

Биологический возраст на паузе. Влияние нутрицевтиков на эндотелиальную дисфункцию и процессы старения организма

С. В. Орлова^{1,2}, Е. В. Прокопенко³, Е. А. Никитина^{1,2,4}, Н. В. Балашова^{1,5}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Старение – неизбежный процесс, который включает дисбаланс между антиоксидантной защитой и активными формами кислорода, изменения в обновлении белков и митохондрий, укорочение теломер, клеточное старение, эпигенетические изменения и истощение стволовых клеток. Эти состояния связаны с легким или умеренным воспалением, которое всегда сопровождает процесс старения и возрастные заболевания. Результаты многочисленных исследований указывают на существование сложного биомолекулярного механизма, связанного с возрастной дисфункцией сосудов, которая приводит к окислительному стрессу, ремоделированию сосудов и дисфункции эндотелия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелий, дисфункция, антиоксиданты, полифенолы, флавоноиды, витамины, минералы, аминокислоты, резвератрол, куркумин, таурин, полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Biological age on pause. The effect of nutraceuticals on endothelial dysfunction and aging processes

S. V. Orlova^{1,2}, E. V. Prokopenko³, E. A. Nikitina^{1,2,4}, N. V. Balashova^{1,5}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ Invitro LLC, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁵ M. F. Vladimirovskii Moscow Regional Scientific Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

SUMMARY

Aging is an inevitable process that includes an imbalance between antioxidant defenses and reactive oxygen species, changes in protein and mitochondrial turnover, telomere shortening, cellular senescence, epigenetic changes, and stem cell exhaustion. These conditions are associated with mild to moderate inflammation, which always accompanies the aging process and age-related diseases. The results of numerous studies indicate the existence of a complex biomolecular mechanism associated with age-related vascular dysfunction, which leads to oxidative stress, vascular remodeling, and endothelial dysfunction.

KEYWORDS: endothelium, dysfunction, antioxidants, polyphenols, flavonoids, vitamins, minerals, amino acids, resveratrol, curcumin, taurine, polyunsaturated omega-3 fatty acids.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Основным механизмом, участвующим в развитии микрососудистой дисфункции, связанной со старением, является окислительный стресс – состояние, при котором выработка активных форм кислорода (АФК) превышает возможности антиоксидантных защитных систем, что приводит к клеточной дисфункции и апоптозу [1]. Постоянное образование

свободных радикалов, в основном АФК, является основной характеристикой всех живых систем, которые используют кислород для своего основного метаболизма.

Физиологически АФК участвуют как в поддержании стабильного состояния стенок сосудов, так и в реакции сосудов на изменение потока или давления [2]. Сосудистые клетки

содержат различные источники АФК, в том числе ферменты НАД(Ф)Н-оксидазу, ксантинооксидазу (ХО), эндотелиальную синтазу оксида азота (NO) (eNOS), цитохром P450 и митохондриальную дыхательную цепь [3, 4]. Основным компонентом АФК является супероксид-анион (O_2^-), который из-за своей высокой цитотоксической активности быстро преобразуется в перекись водорода (H_2O_2) супероксиддисмутазой (SOD). H_2O_2 преобразуется в H_2O двумя ферментами: каталазой и глутатионпероксидазой (GPx) [5]. С возрастом выработка H_2O_2 усиливается [6], что приводит к увеличению выработки H_2O_2 и O_2^- в митохондриях, накоплению повреждений ДНК и клеточному старению [7, 8]. Более того, митохондрии являются не только мишенями для АФК, но и значительными источниками АФК, которые при определенных условиях могут стимулировать НАД(Ф)Н-оксидазы [9]. На самом деле многие исследования продемонстрировали ключевую роль НАД(Ф)Н-оксидазы в опосредованном возрастом образовании АФК у мышей [10–12] и улучшение функции эндотелия за счет ингибирования НАД(Ф)Н-оксидазы или связывания O_2^- [13]. В частности, сообщалось, что НАД(Ф)Н-оксидаза 4 участвует в образовании O_2^- и клеточном старении при старении, а ее ингибирование противодействует оксидативному стрессу в легочных и почечных артериях старых крыс, а также в легких старых мышей [14–16].

Оксидативный стресс и воспаление индуцируют эндотелиальную дисфункцию, возникающую в результате снижения биодоступности оксида азота [17]. Он играет роль в патогенезе жесткости артерий, поскольку окислительное повреждение может привести к усилению воспаления сосудов и увеличению клеточной пролиферации, что впоследствии может способствовать нарушению эластичности артерий [18]. Усиление эндотелиального оксидативного стресса с возрастом является результатом увеличения производства внутриклеточных ферментов НАД(Ф)Н-оксидазы и несвязанной эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а также митохондриального дыхания в отсутствие соответствующего повышения антиоксидантной защиты, регулируемого соответствующими факторами транскрипции [17].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что особенности питания и роль различных пищевых нутриентов являются уникальными и ценными. Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником естественных антиоксидантов является система физиологически активных фенольных соединений. Число известных фенольных соединений превышает 20000. Антиоксидантные свойства фенолов связаны с наличием в их структуре слабых фенольных гидроксильных групп, которые легко отдают свой атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами. В этом случае фенолы выступают в роли ловушек свободных радикалов, превращаясь сами в малоактивные феноксильные радикалы. К антиоксидантам относятся также минеральные вещества (соединения селена, магния, меди), некоторые аминокислоты, растительные полифенолы.

Полифенольные натуральные продукты, такие как стильбеноиды, флавоноиды и халконы, обладают разнообразным и интересным фармакологическим профилем, отмеченным

взаимодействием с широким спектром биологических мишеней [19, 20]. Эти фитохимические вещества регулируют работу ключевых молекулярных механизмов, таких как сиртуины, AMPK, NF- κ B и mTOR, что дает надежду на замедление развития возрастных патологий и увеличение продолжительности жизни. Было показано, что полифенольные соединения модулируют окислительно-восстановительный статус клеток, изменяют клеточную сигнализацию и помогают предотвратить накопление повреждений в долгоживущих биологических молекулах, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Это достигается как напрямую, посредством удаления АФК, так и косвенно, посредством взаимодействия с факторами транскрипции, которые координируют антиоксидантный ответ. Кроме того, полифенолы могут ослаблять воспалительную сигнализацию, модулировать пути восприятия питательных веществ и вызывать селективный апоптоз стареющих клеток. Важно отметить, что эти биологические процессы становятся дисфункциональными с возрастом и являются причиной патогенеза возрастных заболеваний [21–23].

Данные эпидемиологических исследований подтверждают потенциальную роль некоторых флавоноидов в снижении сердечно-сосудистого риска. Например, флавоноиды способны предотвращать эндотелиальную дисфункцию, предотвращая окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [24], агрегацию и адгезию тромбоцитов [25], а также миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [26].

Ресвератрол был открыт в 2003 году в ходе высокопроизводительного скрининга малых молекул, которые действуют как аллостерические активаторы SIRT1 у дрожжей, в попытке найти миметик CR [27] и был идентифицирован как самый сильный активатор сиртуинов в дрожжах [27]. Помимо воздействия на SIRT1, ресвератрол взаимодействует со многими другими белками. Ресвератрол воздействует на AMPK, комплекс III митохондриальной цепи переноса электронов, PARP1, фосфодиэстеразу и другие [28].

Являясь индуктором фермента NO-синтазы, ресвератрол повышает синтез NO, обуславливая эндотелиопротективные свойства, предупреждая повреждение клеток, опосредованное ишемией. Антиоксидантные свойства ресвератрола связаны со способностью повышать концентрацию глутатиона в моноцитах и лимфоцитах. Данный полифенол также снижает экспрессию провоспалительных цитокинов в эндотелии сосудов [29]. Исследования показывают, что молекулярные механизмы вазопротекции, опосредованной ресвератролом, включают ингибирование NF- κ B, повышение уровня eNOS и антиоксидантных ферментов, а также предотвращение апоптоза, вызванного окислительным стрессом [30, 31].

За последние 20 лет было проведено почти 200 клинических исследований, в которых оценивались безопасность и воздействие ресвератрола на организм человека [32]. В исследованиях участвовали здоровые люди, у которых изучались метаболизм, безопасность, фармакокинетика и биодоступность, а также поддержание здоровья и профилактика заболеваний. Ресвератрол также был протестирован на различных клинических группах, включая пациентов

с различными метаболическими и кардиометаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом I типа, диабетом II типа, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), ишемической болезнью сердца, гиперхолестеринемией, пациентов с атеросклерозом, здоровых людей с ожирением и людей с избыточным весом и умеренно повышенным артериальным давлением [32]. В других исследованиях участвовали пациенты с ишемическим инсультом, беременные женщины с эклампсией, женщины с эндометриозом, дети с расстройствами аутистического спектра, пациенты с онкологией, психическими расстройствами и другие [32].

Куркумин – природный фенол, содержащийся в индийской специи куркуме. Сообщалось, что куркумин увеличивает выработку оксида азота и снижает окислительный стресс и воспаление в клеточных и животных моделях сосудистых заболеваний [33, 34], а также в здоровых и больных популяциях людей [35, 36]. В недавнем доклиническом исследовании [37] было продемонстрировано, что 4 недели приема куркумина улучшили функцию эндотелия кондуитных артерий у пожилых самцов мышей до уровня молодых животных, что было опосредовано увеличением биодоступности оксида азота и снижением сосудистого окислительного стресса. Кроме того, прием куркумина улучшил жесткость аорты, о чем свидетельствует снижение PWV аорты по сравнению с молодыми взрослыми мышами. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что прием куркумина является многообещающим в качестве стратегии лечения возрастной артериальной дисфункции. Исследователи из Университета Колорадо изучили, может ли куркумин, антиоксидант, обнаруженный в корне куркумы, оказывать сосудистые эффекты на стареющих животных и людей. Они проверили гипотезу о том, что «куркумин улучшает функцию эндотелия сосудов, оцениваемую по эндотелий-зависимой дилатации (ЭЗД), у людей среднего и пожилого возраста (МА/О) (45–74 года) за счет повышения биодоступности вазодилаторной и сосудисто-защитной молекулы, оксида азота (NO)».

Участники оценивали дилатацию плечевой артерии потоком-опосредованно (FMDba) и кровоток в предплечье в ответ на возрастающие инфузии ацетилхолина (FbFach) в плечевую артерию с использованием ЭЗД кондуита и резистивной артерии до и после 12 недель приема оптимизированного куркумина в дозе 2000 мг/день (n=16) или плацебо (n=13). Было обнаружено, что FMDba увеличилась на 34% у пациентов, принимавших Longvida, тогда как в группе плацебо изменений не наблюдалось. Далее в исследовании отмечается, что аналогичным образом FbFach увеличилась на 44% после приема куркумина (p<0,05). Кроме того, не было отмечено никаких изменений в эндотелий-независимой дилатации кондуитов и резистивных артерий ни в исследуемой группе, ни в группе плацебо (все p>0,05), что, согласно исследованию, предполагает эндотелий-специфический эффект куркумина. Подводя итог, результаты исследователей показали, что 12 недель приема куркумина улучшают ЭЗД у взрослых с МА/О, и это частично опосредовано увеличением биодоступности NO.

Среди мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет (n=39) было проведено исследование [38] влияния приема куркумина в дозе 2000 мг/день на протяжении 12 недель на эндотелиальную функцию резистивной (микрососудистой) и кондуитной (макрососудистой) артерии, измеряемую с помощью эндотелий-зависимой дилатации [39]. Авторами сделан вывод о том, что прием биодобавки куркумина улучшает функцию эндотелия путем повышения биодоступности оксида азота и снижения окислительного стресса сосудов [39].

Исследования демонстрируют возможное эндотелио-протективное и гиполипидемическое действие куркумина в дозе и до 2000 мг/сут.

Для повышения биодоступности куркумина добавляя экстракт черного перца, используют различные поверхностно-активные вещества, наиболее инновационным способом повышения биодоступности является технология мицеллирования, которая позволяет преобразовать плохо растворимый в воде порошок куркумы в амфифильную мицеллу с гидрофильной оболочкой, обеспечивая большую абсорбцию активного вещества через стенку кишечника, повышая биодоступность в 185 раз по сравнению с порошком куркумы [40].

Гинкго билоба (семейство Ginkgoaceae) – реликтовый вид типа гинкговых, относится к голосемянным двудомным растениям; сохранился до нашего времени с пермского периода палеозойской эры [41]. Из растений выделено более 110 различных видов флавоноидов и их производных, включая флавоны, флавонолы, бифлавоноиды, катехины и их гликозиды и т.д., все из которых обладают способностью расширять кровеносные сосуды, регулировать уровень липидов в крови и противодействовать фактору активации тромбоцитов, а также защищать от ишемического повреждения. Содержание флавоноидов в нем достигает 24–28% [42].

Имеются данные, свидетельствующие, что биологически активные компоненты экстракта гинкго билоба способствуют торможению развития сосудистого отека головного мозга [43]. Важно отметить, что экстракт гинкго действует на обе фазы возникновения отека [44]. На начальной стадии БАВ экстракта гинкго билоба препятствуют нарушению работы ионных помп, предупреждая потерю внутриклеточного калия и накопление ионов натрия, хлора и, соответственно, воды внутри ишемизированных клеток. На второй, вазогенной, фазе в зоне ишемии уменьшает накопление лактата, неорганических фосфатов, свободных ненасыщенных жирных кислот и свободных радикалов, обладающих мембранотоксическими свойствами [45].

Одним из важнейших биологических эффектов экстракта листьев гинкго является его способность угнетать процессы свободнорадикального окисления [46]. Доказано, что флавоноидная фракция экстракта листьев гинкго уменьшает развитие окислительного стресса, обусловленного УФ облучением, и способствует защите ткани от его последствий. При этом также отмечено снижение концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [47]. Экстракт также тормозит перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов, индуцированное перекисью водорода [48].

Клинический опыт свидетельствует, что препараты гинкго проявили себя как эффективные средства при нарушении микроциркуляции (показаны при варикозном расширении вен, тромбофлебите, васкулярной ретинопатии, облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей) [49]. Многочисленными исследованиями установлено, что улучшение периферического кровообращения под воздействием гинкголидов, полиизопреноидов и флавоноидов, содержащихся в экстракте растения, обусловлено влиянием на процессы (ПОЛ) и агрегацию форменных элементов крови [50]. По-видимому, этим и обусловлена эффективность использования препаратов экстракта гинкго билоба у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом [51].

Центелла азиатская, готу кола или *C. asiatica* (CA), является растением, принадлежит к семейству зонтичных (Apiaceae). Оно широко распространено в Малайзии, Индии и некоторых частях Китая [52]. *C. asiatica* широко используется в качестве традиционной медицины в Малайзии и ряде других азиатских стран. [53]. Было обнаружено, что *C. asiatica* способствует заживлению ран [54], улучшению памяти [55, 56], а также имеет антидепрессивные [57] и антидиабетические свойства [58]. *C. asiatica* содержит тритерпеноиды, такие как азиатикозид, мадекассосид, азиатиковая и мадекассовая кислота.

Два независимых исследования изучали влияние *C. asiatica* на старение фибробластов человека, вызванное лечением оксидативного стресса, и показали, что как индивидуальное, так и комбинированное лечение с *Moringa oleifera* Lam. снижало влияние оксидативного стресса, тем самым предотвращая фенотип старения в этих клетках [59].

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для проверки эффектов перорального стандартизированного продукта CA в двух дозах (30 мг два раза в день и 60 мг два раза в день) у 87 пациентов с хронической венозной гипертензивной микроангиопатией [60]. Было показано, что параметры микроциркуляции улучшились по сравнению с плацебо в зависимости от дозы, причем более высокая доза улучшила симптомы более значительно. В другом исследовании сообщалось о полезных эффектах перорального стандартизированного продукта CA (60 мг три раза в день в течение 2 месяцев) на проницаемость сосудов и микроциркуляцию, оцененную с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [61]. Результаты показали комбинированное улучшение микроциркуляции и проницаемости капилляров у всех пациентов (10 здоровых людей, 22 пациента с умеренной поверхностной венозной гипертензией и 12 пациентов с постфлебитическими конечностями и тяжелой венозной гипертензией). Другое исследование у пациентов с тяжелой венозной гипертензией из-за заболевания глубоких вен показало, что стандартизированный экстракт CA был эффективен в снижении капиллярной фильтрации и отека у лиц с венозной гипертензивной микроангиопатией [62].

Зеленый чай, полученный из чайного растения *Camellia sinensis*, считается самым потребляемым напитком в мире [63]. Первоначально найденный в Китае, чайный куст в настоящее время культивируется более чем в 30 странах, и, по оценкам, около 120 мл чайного напитка на человека потребляется каждый день [64].

В течение последнего десятилетия активно изучались полезные для здоровья свойства зеленого чая и его полифенолов. Флавоноиды являются наиболее важными полифенолами в чайных листьях. Они представляют собой основной компонент настоев зеленого чая с процентным содержанием от 37 до 56% от веса твердых экстрактов [65]. Катехины являются основными флавоноидами, обнаруженными в экстракте зеленого чая [66], наиболее активным из которых является эпигаллокатехин галлат (ЭГКГ).

Во многих исследованиях оценивались полезные свойства ЭГКГ для улучшения эндотелиальной функции. Одна из моделей эндотелиальной дисфункции основана на перекисном окислении липидов, вызванном асимметричным диметиларгинином (ADMA) [67]. ADMA синтезируется протеинаргининметилтрансферазой (PRMT) с использованием S-аденозилметионина в качестве донора метильной группы. Наоборот, он расщепляется диметиларгининдиметиламиногидролазой (DDAH), чувствительным к окислителям ферментом с сульфгидрильными группами в своей структуре [68]. ADMA и DDAH широко распространены в эндотелиальных клетках, и считается, что ADMA вызывает эндотелиальную дисфункцию посредством ингибирования eNOS, конкурируя с L-аргинином [69]. Таким образом, в HUVEC, обработанных 100 мкг/мл окисленного липопротеина низкой плотности (ox-LDL), ЭГКГ (10 и 100 мг/мл), значительно увеличил уровень нитрита/нитрата и активность DDAH, предполагая, что ЭГКГ улучшил эндотелиальную дисфункцию за счет снижения уровня ADMA и усиления выработки эндотелиального оксида азота. В том же исследовании на модели эндотелиальной дисфункции, вызванной LDL у крыс, было подтверждено, что ЭГКГ (10 или 50 мг/кг) значительно ослабил ингибирование вазодилаторной реакции на ацетилхолин за счет снижения уровня нитрита/нитрата в сыворотке, связанного со снижением повышенного уровня ADMA [70].

Более того, согласно последним данным, направленным на оценку связи между потреблением флавоноидов с пищей и сердечно-сосудистым риском посредством анализа проспективных когортных исследований, было сообщено, что потребление ЭГКГ (относительный риск 0,87; 95% доверительный интервал 0,80, 0,95) было обратно пропорционально связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Пикногенол®, экстракт коры французской приморской сосны (*Pinus pinaster* Ait.), представляет собой концентрат водорастворимых полифенолов: биофлавоноиды катехин и таксифолин, а также фенолкарбоновые кислоты. Клинические исследования Пикногена® начались более 40 лет назад, и за это время были изучены и его многочисленные полезные свойства. Было показано, что Пикногенол® обладает четырьмя основными эффектами: антиоксидантным действием [72, 73], противовоспалительным действием [74], положительным влиянием на кровообращение [75–77] и укрепляющим действием на внеклеточный матрикс [78, 79]. В основном благодаря этим механизмам [80] было показано, что добавление Пикногена® в клинических испытаниях RDP на людях оказывает благотворное влияние на здоровье

сердечно-сосудистой системы [81], хроническую венозную недостаточность [82, 83], когнитивные функции [84–86], здоровье суставов [87], здоровье кожи [88, 89], здоровье глаз [90], здоровье женщин [91], здоровье дыхательных путей и аллергии [92], здоровье полости рта [93] и спортивные результаты [94].

Пикногенол® оптимизирует кровоток, улучшая эндотелиальную функцию [95], что приводит к расслаблению сосудов, когда это необходимо, что, в свою очередь, помогает нормализовать повышенное артериальное давление. Эти эффекты Пикногенола® были изучены в небольшом перекрестном исследовании RDP с 11 пациентами с пограничной гипертонией [96]. Биодобавка Пикногенола® в дозе 200 мг в день в течение восьми недель значительно снизила систолическое давление со 140 до 133 мм рт. ст. по сравнению с плацебо, которое снизилось лишь незначительно. Было обнаружено, что диастолическое давление также снизилось после приема Пикногенола®. Интересно, что у пациентов с самым высоким систолическим давлением на исходном уровне 150 мм рт. ст. биодобавка Пикногенола® имела наибольший относительный нормализующий эффект со снижением до 134 мм рт. ст., что соответствует снижению на 11 % по сравнению с исходным уровнем.

Исследование 2007 года изучало влияние Пикногенола® на эндотелий-зависимую вазодилатацию путем измерения кровотока в предплечье в ответ на ацетилхолин, эндотелий-зависимый вазодилататор [97]. В этом исследовании здоровые люди принимали плацебо или 180 мг Пикногенола® в день в течение двух недель в соответствии с методологией RDP. Кровоток в предплечье здоровых добровольцев в ответ на ацетилхолин значительно увеличился до 41 % после приема Пикногенола®. Плацебо не оказало никакого эффекта. В качестве отрицательного контроля измерялся кровоток в предплечье в ответ на нитропруссид натрия, эндотелий-независимый вазодилататор, который не показал никаких изменений по сравнению с исходным уровнем после приема Пикногенола® или плацебо. Эти результаты показывают, что эффекты Пикногенола® на кровообращение являются эндотелий-зависимыми.

В 3-месячном исследовании с участием 58 пациентов с гипертонией, принимавших антигипертензивный препарат нифедипин (блокатор кальциевых каналов), плазменные уровни вазоконстрикторной молекулы эндотелина-1 были значительно снижены на 9 % через месяц и на 16 % через 3 месяца в группе, принимавшей 100 мг Пикногенола®, по сравнению с группой плацебо [98]. Концентрация молекулы вазорелаксанта (6-кетопростагландин F1 α как косвенный показатель концентрации тромбксана), с другой стороны, увеличилась при приеме Пикногенола® по сравнению с группой плацебо. Это является явным указанием на улучшение эндотелиальной функции. Также в этом исследовании изучалось влияние Пикногенола® на артериальное давление. Каждые две недели индивидуальная доза нифедипина корректировалась таким образом, чтобы было достигнуто артериальное давление ниже 130 мм рт. ст. К концу исследования 57 % пациентов, принимавших Пикногенол®, смогли вдвое снизить дозу нифедипина

для поддержания АД в пределах нормы. Только 13 % пациентов, принимавших плацебо, смогли вдвое снизить дозу нифедипина.

Другое исследование RDP сообщило о схожих эффектах у 48 пациентов с гипертонией и диабетом II типа, принимавших антигипертензивный препарат (ингибитор АПФ) вместе с 125 мг Пикногенола® ежедневно или плацебо в течение трех месяцев [99]. В конце исследования уровень сывороточного эндотелина-1 снизился на 17,8 % у пациентов, принимавших Пикногенол®, по сравнению с исходным уровнем и на 20 % по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Кроме того, у пациентов, принимавших Пикногенол®, было отмечено улучшение показателей величины артериального давления, липидного и углеводного обменов [100].

Таурин – 2-аминоэтансульфоновая кислота, также известная как тауриновая кислота, – небелковая аминокислота, встречающаяся в различных тканях животных, особенно в мозге, сердце и скелетных мышцах. Хотя организм человека способен синтезировать таурин в определенном количестве, для поддержания его оптимального уровня необходимо его поступление с пищей. К продуктам, богатым таурином, относятся мясо, рыба, птица и молочные продукты. Вегетарианцы и веганы могут потреблять таурин в меньшем количестве из-за ограничений в питании [101], но значение этого для дефицита остается неясным. Таурин синтезируется в печени человека в основном по «цистеинсульфиновому пути». Цистеиндиоксигеназа окисляет цистеин с образованием цистеинсульфиновой кислоты, которая затем декарбоксилируется цистеинсульфиновой кислотодекарбоксилазой с образованием гипотаурина, который затем окисляется гипотауриндиоксигеназой с образованием таурина [102–104]. Альтернативным путем является транссульфирование, при котором гомоцистеин превращается в цистатионин, который затем трансформируется в гипотаурин с помощью цистатионин-гамма-лиазы, цистеиндиоксигеназы и цистеинсульфиновой кислоты декарбоксилазы и, наконец, окисляется с образованием таурина [105, 106].

Было показано, что таурин улучшает функцию эндотелия, стимулируя выработку оксида азота (NO) и уменьшая эндотелиальную дисфункцию [107]. Улучшение функции эндотелия способствует лучшему расслаблению сосудов, уменьшению воспаления и улучшению кровотока, что может принести пользу здоровью сердечно-сосудистой системы и снизить риск атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [108, 109].

Способность таурина регулировать ионные каналы [110, 111], модулировать гомеостаз Ca²⁺ [112] и улучшать функцию эндотелия [113–115] может способствовать его антигипертензивным свойствам. Кроме того, его антиоксидантная активность [116–118] может способствовать защите кровеносных сосудов от окислительного стресса, что дополнительно способствует его благотворному влиянию на регуляцию артериального давления.

Исследования как на людях, так и на животных продемонстрировали, что добавление таурина может привести к умеренному снижению артериального давления [119, 120].

Несмотря на то что влияние таурина на здоровый эндотелий остается спорным, некоторые исследователи демонстрируют усиление эндотелий-зависимой релаксации в ответ на ацетилхолин [121], а другие отчеты не подтверждают эти результаты [122], его благотворное действие на дисфункциональный эндотелий более последовательно [123, 124]. Синергетическое действие с точки зрения выживания клеток было экспериментально показано [125] при сочетании таурина с другим хорошо зарекомендовавшим себя усилителем сосудистой функции, а именно L-аргинином [126–128].

Оксидативный стресс легче возникает при снижении активности иммунной системы и недостатке в пище естественных антиоксидантов, таких как витамины А, С, Е, селен и другие микроэлементы, минорные компоненты пищи (органические кислоты, флавоноиды и др.).

Магний – важнейший минерал, который служит структурным компонентом скелета; участвует в сотнях ферментативных реакций, участвующих в синтезе энергии, ДНК и белков; а также необходим для правильной нервной проводимости и сокращения мышц. Магний является эндотелий-специфическим элементом. Так, эксперименты на животных показывают, что острый дефицит магния (низкая концентрация магния в крови) способствует развитию воспалительного состояния, которое, как считается, повреждает эндотелий и способствует свертыванию крови в артериях [129]. Низкое потребление магния в рационе связано с более высоким уровнем Е-селектина – белка, указывающего на воспаление в эндотелии [130]. Очень высокие дозы (от 700 до 1200 мг в день) перорального магния могут улучшить функцию эндотелия у людей с ишемической болезнью сердца [131].

Систематический обзор выявил 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние фармакологических доз перорального магния на функцию эндотелия сосудов [132]. Три из шести испытаний, в которых участвовали лица с ишемической болезнью сердца [133], сахарным диабетом [134] или гипертонией [135], сообщили об улучшении потокоопосредованной дилатации при приеме дополнительного магния по сравнению с контрольной группой.

Цинк. Дефицит цинка приводит к индукции сосудистых провоспалительных параметров, сопровождающейся активацией сигнального пути NF-κB и рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR). Исследования *in vitro* и *in vivo* проверяли гипотезы о том, что дефицит цинка приводит к воспалительной активации и дисфункции эндотелия сосудов [136]. Было показано, что культивируемые сосудистые эндотелиальные клетки, подвергнутые состоянию дефицита цинка, увеличивают окислительный стресс и индукцию экспрессии генов COX-2 и Е-селектина, а также адгезию моноцитов [137]. Более того, ингибитор NF-κB значительно снижал экспрессию COX-2, вызванную дефицитом цинка, что указывает на основную роль сигнального пути NF-κB [138]. Также было оценено влияние агонистов PPAR альфа и гамма на воспалительную реакцию, вызванную TNFα, в эндотелиальных клетках с дефицитом цинка [139]. В клетках с дефицитом цинка

исследованные агонисты PPAR не смогли снизить активность генов воспаления, индуцированных ФНО-альфа (VCAM-1 и ИЛ-6).

Интересно, что добавление цинка к культивируемым эндотелиальным клеткам позволяет агонистам PPAR снижать воспалительную реакцию, индуцированную ФНО-альфа, указывая на необходимость присутствия цинка [140].

Также было показано, что цинк оказывает защитное действие против повышения выработки воспалительных цитокинов и дисфункции эндотелиальных клеток, предотвращая активацию цитокинами (ФНО-α) факторов транскрипции, чувствительных к окислительному стрессу (связывание с NF-κB и AP-1) [141]. В этом же контексте предполагается, что дефицит цинка усиливает проапоптотические эффекты специфических полиненасыщенных жирных кислот (линолевой кислоты) и провоспалительных цитокинов (ФНО-α) и связан с активацией передачи сигнала, ведущей к апоптозу, посредством повышения экспрессии генов каспаз [142]. Кроме того, наблюдалось усиление апоптоза в клетках, не содержащих металлотионеин (мощный антиоксидант, индуцируемый цинком), инкубированных с мощными цитотоксическими противораковыми агентами, такими как цитозинарабинозид, блеомицин, мелфалан, что указывает на то, что металлотионеин действует как фактор, регулирующий апоптоз [143]. Добавление цинка в эндотелиальные клетки, находящиеся в состоянии прооксидации (конечные продукты гликирования), значительно повышало экспрессию eNOS, ферментативную активность и увеличивало внутриклеточную продукцию NO, а также снижало активацию NF-κB [144]. Недавно было показано, что фактор транскрипции с цинковыми пальцами ZFP580 усиливает дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников в сосудистые эндотелиальные клетки. Апоптотические сосудистые эндотелиальные клетки, возникающие вследствие активации или дисфункции клеток, должны быть замещены здоровыми эндотелиальными клетками, полученными из эндотелиальных клеток-предшественников в костном мозге в процессе, называемом реэндотелизацией. Было обнаружено, что ZFP580, фактор транскрипции с цинковыми пальцами, усиливает дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников в здоровые эндотелиальные клетки, повышая экспрессию eNOS и биодоступность оксида азота, а также образование сосудов как *in vitro*, так и *in vivo*. [145].

Селен является незаменимым микроэлементом, играющим важную роль в профилактике воспаления, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций и рака [146]. Селенопротеины содержат селеноцистеин в активном центре и включают, в частности, ферменты тиоредоксин-редуктазы (TXNRD 1–3), глутатионпероксидазы (GPX1–4 и GPX6) и метионинсульфоксидредуктазу, участвующие в иммунных функциях, метаболическом гомеостазе и антиоксидантной защите [147]. У пожилых людей селен, являясь компонентом защитных ферментов, действует, уменьшая воспаление, вызванное активными формами кислорода (ROS), удаляя неправильно свернутые белки, уменьшая повреждения ДНК и способствуя увеличению длины теломера. Селен-зависимые GPX1–4 и TXNRD 1–3 напрямую подавляют окислительный стресс [148, 149].

Селенопротеин Н в ядре клетки защищает ДНК, а селенопротеины, находящиеся в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), способствуют удалению неправильно свернувшихся белков и защите от стресса ЭР [150].

Высокая биологическая активность органических форм селена, их уникальная антиоксидантная активность, способность защиты от онкологических, кардиологических и нейрогенных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), увеличение продолжительности жизни выявлены в различных исследованиях [151–155].

Витамин С. Эндотелиопротективное действие аскорбиновой кислоты может реализовываться за счет высокой антиоксидантной активности. Аскорбиновая кислота может выступать в качестве донора и акцептора ионов водорода благодаря наличию в структуре двух фенольных групп, ее антиоксидантные свойства характеризуются широким спектром инактивирующего действия на различные свободные радикалы. Аскорбиновая кислота необходима для нормальной функции эндотелия [156] и предотвращает микрососудистую дисфункцию и вызванное H_2O_2 повреждение в культивируемых микрососудистых эндотелиальных клетках [157]. Согласно ряду исследований, прием аскорбиновой кислоты способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии. Применение витамина С в качестве антиоксиданта приводит к снижению деградации NO, улучшает функцию эндотелия и потенцирует активность NO у больных с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением, артериальной гипертензией, ИБС [158]. Витамин С превосходит другие антиоксиданты плазмы крови в защите липидов от перекисного окисления [159], уменьшая оксидативный стресс за счет торможения процессов перекисного окисления липопротеидов низкой плотности и повышения экспрессии eNOS, улучшает, таким образом, показатели функции эндотелия [160]. Аскорбиновая кислота также усиливает активность eNOS за счет повышения уровней внутриклеточного тетрагидробиоптерина – производного фолатов [161]. Показано улучшение эндотелий-зависимой дилатации периферических сосудов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [162]. Также одной из важных составляющих эндотелиопротективной активности аскорбиновой кислоты являются нормализация проницаемости капилляров путем участия в синтезе коллагена и проколлагена, возможность проявлять противовоспалительные свойства, нормализовать содержание иммуноглобулина Е.

Фолаты и их активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат улучшают биодоступность NO за счет повышения активности эндотелиальной eNOS [163], снижают выработку супероксида в подкожных венах пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование ($n=117$), увеличивая уровни тетрагидробиоптерина и активность eNOS [164]. Показано влияние тетрагидробиоптерина (19 мг/кг внутривенно) на биодоступность NO и почечную гемодинамику у здоровых добровольцев: отмечено дозозависимое увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и уровней NOx (с 49,3

до 59,7 мкМ; $p=0,058$) в сыворотке крови. Оральный прием тетрагидробиоптерина в течение 3 сут (800 мг/сут) имел схожие эффекты [165].

Метафолин (кальциевая соль L-5-метилтетрагидрофолевой кислоты) является биологически активной формой фолата. Результаты многочисленных фармакокинетических исследований продемонстрировали, что метафолин обладает более высокой биодоступностью и, с учетом контроля биомаркеров, более эффективно, чем фолевая кислота, повышает фолатный статус у пациентов как с наличием, так и при отсутствии полиморфизма генов фолатного цикла [166].

Токоферол способен влиять на некоторые показатели гемореологии крови, улучшая тем самым функцию эндотелия. Оказывает антиагрегантный эффект, связанный с ингибированием образования тромбосана A2 и торможением перекисного окисления липидов [167]. Альфа-токоферол влияет на синтез эндотелиального NO посредством воздействия на eNOS. Альфа-токоферол (10–200 мкМ, 24 ч) увеличил фосфорилирование eNOS по серину-1177, образование цитрулина и цГМФ. Совместная инкубация клеток с аскорбиновой кислотой (100 мкМ, 24 ч) усилила эффекты альфа-токоферола на фосфорилирование eNOS и образование NO [168].

Улучшение гемодинамики и функции эндотелия под действием витамина Е может быть связано с его способностью снижать активность протеинкиназы С и ее b-изоформы. Протеинкиназа С стимулирует ряд митоген-активируемых киназ, осуществляющих фосфорилирование транскрипционных факторов, что приводит к нарушению продукции компонентов базальной мембраны, молекул адгезии и цитокинов, гиперпродукции внеклеточного матрикса, нарушениям проницаемости сосудистой стенки [162]. Все эти данные свидетельствуют об эндотелиопротективном действии токоферола, связанным не только с воздействием на вазодилатирующую функцию эндотелия, но также и на другие ключевые звенья патогенеза развития эндотелиальной дисфункции.

При выборе витамина Е важно обращать внимание на его растительное или синтетическое происхождение. Следует отметить, что натуральный витамин Е в d-форме имеет более высокую биологическую активность (более чем на 26 %), чем синтетический витамин Е в dl-форме [169].

Существуют данные о том, что **ретинол** в составе антиоксидантных комплексов (кислота аскорбиновая, альфа-токоферола ацетат, ретинола ацетат) оказывает положительное влияние на функцию эндотелия. В клиническом исследовании комплексного лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей комплекс вызывал снижение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, снижение количества свободных радикалов, обладал мембраностабилизирующим действием (сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления), а также оказывал ингибирующее влияние на выраженность нитрозилирующего стресса, что, по-видимому, приводит к восстановлению функционального состояния эндотелия [170].

Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты. Являясь субстратом для производства цитокинов, некоторых гормонов, ω -3-ПНЖК служат сигнальными регуляторными молекулами, участвующими в построении миелиновых оболочек, клеточных мембран, обеспечении их функциональности, регуляции проницаемости, текучести, эластичности, являются активаторами нормального деления стволовых клеток, активаторами синтеза регуляторных белков, отвечают за когнитивные функции и еще десятки разнообразных других.

ПНЖК омега-3 вызывают Ca-независимую активацию eNOS, транслокацию eNOS в цитозоль и ее диссоциацию от кавеолина-1, что приводит к эндотелий-зависимой вазорелаксации [171]. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в соотношении 6:1 ослабляют сократительные реакции артерий посредством повышенного эндотелиального образования NO через серотонинергические пути [173]. Помимо положительного воздействия на сердечно-сосудистую систему (снижение восприимчивости к желудочковой аритмии; антитромбогенный и антиоксидантный эффекты; замедление роста атеросклеротических бляшек путем снижения экспрессии адгезивных молекул и фактора роста тромбоцитов; содействие эндотелиальному фактору релаксации путем стимулирования производства окиси азота; а также слабый гипотензивный эффект), у ω -3-ПНЖК также отмечен системный (прямой и косвенный) противовоспалительный эффект [173]. Они могут улучшать функции мозга, воздействуя на эндотелиальные клетки цереброваскулярных сосудов, способствуя вазодилатации и перфузии.

При выборе омега-3 ПНЖК важно обращать внимание на сырье. В филе дикой холодноводной глубоководной рыбы содержится повышенное содержание омега-3 ПНЖК, при низком количестве ртути и других тяжелых металлов, которые присутствуют в большом количестве в печени рыбы. Важно обращать внимание на технологии очистки от солей тяжелых металлов и количественные характеристики отсутствия загрязненностью ртутью. Омега-3 в виде биологически активных добавок должна быть стандартизирована по содержанию как омега-3, так и ЭПК (эйкозапентаеновой) и ДГК (докозагексаеновой кислот). Выбор качественной омега-3 поможет реализовать ожидаемые позитивные эффекты в отношении эндотелиопротекции и хронического низкоуровневого воспаления.

Заключение

Старение ассоциировано с усилением оксидативного стресса и провоспалительным фенотипом эндотелиальных клеток. Чрезмерная или длительная активация эндотелия под действием провоспалительных цитокинов лежит в основе дисфункции эндотелия [174].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что при старении происходит структурная перестройка эндотелия и развивается его дисфункция, которая приводит к снижению синтеза вазодилатирующих и усилению продукции вазоконстрикторных факторов.

Было показано, что минорные вещества, включающие полифенолы, аминокислоты, витамины и минералы, минимизируют окислительный стресс и стимулируют выработку оксида азота, что позволяет предположить, что включение антиоксидантов в комплексную терапию может быть эффективным для противодействия неблагоприятным последствиям возрастной эндотелиальной дисфункции [175–177].

У пожилых людей дефицит витаминов может развиться вследствие возрастных изменений, связанных с изменением состава и активности микробиоты кишечника, синтезирующей витамины, и снижением их биодоступности. В то же время насыщение организма пожилых людей витаминами и минералами чрезвычайно важно, поскольку многие из них являются регуляторами окислительных процессов и выполняют функции геронпротекторов.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в исследовании возрастных изменений микроциркуляторного русла, эндогенных антиоксидантных механизмов и эндотелий-зависимой вазодилатации, еще предстоит изучить, каким образом можно предотвратить или замедлить эти патологические изменения. Необходимы дополнительные исследования влияния пищевых и эндогенных антиоксидантов на функцию эндотелия у пожилых людей.

Список литературы / References

- Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res*. 2000; 49: 11–18.
- Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res*. 2000; 49: 11–18.
- Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287: R1014–R1030. DOI: 10.1152/ajpregu.00124.2004
- Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004; 84: 1381–1478. DOI: 10.1152/physrev.00047.2003
- Lehoux S. Redox signalling in vascular responses to shear and stretch. *Cardiovasc Res*. 2006; 71: 269–279.
- Csiszar A, Labinsky N, Oros Z, Xiangmin Z, Buffenstein R, Ungvari Z. Vascular aging in the longest-living rodent, the naked mole rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293: H919–H927. DOI: 10.1152/ajpheart.01287.2006
- Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res*. 2005; 66: 286–294. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.12.027
- Belik J, Jerkic M, McIntyre BA, Pan J, Leen J, Yu LX, Henkelman RM, Toporsian M, Letarte M. Age-dependent endothelial nitric oxide synthase uncoupling in pulmonary arteries of endoglin heterozygous mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 297: L1170–L1178. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2009
- Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51: 1289–1301. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.033
- Geng L, Cahill-Smith S, Li JM. 190 Nox2 activation and oxidative damage of cerebral vasculature and locomotor function in ageing mice. *Heart*. 2014; 100 (Suppl 3): A105–A106.
- Paneni F, Osto E, Costantino S, Mateescu B, Briand S, Coppolino G, Perna E, Mocharri P, Akhmedov A, Kubant R, Rohrer L, Malinski T, Camici GG, Matter CM, Mechtch-Grigoriou F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction. *Circulation*. 2013; 127: 1229–1240. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000826
- Turgeon J, Haddad P, Dussault S, Groleau J, Maingrette F, Perez G, Rivard A. Protection against vascular aging in Nox2-deficient mice: Impact on endothelial progenitor cells and reparative neovascularization. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 122–129. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.003
- Troft DW, Seawright JW, Luttrell MJ, Woodman CR. NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species contribute to age-related impairments of endothelium-dependent dilation in rat soleus feed arteries. *J Appl Physiol* (1985). 2011; 110: 1171–1180. DOI: 10.1152/jappphysiol.01037.2010
- Podlitsky A, Ballabh P, Csiszar A. Oxidative stress and endothelial dysfunction in pulmonary arteries of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298: H346–H351. DOI: 10.1152/ajpheart.00972.2009
- Simão S, Gomes P, Pinto V, Silva E, Amaral JS, Igreja B, Afonso J, Serrão MP, Pinho MJ, Soares-da-Silva P. Age-related changes in renal expression of oxidant and antioxidant enzymes and oxidative stress markers in male SHR and WKY rats. *Exp Gerontol*. 2011; 46: 468–474. DOI: 10.1016/j.exger.2011.02.003
- Hecker L, Logsdon NJ, Kurundkar D, Kurundkar A, Bernard K, Hock T, Meldrum E, Sanders YY, Thannickal VJ. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med*. 2014 Apr 9; 6 (231): 231ra47. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008182. PMID: 24718857; PMCID: PMC4545252.
- Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ. Res*. 2018; 123 (7): 825–848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563
- Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med. J*. 2012; 53 (2): 258–261. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016 Dec 29; 5: e47. DOI: 10.1017/jns.2016.41. Erratum in: *J Nutr Sci*. 2025 Jan 29; 14: e11. DOI: 10.1017/jns.2024.73. PMID: 28620474; PMCID: PMC5465813.

20. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z. (2017) Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chem Rev*. 117 (12): 7762–7810.
21. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. (2018) Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol*. 28 (6): 436–453.
22. Barbosa MC, Grosso RA, Fader CM. Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 9; 9: 790. DOI: 10.3389/fendo.2018.00790. PMID: 30687233; PMCID: PMC6333684.
23. Höhn A, Weber D, Jung T, Off C, Hugo M, Kochlik B, Kehm R, König J, Grune T, Castro JP. Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biol*. 2017 Apr; 11: 482–501. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.001. Epub 2016 Dec 7. PMID: 28086196; PMCID: PMC5228102.
24. Wamakulasuriya S.N., Ziaullah, Rupasinghe H.P. Long chain fatty acid acylated derivatives of quercetin-3-O-glucoside as antioxidants to prevent lipid oxidation. *Biomolecules*. 2014; 4: 980–993. DOI: 10.3390/biom4040980
25. Wu C. M., Lin K. W., Teng C. H., Huang A. M., Chen Y. C., Yen M. H., Wu W. B., Pu Y. S., Lin C. N. Chalcone derivatives inhibit human platelet aggregation and inhibit growth in human bladder cancer cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 1191–1198. DOI: 10.1248/bpb.14-00099
26. Ahmad A., Khan R. M., Alkharfy K. M. Effects of selected bioactive natural products on the vascular endothelium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013; 62: 111–121. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182927e47
27. Howitz K. T., Bitterman K. J., Cohen H. Y., Lamming D. W., Lavu S., Wood J. G. et al. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 425 (6954): 191–196. DOI: 10.1038/nature01960
28. Bonkowski M. S., Sinclair D. A. (2016). Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 17 (11): 679–690. DOI: 10.1038/nrm.2016.93
29. Moiseeva A. M., Zheleznyak N. V., Generalova A. G., Moiseev D. V. Phytoalexin resveratrol: methods of determination, mechanisms of action, prospects for clinical use. *Bulletin of Pharmacology*. 2012; 1 (55): 63–73. (In Russ.).
30. Csizsar A, Labinsky N, Podlitsky A, Kaminski PM, Wolin MS, Zhang C, Mukhopadhyay P, Pachter P, Hu F, De Cabo R, Ballabriga P, Ungvari Z. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294: H2721–H2735.
31. Csizsar A, Labinsky N, Pinto JT, Ballabriga P, Zhang H, Losonczy G, Pearson K, De Cabo R, Pachter P, Zhang C, Ungvari Z. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297: H13–H20.
32. Brown K., Theofanous D., Britton R. G., Aburido G., Pepper C., Undru S. S. et al. (2024). Resveratrol for the management of human health: how far have we come? A systematic review of resveratrol clinical trials to highlight gaps and opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 25 (2): 747. DOI: 10.3390/ijms25020747
33. Nakmareong S., Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Donpunha W, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, Sompamit K, Phisalaphong C. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2011; 383: 519–529. DOI: 10.1007/s00120-011-0624-z
34. Coban D, Milenkovic D, Chanef A, Khalilou-Laschet J, Sabbe L, Palagani A, Vanden Berghe W, Mazur A, Morand C. Dietary curcumin inhibits atherosclerosis by affecting the expression of genes involved in leukocyte adhesion and transendothelial migration. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56: 1270–81. DOI: 10.1002/mnfr.201100818
35. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J*. 2012; 11: 79. DOI: 10.1186/1475-2891-11-79
36. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr*. 2015; 34: 1101–08. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.019
37. Fleenor BS, Sindler AL, Marvi NK, Howell KL, Zigler ML, Yoshizawa M, Seals DR. Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging. *Exp Gerontol*. 2013; 48: 269–76. DOI: 10.1016/j.exger.2012.10.008
38. J Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ. et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9 (1): 187–208. <https://doi.org/10.18632/aging.101149>
39. Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ. et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9 (1): 187–208. <https://doi.org/10.18632/aging.101149>
40. Kocher A., Behnam C., Frank D. The oral bioavailability of curcuminoids in healthy humans is markedly enhanced by micellar solubilisation but not further improved by simultaneous ingestion of sesamin, ferulic acid, naringenin and xanthohumol. *J. Funct. Foods*. 2015; 14: 183–191.
41. Yang Y, Li Y, Wang J, Sun K, Tao W, Wang Z. et al. Systematic investigation of Ginkgo biloba leaves for treating cardiovascular diseases in an animal model. *ACS Chem Biol*. 2017; 12: 1363–72. DOI: 10.1021/acscchembio.6b00762
42. Liu H, Wang X, Wang G, Cui P, Wu S, Ai C. et al. The nearly complete genome of Ginkgo biloba illuminates gymnosperm evolution. *Nat Plants*. 2021; 7: 748–56. DOI: 10.1038/s41477-021-00933-x
43. Kowalska I, Adach W, Stochmal A, Olas B. A comparison of the effects of apigenin and seven of its derivatives on selected biomarkers of oxidative stress and coagulation in vitro. *Food Chem Toxicol*. 2020; 136: 111016. DOI: 10.1016/j.fct.2019.111016
44. Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52: 727–49. DOI: 10.1007/s40262-013-0074-5
45. Kuznetsova S. M., Glazovskaya I. I. Use of Tanakan for Neuropharmacological Rehabilitation of Patients After Stroke: Report Abstract. Proceedings of the Scientific and Practical Symposium (Tanakan). Kiev. 1997. P. 7.
46. Yuryev D. V., Eller K. I., Arzamastsev A. P. Analysis of Flavonoid Glycosides in Ginkgo Biloba-Based Preparations and Dietary Supplements. *Pharmacy*. 2003; 2: 7. (In Russ.).
47. Zuzuk B. M., Kutsik R. V., Tomchuk Yu. et al. Ginkgo Biloba [Analytical Review]. *Pharmacist*. 2001; 19: 34; Zuzuk B. M., Kutsik R. V., Tomchuk Yu. et al. Ginkgo biloba [analytical review]. *Pharmacist*. 2001; 21: 25. (In Russ.).
48. Clayton ZS, Hutton DA, Brunt VE, VanDongen NS, Ziemba BP, Casso AG, et al. Apigenin restores endothelial function by ameliorating oxidative stress, reverses aortic stiffening, and mitigates vascular inflammation with aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 321: H185–96. DOI: 10.1152/ajpheart.00118.2021
49. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20: 589–610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1
50. Zuzuk B. M., Kutsik R. V., Tomchuk Yu. et al. Ginkgo biloba [analytical review]. *Pharmacist*. 2001; 19: 34.
51. Onyshch T. E., Makarova L. M., Pogorely V. E. Mechanisms of realization of pharmacological activity of ginkgo biloba extract. *Modern science-intensive technologies*. 2005; 5: 22–25. URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=22912> (date of access: 17.07.2025).
52. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, et al. Chemical, pharmacological, and clinical profile of the East Asian medicinal plant, *Centella asiatica* (Phytomedicine). 2000; 7 (5): 427–448. DOI: 10.1016/S0944-7113 (00) 80065-3
53. James JT, Dubery IA. Pentacyclic triterpenoids from the medicinal herb, *Centella asiatica* (L.) Urban. *Molecules*. 2009; 14 (10): 3922–3941. DOI: 10.3390/molecules14103922
54. Kim WJ, Kim JD, Veriansyah B, Kim J, Oh SG, Tjandrawinata RR. Extraction of Asiaticoside from *Centella asiatica*: effects of solvents and extraction methods. *Biochemistry*. 2004; 23: 339–344.
55. Gupta YK, Kumar MHV, Srivastava AK. Effect of *Centella asiatica* on pentyleneetetrazole-induced kindling, cognition, and oxidative stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 74 (3): 579–585. DOI: 10.1016/S0091-3057 (02) 01044-4
56. Rao SB, Chetana M, Uma DP. *Centella asiatica* treatment during postnatal period enhances learning and memory in mice. *Physiol Behav*. 2005; 86 (4): 449–457. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.07.019
57. Chen Y, Han T, Rui Y. et al. Effects of total triterpenes of *Centella asiatica* on the Depression behavior and concentration of amino acid in forced swimming mice. *Zhong Yao Cai*. 2003; 26 (12): 870–873.
58. Fitrawan LO, Ariastuti R, Tjandrawinata RR, Nugroho AE, Pramono S. Antidiabetic effect of combination of fractionated extracts of *Andropogon paniculatus* and *Centella asiatica*: in vitro study. *Asian Pac J of Trop Biomed*. 2018; 8 (11): 527. DOI: 10.4103/2221-1691.245957
59. Abdul Khisam E. E., Rofi M. S., Khalid A. M., Dzhalaluddin A. F., Mokhammad Yusof M. I., Idris M. K. H. i. dr. Kombinirany ekstrakt Moringi maslinchoni i tsentella aziatskaya moduliroyet oksitel'nyy stress i starenieyev fibroblastakh dermy cheloveka, indutsirovannykh perekis'yu vodoroda. *Turk J. Biol*. 2018; 42 (1): 33–44.
60. Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Grimaldi R, Marelli C. et al. The micro-circulatory activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. A double-blind study. *Minerva Cardioangiologica*. 1994; 42: 299–304.
61. Belcaro GV, Grimaldi R, Guidi G. Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TIFCA. *Angiology*. 1990; 41: 533–40. DOI: 10.1177/000331979004100705
62. De Sanctis MT, Incandela L, Cesarone MR, Grimaldi R, Belcaro G, Marelli C. Acute Effects of TIFCA on capillary filtration in severe venous Hypertension. *Painminerva Med*. 1994; 36: 87–90.
63. McKay DL, Blumberg J. B. The role of tea in human health: An update. *J. Am. Coll. Nutr*. 2002; 21: 1–13. DOI: 10.1080/07315724.2002.10719187
64. Cabrera C., Giménez R., López M. C. Determination of tea components with antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem*. 2003; 51: 4427–4435. DOI: 10.1021/jf0300801
65. Graham H. N. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev. Med*. 1992; 21: 330–342. DOI: 10.1016/0091-7435(92)90041-F
66. Del Rio D., Stewart A. J., Mullen W., Burns J., Lean M. E., Brighenti F., Crozier A. HPLC–MSn analysis of phenolic compounds and purine alkaloids in green and black tea. *J. Agric. Food Chem*. 2004; 52: 2807–2815. DOI: 10.1021/jf0354848
67. Jiang D. J., Jiang J. L., Tan G. S., Huang Z. Z., Deng H. W., Li Y. J. Demethylbellidifolol inhibits adhesion of monocytes to endothelial cells via reduction of tumor necrosis factor alpha and endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Planta Med*. 2003; 69: 1150–1152. DOI: 10.1055/s-2003-818008
68. Böger R. H., Sydow K., Borlak J., Thum T., Lenzen H., Schubert B., Tsikas D., Bode-Böger S. M. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ. Res*. 2000; 87: 99–105. DOI: 10.1161/01.RES.87.2.99
69. Xuan C., Tian Q. W., Li H., Zhang B. B., He G. W., Lun L. M. Levels of asymmetric dimethyl-arginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015. DOI: 10.1177/2047487315586094
70. Tang W. J., Hu C. P., Chen M. F., Deng P. Y., Li Y. J. Epigallocatechin gallate preserves endothelial function by reducing the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2006; 84: 163–171. DOI: 10.1139/y05-156
71. Wang X., Ouyang Y. Y., Liu J., Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br. J. Nutr*. 2014; 111: 1–11. DOI: 10.1017/S000711451300278X
72. Enseleit F., Sudano I., Periat D., Winnik S., Wolfrum M., Flammer AJ. et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1589–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr482
73. Ryan J., Croft K., Mori T., Wesnes K., Spong J., Downey L. et al. An examination of the effects of the antioxidant Pycnogenol® on cognitive performance, serum lipid profile, endocrinological and oxidative stress biomarkers in an elderly population. *J. Psychopharmacol*. 2008; 22: 553–62. DOI: 10.1177/0269811108081584
74. Canal R., Comitator R., Schonlau F., Virgili F. The anti-inflammatory pharmacology of Pycnogenol in humans involves COX-2 and 5-LOX mRNA expression in leukocytes. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9: 1145–9. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.06.001
75. Schäfer A., Chovanova Z., Muchova J., Sumegova K., Liptakova A., Durackova Z. et al. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Biomed Pharmacother*. 2005; 60: 5–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2005.08.006
76. Uhlenhuth K., Högger P. Facilitated cellular uptake and suppression of inducible nitric oxide synthase by a metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Free Radic Biol Med*. 2012; 53: 305–13. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.013
77. Kurlbaum M., Mülle M., Högger P. Facilitated uptake of a bioactive metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol) into human erythrocytes. *PLoS One*. 2013; 8: e63197. DOI: 10.1371/journal.pone.0063197
78. Marini A., Grether-Beck S., Jaenicke T., Weber M., Burki C., Formann P. et al. Pycnogenol(R) effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012; 25: 86–92. DOI: 10.1159/000335261
79. Grether-Beck S., Marini A., Jaenicke T., Krumann J. French maritime pine bark extract (Pycnogenol(R)) effects on human skin: Clinical and molecular evidence. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016; 29: 13–7. DOI: 10.1159/000441039
80. Natfagh-Eshiviani E., Gheifati A., Barghchi H., Rahbarinejad P., Hachem K., Shalaby MN. et al. The role of Pycnogenol in the control of inflammation and oxidative stress in chronic diseases: Molecular aspects. *Phytother Res*. 2022; 36: 2352–74. DOI: 10.1002/ptr.7454
81. Trebatyck B., Muchova J., Ziaran S., Bujdak P., Breza J., Durackova Z. Natural polyphenols improve erectile function and lipid profile in patients suffering from erectile dysfunction. *Bratisl Med J*. 2019; 120: 941–4. DOI: 10.4149/BLL_2019_158
82. Arcangel P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia*. 2000; 71: 236–44. DOI: 10.1016/S0367-326X(99)00164-1
83. Pettrasi C., Mastromarino A., Spartera C. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Pycno-medicine*. 2007; 7: 383–8. DOI: 10.1016/S0944-7113 (00) 80059-8
84. Weys A-S, Verlaet AAJ, Breynaert A, Naessens T, Fransen E, Verhelst H. et al. Clinical investigation of French maritime pine bark extract on attention-deficit hyperactivity disorder as compared to methylphenidate and placebo: Part 1: Efficacy in a randomised trial. *J Funct Foods*. 2022; 97: 105246. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105246
85. Weys A-S, Verlaet AAJ, Van Herreweghe M, Breynaert A, Fransen E, De Meester I. et al. Clinical investigation of French maritime pine bark extract on attention-deficit hyperactivity disorder as compared to methylphenidate and placebo: Part 2: Oxidative stress and immunological modulation. *J Funct Foods*. 2022; 97: 105247. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105247

86. Donovan EK, Kekes-Szabo S, Lin JC, Massey RL, Cobb JD, Hodgins KS, et al. A placebo-controlled, pseudo-randomized, crossover trial of botanical agents for Gulf War illness: Curcumin (*Curcuma longa*), Boswellia (*Boswellia serrata*), and French maritime pine bark (*Pinus pinaster*). *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18: 2468. DOI: 10.3390/ijerph18052468
87. Belcaro G, Cesarone MR, Erichi S, Zulli C, Erichi BM, Vinciguerra G, et al. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteo-arthritis Study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res*. 2008; 22: 518–23. DOI: 10.1002/ptr.2376
88. Zhao H, Wu J, Wang N, Grether-Beck S, Krutmann J, Wei L. Oral Pycnogenol® intake benefits the skin in urban Chinese outdoor workers: A randomized, placebo-controlled, double-blind, and crossover intervention study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021; 56: 1–11. DOI: 10.1159/000514323
89. Cai C, Zeng B, Lin L, Zheng M, Burki C, Grether-Beck S, et al. An oral French maritime pine bark extract improves hair density in menopausal women: A randomized, placebo-controlled, double blind intervention study. *Health Sci Rep*. 2023; 6: e1045. DOI: 10.1002/hsr.1045
90. Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone M.R., Di Renzo A., Grossi M.G., Ricci A., et al. Pycnogenol improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25: 537–40. DOI: 10.1089/jop.2009.0023
91. Kohama T, Negami M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women. *J Reprod Med*. 2013; 58: 39–46.
92. Wilson D, Evans M, Guthrie N, Shama P, Baisley J, Schonlau F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study to evaluate the potential of Pycnogenol for improving allergic rhinitis symptoms. *Phytother Res*. 2010; 24: 1115–9. DOI: 10.1002/ptr.3232
93. Watanabe K, Hiramine H, Hamada N. Effects of French pine bark extract chewing gum on oral Malodour and salivary bacteria. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2018; 64: 185–91. DOI: 10.3177/jnsv.64.185
94. Ackerman J, Clifford T, McNaughton LR, Bentley DJ. The effect of an acute antioxidant supplementation compared with placebo on performance and hormonal response during a high volume resistance training session. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014; 11: 10. DOI: 10.1186/1550-2783-11-10
95. Kurlbaum M, Mülle K, Högger P. Facilitated uptake of a bioactive metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol) into human erythrocytes. *PLoS One*. 2013; 8: e63197. DOI: 10.1371/journal.pone.0063197
96. Hosseini S, Lee J, Sepulveda RT, Rohdewald P, Watson RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of Pycnogenol in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients. *Nutr Res*. 2001; 21: 1251–60. DOI: 10.1016/S0271-5317(01)00342-6
97. Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S, Umemura T, Jitsuike D, Soga J, et al. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res*. 2007; 30: 775–80. DOI: 10.1291/hyres.30.775
98. Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. *Life Sci*. 2004; 74: 855–62. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.07.037
99. Zibadi S, Rohdewald P, Park D, Watson RR. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. *Nutr Res*. 2008; 28: 315–20. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.03.003
100. Schäfer A, Högger P. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit alpha-glucosidase. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77: 41–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.10.011
101. Laidlaw S.A., Shultz T.D., Cecchino J.T., Kopple J.D. Plasma and urine taurine levels in vegans. *Am. J. Clin. Nutr*. 1988; 47: 660–663.
102. Chang Y.C., Ding S.T., Lee Y.H., Wang Y.C., Huang M.F., Liu I.H. Taurine homeostasis requires de novo synthesis via cysteine sulfinic acid decarboxylase during zebrafish early embryogenesis. *Amino Acids* 2013; 44: 615–629.
103. Zhang D., Fan J., Liu H., Qiu G., Cui S. Testosterone enhances taurine synthesis by upregulating androgen receptor and cysteine sulfinic acid decarboxylase expressions in male mouse liver. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2023; 324: G295–G304.
104. Shama S., Sahoo B.M., Banik B.K. Biological Effects and Mechanisms of Taurine in Various Therapeutics. *Curr. Drug Discov. Technol*. 2023, online ahead of print.
105. Sbrodio J.L., Snyder S.H., Paul B.D. Regulators of the transsulfuration pathway. *Br. J. Pharmacol*. 2019; 176: 583–593.
106. Park E., Park S.Y., Cho I.S., Kim B.S., Schuller-Levis G. A Novel Cysteine Sulfinic Acid Decarboxylase Knock-Out Mouse: Taurine Distribution in Various Tissues with and without Taurine Supplementation. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 975 Pt 1: 461–474.
107. Guizoni D.M., Vettorazzi J.F., Carneiro E.M., Davel A.P. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids. *Nitric Oxide*. 2020; 94: 48–53. (PDF) Functional role of Taurine in aging and cardiovascular health: An updated overview.
108. Gambardella J., Khondkar W., Morelli M.B., Wang X., Santulli G., Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020; 8: 277.
109. Fennessy F.M., Moneley D.S., Wang J.H., Kelly C.J., Bouchier-Hayes D.J. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation*. 2003; 107: 410–415.
110. El Idissi A., Okeke E., Yan X., Sidime F., Neuwirth L.S. Taurine regulation of blood pressure and vasoactivity. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013; 775: 407–425.
111. Yildiz O., Ulusoy K.G. Effects of taurine on vascular tone. *Amino Acids*. 2022; 54: 1527–1540.
112. Sun B., Maruta H., Ma Y., Yamashita H. Taurine Stimulates AMP-Activated Protein Kinase and Modulates the Skeletal Muscle Functions in Rats via the Induction of Intracellular Calcium Influx. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24: 4125.
113. Ra S.G., Choi Y., Akazawa N., Kawanaka K., Ohmori H., Maeda S. Effects of Taurine Supplementation on Vascular Endothelial Function at Rest and After Resistance Exercise. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1155: 407–414.
114. Katakawa M., Fukuda N., Tsunemi A., Mori M., Maruyama T., Matsumoto T., Abe M., Yamori Y. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidant in healthy men and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res*. 2016; 39: 848–856.
115. Guizoni D.M., Freitas I.N., Victorio J.A., Possebon I.R., Araujo T.R., Carneiro E.M., Davel A.P. Taurine treatment reverses protein malnutrition-induced endothelial dysfunction of the pancreatic vasculature: The role of hydrogen sulfide. *Metabolism*. 2021; 116: 154701.
116. Ferreira Abud G., Giolo De Carvalho F., Botilucci G., Travieso S.G., Bueno Junior C.R., Barbosa Junior F., Marchini J.S., de Freitas E.C. Taurine as a possible antiaging therapy: A controlled clinical trial on taurine antioxidant activity in women aged 55 to 70. *Nutrition*. 2022; 101: 111706.
117. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: Prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids*. 2012; 42: 2223–2232.
118. Kang Y.J., Choi M.J. Liver Antioxidant Enzyme Activities Increase After Taurine in Ovariectomized Rats. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 975 Pt 2: 1071–1080.
119. Sun Q., Wang B., Li Y., Sun F., Li P., Xia W., Zhou X., Li Q., Wang X., Chen J., et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension*. 2016; 67: 541–549.
120. Scabora J.E., de Lima M.C., Lopes A., de Lima I.P., Mesquita F.F., Torres D.B., Boer P.A., Gontijo J.A. Impact of taurine supplementation on blood pressure in gestational protein-restricted offspring: Effect on the medial solitary tract nucleus cell numbers, angiotensin receptors, and renal sodium handling. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2015; 16: 47–58.
121. Abebe W., Mozaffari M.S. Effects of chronic taurine treatment on reactivity of the rat aorta. *Amino Acids* 2000; 19: 615–623.
122. Sener G., Ozer Sehirli A., Ipci Y., Cetinel S., Cikler E., Gedik N., Alican I. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2005; 19: 155–164.
123. Fennessy F.M., Moneley D.S., Wang J.H., Kelly C.J., Bouchier-Hayes D.J. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation*. 2003; 107: 410–415.
124. Sun Q., Wang B., Li Y., Sun F., Li P., Xia W., Zhou X., Li Q., Wang X., Chen J., et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension*. 2016; 67: 541–549.
125. Liang W., Yang Q., Wu G., Lin S., Yang J., Feng Y., Hu J. Effects of Taurine and L-Arginine on the Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Insulin Resistance Hypertensive Rats. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 975 Pt 2: 813–819.
126. Forzano I., Avvisato R., Varzideh F., Jankauskas S.S., Cioppa A., Mone P., Salemme L., Kansakar U., Tesoro T., Trimarco V., et al. L-Arginine in diabetes: Clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc. Diabetol*. 2023; 22: 89.
127. Trimarco V., Izzo R., Lombardi A., Coppola A., Fiorentino G., Santulli G. Beneficial effects of L-Arginine in patients hospitalized for COVID-19: New insights from a randomized clinical trial. *Pharmacol. Res*. 2023; 191: 106702.
128. Gambardella J., Fiordalisi A., Spigno L., Lungonelli G., Di Vaia E., Santulli G., Sorrento D., Cerasuolo F.A., Trimarco V., et al. Effects of Chronic Supplementation of L-Arginine on Physical Fitness in Water Polo Players. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021.
129. Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homeostasis. *AIMS Public Health*. 2016; 3 (2): 329–340.
130. Cosaro E., Bonafini S., Montagnana M., et al. Effects of magnesium supplements on blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in healthy young men with a family history of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24 (11): 1213–1220.
131. Shechter M., Sharir M., Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2353–2358.
132. Darooghegi Mofrad M., Dajafarian K., Mozaffari H., Shab-Bidar S. Effect of magnesium supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2018; 273: 98–105.
133. Shechter M., Sharir M., Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2353–2358.
134. Barboglio M., Dominguez LJ, Galioto A., Pineo A., Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magn Res*. 2010; 23 (3): 131–137.
135. Cunha AR, D'El-Rei J, Medeiros F, et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J Hypertens*. 2017; 35 (1): 89–97.
136. Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signaling. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008; 27 (5): 577–587.
137. Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signaling. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008; 27 (5): 577–587.
138. Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signaling. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008; 27 (5): 577–587.
139. Reiterer G, Toborek M, Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors alpha and gamma require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells. *The Journal of nutrition* 2004; 134 (7): 1711–1715.
140. Reiterer G, Toborek M, Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors alpha and gamma require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells. *The Journal of nutrition*. 2004; 134 (7): 1711–1715.
141. Connell P, Young VM, Toborek M, Cohen DA, Barve S, McClain CJ, Hennig B. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *Journal of the American College of Nutrition*. 1997; 16 (5): 411–417.
142. Hennig B, Meerarani P, Ramadass P, Toborek M, Malecki A, Slim R, McClain CJ. Zinc nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1999; 15 (10): 744–748.
143. Kondo Y, Rusnak JM, Hoyt DG, Settineri CE, Pitt BR, Lazo JS. Enhanced apoptosis in metalloprotein null cells. *Molecular pharmacology*. 1997; 52 (2): 195–201.
144. Zhuang X, Pang X, Zhang W, Wu W, Zhao J, Yang H, Qu W. Effects of zinc and manganese on advanced glycation end products (AGEs) formation and AGEs-mediated endothelial cell dysfunction. *Life sciences* 2012; 90 (3–4): 131–139.
145. Wei S, Huang J, Li Y, Zhao J, Luo Y, Meng X, Sun H, Zhou X, Zhang M, Zhang W. Novel zinc finger transcription factor ZFP580 promotes differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into endothelial cells via eNOS/NO pathway. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015; 87: 17–26.
146. Tinggi, U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med*. 2008; 13: 102–108. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0019-4>
147. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharm*. 2003; 57: 134–44.
148. DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium, tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr*. 2003; 133: 1448S–51S. Return to ref 8 in article.
149. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals, antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006; 160: 1–40.
150. Andersen O., Nielsen J.B. Effect of simultaneous low level dietary supplementation with inorganic selenium in whole-body, blood and organ levels of toxic metals in mice. *Environ. Health Perspect*. 1994; 102: 321–324. DOI: 10.1289/ehp.94102s321
151. Guseinov T.M., Yakhyayeva F.R. Selenium and aging: the role of selenium in gerontological processes // *Biomedicine*. 2015; 4: 3–7.
152. Bjorklund G., Shanaida M., Lysyuk R., et al. Selenium: An Antioxidant with a Critical Role in AntiAging. *Molecules*. 2022; 27 (19): 6613–6623. DOI: 10.3390/molecules27196613
153. Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14 (7): 1337–1383. DOI: 10.1089/ars.2010.3275
154. Hori E., Yoshida S., Fuchigami T., et al. Cardiac myoglobin participates in the metabolic pathway of selenium in rats. *Metallomics*. 2018; 10 (4): 614–622. DOI: 10.1039/c8mt00011e
155. Leiter O., Zhuo Z., Rust R., et al. Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab*. 2022; 34 (3): 408–423. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.01.005
156. Maeda N., Hagihara H., Nakata Y., Hiller S., Wilder J., Reddick R. Aortic wall damage in mice unable to synthesize ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 841–846.
157. Armour J, Tymk L, Lidington D, Wilson JX. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J Appl Physiol* (1985). 2001; 90: 795–803.
158. Lebedeva O.V., Cherkasov N.S., Chechukhin V.M. Clinical significance of reambrin use in prevention of cerebral and cardiovascular complications in newborns with very low and extremely low body weight. *Rossiyskiy Vestn. Perinatol. i Pediatrii*. 2010; 2: 19–29.

159. Buvaltsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Int. Med. J.* 2001; 3: 202–209.
160. Rodriguez J.A., Grau A., Eguinoa E. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis*. 2002; 165 (1): 33–40.
161. Huang A., Vita J.A., Venema R.C., Keaney J.F. Jr. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem*. 2000; 275 (23): 17399–406. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002248200>
162. Bondar I.A., Klimontov V.V. Antioxidants in the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2001; 1: 47–53.
163. Stanhewicz A.E., Kenney W.L. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017; 75 (1): 61–70. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw053>
164. Antoniadou C., Shirodaria C., Warrick N. et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2006; 114 (11): 1193–201. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612325>
165. Artunc F., Essig M., Artunc N. et al. Effects of tetrahydrobiopterin on nitric oxide bioavailability and renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Nephrol*. 2008; 21 (6): 850–60.
166. Shikh EV, Makhova AA. Problems in the choice of a folate formulation for correction of folate status. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:304. DOI: 10.18565/aig.2018.8.3340. (In Russ.).
167. Jain S.K., Krueger K.S. et al. Relationship of blood thromboxane-B2 (TxB2) with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on TxB2 and lipid peroxide levels in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care*. 1998; 21 (9): 1511–1516.
168. Heller R., Werner-Felmayer G., Werner E.R. Alpha-tocopherol and endothelial nitric oxide synthesis. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1031: 74–85. <https://doi.org/10.1196/annals.1331.007>
169. M.G. Ipatova, PhD, D.S. Bordin, PhD, Prof. The Role of Nutrition, Nutrients, and Lifestyle Changes in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2025; 21 (2): 58–64. DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-58-64. (In Russ.).
170. Skakun N.P., Shmanko V.V., Okhrimovich L.M. Clinical pharmacology of hepatoprotectors. *Teropoli: Zbruch*. 1995. P. 272.
171. Omura M., Kobayashi S., Mizukami Y. et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+)-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett*. 2001; 487 (3): 361–6. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)02351-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)02351-6)
172. Zgheef F., Perrier S., Remila L. et al. EPA: DHA 6:1 is a superior omega-3 PUFAs formulation attenuating platelets-induced contractile responses in porcine coronary and human internal mammary artery by targeting the serotonin pathway via an increased endothelial formation of nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 2019; 853: 41–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.03.022>
173. Vaisar T, Pennathur S, Green PS. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL. *J Clin Investigation*. 2007; 117 (3): 746–56.
174. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec; 1832 (12): 2216–31. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.08.006. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23994612.
175. Ungvari Z, Orosz Z, Labinsky N, Rivera A, Xiangmin Z, Smith K, Csiszar A. Increased mitochondrial H2O2 production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293: H37–H47.
176. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinsky N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, Jamieson HA, Zhang Y, Dunn SR, Sharma K, Pleshko N, Woollett LA, Csiszar A, Ikeno Y, Le Couteur D, Elliott PJ, Becker KG, Navas P, Ingram DK, Wolf NS, Ungvari Z, Sinclair DA, De Cabo R. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*. 2008; 8: 157–168.
177. Weiss N, Ide N, Abajji T, Nili L, Keller C, Hoffmann U. Aged garlic extract improves homocysteine-induced endothelial dysfunction in macro- and microcirculation. *J Nutr*. 2006; 136: 750S–754S.

Статья поступила / Received 24.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 31.07.2025

Принята в печать / Accepted 01.08.2025

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Прокопенко Елена Валерьевна, руководитель отдела развития и сопровождения МИС и сервисов департамента по развитию медицинской деятельности³. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра⁴. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей⁵. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355–6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Прокопенко Е.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В. Биологический возраст на паузе. Влияние нутрицевтиков на эндотелиальную дисфункцию и процессы старения организма. *Медицинский алфавит*. 2025; (19): 35–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-35-45>

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹, Chief Researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Prokopenko Elena V., head of Dept for Development and Maintenance of Medical Information System and Services of the Department for Development of Medical Activities³. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², Expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center⁴. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors⁵, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355–6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ Invitro LLC, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁵ M.F. Vladimirkii Moscow Regional Scientific Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S.V., Prokopenko E.V., Nikitina E.A., Balashova N.V. Biological age on pause. The effect of nutraceuticals on endothelial dysfunction and aging processes. *Medical alphabet*. 2025; (19): 35–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-19-35-45>

