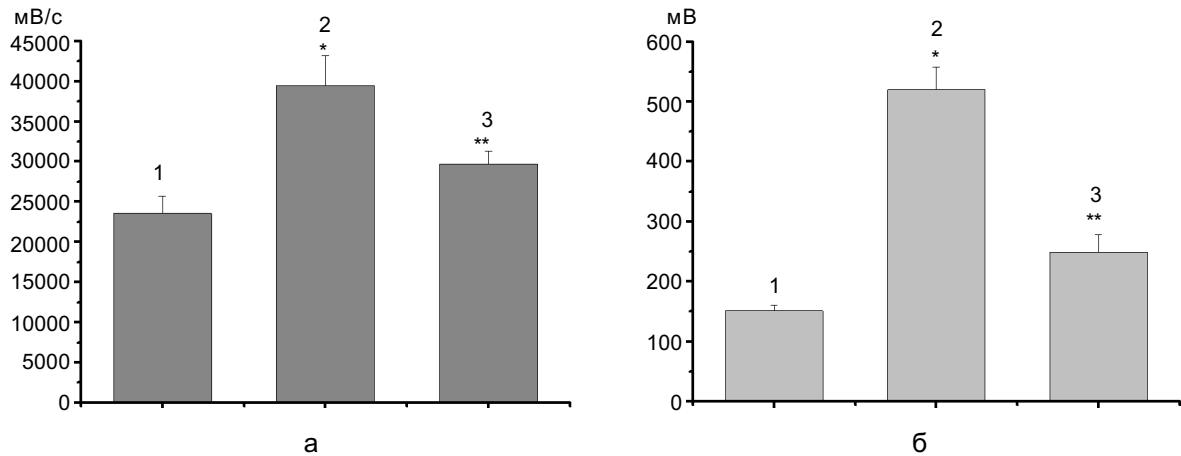


Рис. 2. Інтенсивність загальної світлосуми хемілюмінесценції за 5 хв (а) та амплітуда швидкого спалаху (б) гомогенатів тканини міокарда кролів при гіперхолестеринемії та введенні препарату корвітин: 1 – контроль, 2 – гіперхолестеринемія, 3 – введення корвітину на фоні гіперхолестеринемії. * вірогідно у порівнянні з контролем, ** вірогідно у порівнянні з гіперхолестеринемією; P<0,05

ключових ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази та каталази. Баланс цих двох систем – перекисного окиснення та антиоксидантного захисту – є одною з важливих умов структурно-функціональної стабільності мембран.

При всій відносності методу оцінки вільнорадикальних процесів, можна передбачити, що однією з сторін протекторної дії корвітину можуть бути його антиоксидантні властивості. Крім того, антиоксидантний вплив також може бути зумовлений спроможністю нейтралізувати радикали $\cdot\text{NO}$ та $\cdot\text{O}_2^-$. За характером змін показників ферментів антиоксидантного захисту при гіперхолестеринемії, можна вважати, що антиоксидантна активність знижена, але аналізуючи кінетичні параметри ХЛ припустимо, що зменшення активації процесів

ПОЛ залежать і від інших механізмів.

Як свідчать дані літератури [2, 5], у хворих з гіперхолестеринемією чітко спостерігається взаємозв'язок високого вмісту ЛПНЩ у плазмі крові та формування атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях. А також, що підвищення вмісту продуктів ПОЛ у крові хворих на атеросклероз може пояснюватися збільшенням секреції окиснених ліпопротеїдів гепатоцитами внаслідок інтенсифікації процесів ПОЛ та при активації окиснення поліненасичених жирних кислот у процесі їх циркуляції в кров'яному руслі [6, 18]. Так дійсно, атерогенні ЛПНЩ дуже схильні до ПОЛ, тоді як антиатерогенні ліпопротеїди високої щільності не тільки стійкі до окиснення, але і можуть пригнічувати перекисне окиснення ЛПНЩ, як показано

Таблиця 2. Вплив внутрішньовенного введення корвітину на про- та антиоксидантні процеси в гомогенатах тканини міокарда кролів при гіперхолестеринемії (M ± m; n=10)

Показники	Контроль (I група)	Гіперхолестеринемія (II група)	Гіперхолестеринемія та введення корвітину (III група)
Малоновый діальдегід, мкмоль хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	5,25±0,16	17,35±1,21*	10,96±1,2**
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	1,87±0,33	1,3±0,07	3,38±0,45**
Каталаза, ммоль хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	138,57±2,8	77,67±6,1*	97,49±5,56**

в модельних системах [5, 7]. Посиленому окисненню ЛПНЩ при гіперхолестеринемії та атеросклерозі, ймовірно, сприяє зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в крові. Показано, що в крові хворих на атеросклероз виявлена сильна зворотна кореляція між вмістом ліпопротеїдів та активністю глутатіонпероксидази [5, 14]. Наші результати також свідчать про зниження активності ферментів супероксиддисмутази та каталази за умов гіперхолестеринемії, тоді як після застосування корвітину за цих самих умов їх активність підвищується.

Відомо, що майже всі молекулярні механізми ушкодження базуються на порушенні проникності та цілісності клітинних мембран [1, 6, 12]. Виявлено, що при гіперхолестеринемії зростання продукції вільних радикалів за допомогою модуляції активності НАДФ-оксидази призводить до підвищення деградації синтезованого NO. Показано, що вільні радикали індукують окиснення ЛПНЩ, які в свою чергу знижують транскрипційний потенціал NO-синтази та внутрішньоклітинну стабільність мРНК [7, 15]. Як було показано раніше, препарат корвітин відновлює функціональну активність ендотелію, попереджує зниження енергетичного метаболізму клітин і має мембранопротекторну дію [3].

Проаналізувавши наші результати ми припускаємо, що дисбаланс між активністю радикалпродукуючою та антиоксидантною системою при гіперхолестеринемії можна коригувати, застосовуючи препарат корвітин.

Раніше нами було показано, що корвітин має вплив на активність протеасомного протеолізу у клітинах крові та тканинах серця і аорти, що також може бути компонентом його антиатерогенної дії [8]. Було виявлено, що він впливає на попередження чи індукцію апоптозу клітин, вазорелаксацію, має протизапальний, антипроліферативний ефекти та інші впливи, що причетні до

патогенезу атеросклеротичних уражень [18]. Біофлаваноїди знижують здатність ЛПНЩ до окиснення та агрегації, що пов'язано з їх протективними властивостями щодо α -токоферолу, який є головним антиоксидантом мембранних структур [16, 21]. Застосування біофлаваноїдів знижує активність синтезу та кількість ендотеліну-1, попереджує гіпертрофію гладеньком'язових клітин судинної стінки внаслідок пригнічення активності мітогенактивувальних протеїнкіназ, що може бути пов'язано з їх антиоксидантними властивостями [15].

Отже, водорозчинний, малотоксичний препарат для внутрішньовенного введення корвітин, що має антиатерогенні властивості, знижує активацію процесів ПОЛ і забезпечує антиоксидантну дію при моделюванні холестеринового атеросклерозу у кролів.

**А.М. Шиш, Д.О. Пашевин, В.Е. Досенко,
А.А. Мойбенко**

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ С ПОМОЩЬЮ БИОФЛАВОНОИДОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У КРОЛИКОВ

Исследовано влияние препаратов биофлавоноидов на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов при моделировании холестеринового атеросклероза у кроликов. Об увеличении образования свободных радикалов свидетельствует повышение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) в плазме крови и гомогенатах сердец кроликов при гиперхолестеринемии. Применение препарата корвитин (действующее вещество кверцетин) приводило к снижению интенсивности ХЛ по всем кинетическим показателям. Показано, что в условиях гиперхолестеринемии концентрация малонового диальдегида в гомогенате ткани миокарда значительно увеличивается, тогда как применение биофлавоноидов уменьшает ее содержание на 38,3 %. Установлено стимулирующее влияние корвитина на активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы. Полученные результаты свидетельствуют о способности биофлавоноидов ингибировать свободнорадикальные процессы и предотвращать снижение активности ферментов антиоксидантной

защиты в условиях моделирования холестеринового атеросклероза у кроликов.

Ключевые слова: холестериновый атеросклероз, перекисное окисление, ферменты антиоксидантной защиты, биофлавоноиды, кверцетин.

**A.M. Shysh, D.O. Pashevin, V.E. Dosenko,
A.A. Moibenko**

CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM BY BIOFLAVONOIDS DURING MODELING OF RABBIT CHOLESTEROL ATHEROSCLEROSIS

We have studied the influence of bioflavonoids (quercetin, corvutin) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in the modeling of cholesterol atherosclerosis in rabbits. It has been shown that simultaneous administration of the quercetin derivative corvutin suppressed lipid peroxidation. We showed that under hypercholesterolemia, the concentration of malone dialdehyde in myocardial tissue in rabbits is significantly increased, while administration of bioflavonoids decreased the concentration of malone dialdehyde by 38,3%. Furthermore, corvutin caused activating effects on antioxidant enzymes superoxide dismutase and catalase in cardiac tissue. Our data suggest that bioflavonoids are able to suppress lipid peroxidation and prevent the decrease of antioxidant enzymes activity in rabbits with cholesterol-rich diet induced atherosclerosis.

Key words: cholesterol atherosclerosis, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, bioflavonoids, quercetin.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: Наука. Интер-периодика, 2001. – 343 с.
2. Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.И., Симонина Г.И., Душкин М.И., Рагино Ю.И., Николаев К.Ю., Рябиков А.Н., Денисова Д.В., Тихонов А.В., Шварц Я.Ш. Вопросы атерогенеза. – Новосибирск, 2005. – 372 с.
3. Колчин Ю.М., Мойбенко О.О., Максютіна Н.П. Вплив розчинної форми кверцетину на перебіг експериментального інфаркту міокарда у щурів // Ліки. – 1995. – № 6. – С. 50–57.
4. Королюк М.А., Иванова А.И., Майорова И.Т., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48–62.

6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М.: Наука, 2001. – 78 с.
7. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Машина С.Ю., Лямина С.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73–84.
8. Пашевін Д.О., Досенко В.С., Биць Ю.В., Мойбенко О.О. Активність протеасоми в тканинах аорти, серця та ізольованих лейкоцитах крові в процесі моделювання холестеринового атеросклерозу // Фізiol. журн. – 2007. – 53, № 6. – С. 3–10.
9. Серкиз Я.И., Дружинина Н.А., Хриенко А.П., Павленко И.О., Шлумукова И.Ф. Хемилюминесценция крови при радиационном воздействии. – К.: Наук. думка, 1989. – 176 с.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. – В кн.: Совр. методы в биохимии / Под ред. Ореховича В.Н. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–67.
11. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксид-дисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
12. Ford D.A. Alterations in myocardial lipid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion // Prog. Lipid Res. – 2002. – 41. – P. 6–26.
13. Fukasawa R., Kanda A., Hara S. Anti-oxidative effects of rooibos tea extract on autoxidation and thermal oxidation of lipids // J. Oleo Sci. – 2009. – 58(6). – P. 275–283.
14. Heinecke J.W. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis // J.W. Heinecke Atherosclerosis. – 1998. – 141. – P. 1–15.
15. Jimínez R., Lypéz-Serpyveda R., Kadmiri M., Romero M., Vera R., Sónchez M., Vargas F., O'Valle F., Zarzuelo A., Duecas M., Santos-Buelga C., Duarte J. Polyphenols restore endothelial function in DOCA-salt hypertension: role of endothelin-1 and NADPH oxidase // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – 43(3). – P. 462–73.
16. Kamada C., da Silva E.L., Ohnishi-Kameyama M., Moon J.H., Terao J. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit // Free Radic. Res. – 2005. – 39, №2. – P. 185–194.
17. Lisovy O.O., Dosenko V.E., Nagibin V.S., Tumanovska L.V., Korol M.O., Surova O.V., Moibenko O.O. Cardioprotective effect of 5-lipoxygenase gene (ALOX5) silencing in ischemia-reperfusion // Acta Biochim. Pol. – 2009. – 56(4) – P.687–694.
18. Mulvihill E.E., Huff M.W. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health // Can. J. Cardiol. – 2010. – 26. – P.17A–21A.
19. Sadik C.D., Sies H., Schewe T. Inhibition of 15-

- lipoxygenases by flavonoids: structure-activity relations and mode of action // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – **65**. – P.773–781.
20. Victor V.M., Rocha M., Solb E. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – **15**(26). – P.2988–3002.
21. de Whalley C., Rankin S., Hoult J., Jessup W., Leake D. S. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages // *Biochem. Pharmacol.* – 1990 – **39**. – P.1743–1750.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 08.11.2010