

## ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е. А. Карташова<sup>1</sup>, М. Г. Романцов<sup>2</sup>, И. В. Сарвилина<sup>3</sup>

Исследованы молекулярные фармакологические эффекты цитофлавина у пациентов с ГЭ при ИСАГ. Применялись следующие методы исследования: оценка жалоб, СМАД, УЗИ, ЭхоКГ, данные липидо- и коагулограммы, молекулярное фенотипирование методом MALDI-TOF-TOF-масс-спектрометрии. Применение комбинации цитофлавина со стандартной терапией ГЭ при ИСАГ приводило к наиболее выраженному обратному развитию клинических симптомов, реставрации гемодинамических, структурно-геометрических параметров сердечно-сосудистой системы, показателей липидо- и коагулограммы, по сравнению с пациентами с ГЭ при ИСАГ, получавшими стандартную терапию. Выявлены молекулярные механизмы действия цитофлавина, включавшие регуляцию активности клеточных сигнальных путей посредством межмолекулярных взаимодействий. Рекомендована к применению оптимизированная терапия ГЭ при ИСАГ, предполагающая прием стандартной терапии и цитофлавина и обеспечивающая геропротекторное действие в отношении сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** цитофлавин; гипертензивная энцефалопатия; механизм действия.

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России остается высокой (40 %) и достигает 80 % у пожилых людей [5]. Для лиц старше 65 лет характерна изолированная систолическая АГ (ИСАГ) [27]. Одним из осложнений ИСАГ является гипертензивная энцефалопатия (ГЭ), смертность от которой в течение 6 мес вследствие гипертензивных кризов составляет 50 % [2, 6, 7, 36].

Лечение ГЭ включает кроме собственно терапии АГ, воздействие на модифицируемые факторы риска АГ (гиперхолестеринемия, повышенную агрегацию тромбоцитов, сахарный диабет, мерцательную аритмию, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамию), улучшение кровоснабжения мозга и метаболизма нервных клеток, что на 30 – 40 % уменьшает угрозу развития инсульта при ИСАГ [3, 4, 6, 19, 26]. Терапия пациентов с ГЭ должна включать лекарственные средства с нейропротекторной, антиоксидантной и метаболической активностью [1, 2]. В ряду высокоэффективных препаратов с метаботропной, нейропротекторной и антигипоксантами активностью значительными преимуществами обладает цитофлавин.

Целью работы явилось исследование влияния цитофлавина (активные компоненты в 1 мл раствора: кислоты янтарная, 100 мг; никотинамид, 10 мг; рибоксин, 20 мг; рибофлавина мононуклеотид, 2 мг) на молекулярные механизмы развития ГЭ у пациентов с ИСАГ.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование являлось пострегистрационным проспективным с параллельным дизайном и проводилось в соответствии с “Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)” (ОСТ № 42 – 511 – 99 от 29.12.98 г.). Исследование выполнено в соответствии с Декларацией Хельсинки /Токио /Венеция /Гонконг /Вашингтон /Эдинбург /Сеул (1964 – 2008 гг.) и с разрешения Этического комитета ГБОУ ВПО “РостГМУ”.

В исследование включено 59 пациентов (36 мужчин и 23 женщины) с диагнозом “Изолированная систолическая артериальная гипертензия. Гипертензивная энцефалопатия”. Длительность ИСАГ в среднем составила 8,3 года.

Критерии включения в исследование: больные старше 65 лет с ИСАГ (систолическое артериальное давление [САД] > 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление [ДАД] < 90 мм рт. ст.) не менее 5 лет, и ГЭ I и II стадии, принимавшие антигипертензивные препараты; значение общего сердечно-сосудистого риска — от незначимого до высокого дополнительного; пациенты с индексом массы тела не более 35 кг/м<sup>2</sup>; добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острое нарушение мозгового кровообращения, нейроинфекция, эпилепсия, болезнь и синдром Паркинсона, бронхообструктивные заболевания, острый инфаркт миокарда, симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность II – III стадии, тяжелые нарушения функций печени и почек, злокачественные новообразования, непереносимость компонентов препарата, аллер-

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41

<sup>3</sup> Медицинский центр “Новомедицина”, Ростов-на-Дону

гия на антагонисты рецепторов к ангиотензину (АТ) II, блокаторы кальциевых каналов (БКК), антиагреганты, гиполипидемические средства; инсулинзависимый сахарный диабет, алкоголизм, наркомании, прием глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты I группы (29 человек) получали стандартное лечение (антагонист рецепторов АТ II — валсартан в дозе 80 мг/сут, блокатор кальциевых каналов — амлодипин в дозе 5 мг/сут, антиагрегант — ацетилсалициловая кислота в дозе 0,1 г/сут, гиполипидемический препарат — аторвастатин в дозе 10 мг/сут, альфа-адреноблокирующее средство — ницерголин 30 мг/сут). Пациенты II группы (30 человек) получали оптимизированную терапию (стандартное лечение плюс с “20” по “30” сутки исследования цитофлавин внутривенно капельно в объеме 10 мл в разведении на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида 1 раз в сутки). Длительность исследования — 30 сут. Контрольная группа (КГ) — лица без ИСАГ и ГЭ (30 человек).

Клинические методы исследования включали оценку жалоб и анамнеза заболевания, неврологического статуса, АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограммы (ЭКГ), электроэнцефалограммы (ЭЭГ), магнитно-резонансной томограммы (МРТ) головного мозга, общий и биохимический анализ крови и мочи.

Фармакологические эффекты цитофлавина оценивали на основе показателей: а) суточного мониторирования АД (BPLab, Россия), ультразвуковой доплерографии сосудов мозга (Pioneer 8080, Nicolet, США), эхокардиографии (SonoAce R3, Samsung Medison, Южная Корея); б) липидограммы (Olympus AU640, Olympus Corporation, Япония); в) коагулограммы (ACL-9000, “Instrumentation Laboratory”, США). Молекулярное фенотипирование плазмы крови включало протеомный анализ методом MALDI-TOF-TOF-масс-спектрометрии (Ultraflex II, “Bruker”, США). Биоинформационный анализ молекул выполняли на основе базы данных Bioinformatic Harvester (Карлсруэ, Германия). Мониторинг безопасности терапии включал частоту, характер, выраженность, длительность неблагоприятных побочных реакций (НПР) и их связь с приемом препаратов. Статистическую обработку материала исследования проводили с использованием пакета программ “Statistica 7.0”. Сравнение независимых переменных в 2 группах осуществляли по *t*-критерию Стьюдента и *U*-критерию Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В “0” сутки исследования верифицированы ИСАГ и ГЭ I и II стадий на основе жалоб и неврологического статуса (цефалгический синдром — 59 человек, вести-

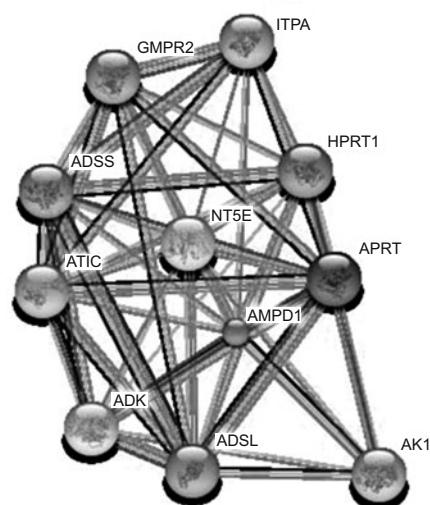


Схема межмолекулярных взаимодействий аденозин-монофосфат деаминазы 1 (представлена в интегрированной базе данных Bioinformatic Harvester, Технологический Институт, Карлсруэ, Германия):

AMPD1 — аденозин-монофосфат деаминаза 1; AK1 — аденилат-киназа 1; ITPA — инозин-трифосфатаза; ADK — аденозин-киназа; ADSS — аденилосукцинат-синтаза; NT5E — 5'-нуклеотидаза; ADSL — аденилосукцинат-лиаза; ATIC — 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид формилтрансфераза; APRT — аденин-фосфорибозил-трансфераза; HPRT1-гипоксантин-фосфорибозил-трансфераза 1; GMPR2 — гуанозин-монофосфат редуктаза 2.

булярно-атактический синдром — 43 человека, психопатологический синдром — 23 человека), АД (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.), ЭКГ (увеличение амплитуды зубцов R5–6 и SV1,2, RV5 = RV6 = 27 мм, SV1 = 20 мм, RV5,6 + S V1,2 = 47 мм, нарушение процесса реполяризации левого желудочка [ЛЖ]), ЭЭГ (подавление альфа-волн, очаговые нарушения), МРТ (дисметаболические нарушения, диффузные изменения белого вещества мозга).

В “0” сутки исследования у пациентов выявлены суточные показатели АД, соответствующие ИСАГ (табл. 1), нормальная геометрия ЛЖ (29 человек), концентрическая гипертрофия ЛЖ (19 человек), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (11 человек). Гемодинамическая картина в сифоне внутренней сонной артерии (ВСА) характеризовалась снижением средней линейной скорости кровотока (ЛСК), незначительным уменьшением пульсаторного индекса (PI); в средней мозговой артерии (СМА) — значимым увеличением средней ЛСК, индекса периферического сопротивления (RI) и PI по сравнению с лицами контрольной группы, увеличением толщины интима-медиа общей сонной артерии (ОСА). Показаны дислипидемические расстройства и склонность к тромбообразованию в исследуемых группах.

На “30” сутки исследования показано достоверное уменьшение минимального суточного и дневного ДАД, максимального дневного и ночного ДАД, сред-

него ночного АД по сравнению с исходными показателями во II группе (табл. 1). Также выявлены увеличение ударного объема (“0 сутки” —  $62,6 \pm 3,2$  мл, “30 сутки” —  $69,4 \pm 2,4$  мл;  $p < 0,05$ ) и фракции выброса ЛЖ (“0 сутки” —  $52,7 \pm 4,1$  %, “30 сутки” —  $61,4 \pm 4,5$  %;  $p < 0,05$ ) при снижении конечно-систолического объема (“0 сутки” —  $40,1 \pm 3,7$  мл, “30 сутки” —  $34,4 \pm 1,6$  мл;  $p < 0,05$ ), конечно-диастолического размера (“0 сутки” —  $5,2 \pm 0,1$  см, “30 сутки” —  $4,9 \pm 0,07$  см;  $p < 0,05$ ) во II группе пациентов. Уменьшение RI в сифоне ВСА (“0 сутки” —  $0,5 \pm 0,02$ , “30 сутки” —  $0,5 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ) и СМА (“0 сутки” —  $0,8 \pm 0,02$ , “30 сутки” —  $0,7 \pm 0,07$ ;  $p < 0,001$ ) происходило во II группе. На “30” сутки исследования выявлены уменьшение уровня холестерина (“0 сутки” —  $6,2 \pm 0,4$  ммоль/л; “30 сутки” —  $4,8 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и холестерина в липопротеинах низкой плотности (“0 сутки” —  $4,0 \pm 0,3$  ммоль/л; “30 сутки” —  $2,6 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) во II группе пациентов.

Увеличение АЧТВ (“0 сутки” —  $26,4 \pm 1,2$  с, “30 сутки” —  $29,4 \pm 1,8$  с;  $p < 0,05$ ), уменьшение протромбина (“0 сутки” —  $143,6 \pm 3,1$  %; “30 сутки” —  $136,4 \pm 2,8$  %;  $p < 0,05$ ), фибриногена (“0 сутки” —  $3,7 \pm 0,1$  мг/дл; “30 сутки” —  $3,2 \pm 0,1$  мг/дл;  $p < 0,01$ ) выявлено во II группе пациентов при снижении уровня Д-димера (I группа: “0 сутки” —  $290,2 \pm 6,4$  нг/мл; “30 сутки” —  $267,3 \pm 5,7$  нг/мл;  $p < 0,001$ ; II группа: “0 сутки” —  $289,6 \pm 6,6$  нг/мл; “30 сутки” —  $240,3 \pm 5,5$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) в обеих группах.

Показана одинаковая динамика абсолютного количества лиц с экспрессией белков-маркеров ишемических, метаболических и дистрофических процессов в сердечно-сосудистой системе и головном мозге на фоне 2 режимов терапии, наиболее выраженная во II группе пациентов (табл. 2). Зарегистрирована легкая и предсказуемая НПР при приеме цитофлавина (сухость во рту,  $n = 2$ ).

Стабилизация показателей центральной и мозговой гемодинамики, структурно-геометрических показате-

Таблица 1. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией и гипертонической энцефалопатией на фоне стандартной и оптимизированной терапии (мм рт. ст.,  $M \pm SEM$ )

Время	Параметры	Максимум	Минимум	Среднее
<b>I группа — стандартная терапия (<math>n = 29</math>), “0” сутки</b>				
сутки (24 ч)	САД,	$182,3 \pm 5,5$	$116,5 \pm 2,0$	$141,2 \pm 3,4$
	ДАД	$144,0 \pm 3,7$	$64,9 \pm 1,9$	$106,4 \pm 2,5$
сутки (8.00 – 22.00)	САД,	$178,9 \pm 4,9$	$119,7 \pm 2,5$	$146,6 \pm 2,4$
	ДАД	$87,7 \pm 3,7$	$58,7 \pm 1,7$	$67,8 \pm 1,6$
ночь (00.00 – 06.00)	САД,	$187,2 \pm 2,7$	$121,8 \pm 2,4$	$130,9 \pm 3,6$
	ДАД	$106,7 \pm 2,1$	$74,7 \pm 1,2$	$81,8 \pm 1,4$
<b>I группа — стандартная терапия (<math>n = 29</math>), “30” сутки</b>				
сутки (24 ч)	САД,	$153,2 \pm 3,5^{1)***2)***}$	$82,4 \pm 3,1^{1)***2)***}$	$131,4 \pm 3,9^{1)***2)**}$
	ДАД	$90,1 \pm 3,2^{1)***2)***}$	$62,8 \pm 1,6$	$84,3 \pm 3,4^{1)***2)***}$
сутки (8.00 – 22.00)	САД,	$152,8 \pm 6,5^{1)***2)***}$	$80,6 \pm 1,7^{1)***2)***}$	$135,5 \pm 4,1^{1)***2)**}$
	ДАД	$88,8 \pm 2,7$	$57,3 \pm 1,6$	$71,5 \pm 1,7^{1)*)2)*}$
ночь (00.00 – 06.00)	САД,	$155,5 \pm 6,3^{1)***2)***}$	$112,3 \pm 3,3^{1)***2)**}$	$122,1 \pm 5,6$
	ДАД	$91,3 \pm 3,2$	$82,8 \pm 2,6^{1)***2)***}$	$86,6 \pm 2,0^{1)*)2)*}$
<b>II группа — стандартная терапия + цитофлавин (<math>n = 30</math>), “0” сутки</b>				
сутки (24 ч)	САД,	$175,3 \pm 2,8$	$110,2 \pm 3,4$	$131,2 \pm 2,4$
	ДАД	$104,0 \pm 2,4$	$60,5 \pm 3,5$	$86,2 \pm 2,5$
сутки (8.00 – 22.00)	САД,	$178,6 \pm 2,8$	$112,8 \pm 2,1$	$136,6 \pm 2,4$
	ДАД	$110,2 \pm 3,0$	$58,6 \pm 1,9$	$67,8 \pm 1,6$
ночь (00.00 – 06.00)	САД,	$171,3 \pm 2,5$	$119,5 \pm 1,5$	$130,5 \pm 1,7$
	ДАД	$100,5 \pm 2,1$	$72,6 \pm 1,9$	$80,2 \pm 2,0$
<b>II группа — стандартная терапия + цитофлавин (<math>n = 30</math>), “30” сутки</b>				
сутки (24 ч)	САД,	$134,9 \pm 2,8^{1)***2)***}$	$100,7 \pm 3,3^{1)***2)**}$	$117,6 \pm 5,5^{1)***2)**}$
	ДАД	$81,3 \pm 3,0^{1)***2)***}$	$69,9 \pm 2,6^{1)*)2)*}$	$74,1 \pm 3,3^{1)***2)**}$
сутки (8.00 – 22.00)	САД,	$136,2 \pm 2,6^{1)***2)***}$	$104,2 \pm 2,9^{1)***2)***}$	$113,2 \pm 5,6^{1)***2)***}$
	ДАД	$83,2 \pm 3,1^{1)***2)***}$	$74,1 \pm 4,2^{1)***2)***}$	$78,9 \pm 2,1^{1)***2)***}$
ночь (00.00 – 06.00)	САД,	$126,8 \pm 5,3^{1)***2)***}$	$94,4 \pm 3,1^{1)***2)***}$	$110,3 \pm 3,5^{1)***2)***}$
	ДАД	$77,7 \pm 2,3^{1)***2)***}$	$67,3 \pm 1,5^{1)*)2)*}$	$73,1 \pm 3,1^{1)*)2)*}$

Примечания:  $n$  — количество пациентов в группе;

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; <sup>1)</sup> и <sup>2)</sup> — вероятность различий по  $t$ -критерию Стьюдента и  $U$ -критерию Манна-Уитни между I группа “0” сутки / I группа “30” сутки; и II группа “0” сутки / II группа “30” сутки.

лей сердца, параметров липидограммы и коагулограммы при приеме цитофлавина у пациентов с ИСАГ и ГЭ сопровождается изменением экспрессии пептидов и белков в плазме крови. Данные белки являются участниками молекулярных путей развития патологии и поэтому могут служить мишенями для новых лекарственных средств на основе цитофлавина.

На фоне получения цитофлавин-ассоциированного лечения показано снижение уровня миозина X в плазме крови, что косвенно свидетельствует о вазодилаторном эффекте цитофлавина на уровне церебральных сосудов в связи с уменьшением связывания миозина X с кальмодулином 2 в миоцитах сосудов. Также снижается активность кальмодулин 2-индуцируемого механизма гибели нейронов и активизируется рост аксонов при ГЭ [25, 29]. Представляется возможным влияние цитофлавина на толщину и жесткость сосудистой стенки, структурно-геометрические показатели ЛЖ через процессы организации миофибриллогенеза и взаимодействия актиновых филаментов в кардиомиоцитах и гладких миоцитах сосудов посредством снижения экспрессии активатора морфогенеза 1 и активации WNT (Wg/Int) — сигнального пути, а также уменьшения уровня в плазме крови и стенке сосудов

конечного продукта гликирования карбоксиметил-лизина [13, 21, 32]. Уменьшение экспрессии неприлизина в плазме крови при приеме цитофлавина может отражать активацию систем глюкоагона, энкефалинов, вещества P, нейротензина, окситоцина, брадикинина, что способствует устранению центральной и мозговой вазоконстрикции посредством рецепторных механизмов и нормализации метаболических процессов в сосудистой стенке [24, 37].

Снижение интенсивности экспрессии ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензиногена, эндотелина 1 в плазме крови на фоне оптимизированной терапии приводит к устранению центральной и мозговой вазоконстрикции, снижению АД в результате уменьшения образования вазоконстриктора АТ II и АТ II-опосредуемого высвобождения альдостерона в коре надпочечников, а также снижения деградации вазодилатора брадикинина [9, 12, 15, 38]. Снижение экспрессии IC, 1D-субъединиц потенциал-зависимых кальциевых каналов L типа в артериях головного мозга у пациентов с ИСАГ и ГЭ при приеме цитофлавина может приводить к уменьшению уровня кальция в митохондриях клеток, снижению активности фактора NF-κB и уровня остеопротегерина, что, в свою оче-

Таблица 2. Профиль белков-маркеров плазмы крови пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией и гипертензионной энцефалопатией на фоне стандартной и оптимизированной терапии (абсолютное количество лиц с экспрессией белков)

№	Название белка	Молекулярная масса, Да	Контрольная группа, (n = 30)	I группа, стандартная терапия (n = 29)		Δ %	II группа, стандартная терапия + цитофлавин (n = 30)		Δ %*
				"0 сутки"	"30 сутки"		"0 сутки"	"30 сутки"	
1	Активатор морфогенеза 1	123396	7	27	18	12,5	28	10	38,5
2	Аполипопротеин D	21262	28	13	17	23,5	14	22	36,4
3	Миозин X	237384	3	25	22	- 13,6	27	18	- 50
4	Неприлизин	85460	2	27	24	- 12,5	28	18	- 55,5
5	Гамма-бутиробетанин-гидроксилаза	44687	29	11	15	26,7	13	22	40,9
6	Рецептор А к эндотелиальному фактору роста сосудов	27042	28	4	22	- 9	5	28	- 38,9
7	Ангиотензин-превращающий фермент	149715	1	8	6	- 33,3	8	5	- 60
8	Бета2-адренорецептор	46459	29	7	9	22,2	10	14	28,6
9	Ангиотензиноген	53154	3	23	20	- 15	24	14	-71,4
10	Аденозин-монофосфат деаминаза 1	90219	28	17	20	15	19	25	24
11	Цитохром P 1A2	58294	29	16	18	11,1	18	22	18,2
12	Альфа-субъединица фактора 1, индуцируемого гипоксией	92670	26	12	14	14,3	11	18	38,9
13	Дельта-рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором	49903	27	18	20	10	18	23	21,7
14	Альфа1D и 1C-субъединицы вольт-аж-зависимых кальциевых каналов L типа	245141	7	27	26	- 3,8	29	24	- 20,8
15	Карбоксиметил-лизин	110000	4	29	25	- 16	29	19	- 52,6
16	Синтаза оксида азота 3	133289	27	5	8	37,5	6	14	85,7
17	Эндотелин I	24425	-	28	24	- 16,7	30	21	- 42,8

**Примечание.** n — количество пациентов в группе; Δ % — прирост количества пациентов с высокой экспрессией белка-маркера в крови в I группе; Δ %\* — прирост количества пациентов с высокой экспрессией белка-маркера в крови во II группе.

редь, уменьшает экспрессию генов, отвечающих за иммунное воспаление, врожденный иммунитет, клеточную выживаемость и дифференцировку [8, 16, 20, 22, 34].

На рисунке представлен пример межмолекулярных взаимодействий аденозин-монофосфат деаминазы 1, катализирующей превращение аденозин-монофосфата в инозин-монофосфат в гладкой мускулатуре сосудов на фоне цитофлавина. Увеличение количества пациентов с экспрессией рецептора А к эндотелиальному фактору роста сосудов, дельта-рецепторов пролифераторов пероксисом, альфа-субъединицы фактора 1, индуцируемого гипоксией, апополипротеина D, цитохрома P 1A2, синтазы оксида азота 3, гамма-бутиробетаин гидроксилазы, бета2-адренорецепторов в плазме крови на фоне приема цитофлавина свидетельствует о возникновении следующих молекулярных эффектов: активации ангиогенеза в органах-мишенях посредством митогенеза и миграции эндотелиальных клеток [35], блокады апоптоза [11], усиления защитного феномена “ишемия — реперфузия” [33], усиления регенерации нейронов через NOTCH-рецепторы [26],  $\beta$ -окисления жирных кислот в кардиомиоцитах [18, 28, 30], интенсивности глюконеогенеза [17, 23], процесса окисления простагландинов, биогенных аминов и реставрации барорефлекторной чувствительности сосудов [31], торможения агрегации [14], активации ацетилхолиновых рецепторов и высвобождения оксида азота в миоцитах [10].

Выявленные молекулярные звенья механизма действия комбинированного лекарственного средства цитофлавин требуют дальнейших исследований с целью детального анализа влияния на них отдельных компонентов препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ динамики экспрессии пептидов и белков в плазме крови лиц с изолированной систолической артериальной гипертензией и гипертензивной энцефалопатией позволил сформировать молекулярную схему механизма действия цитофлавина, составляющими которой являются нейро-, вазо- и кардиопротекторные звенья.

2. Продемонстрирована целесообразность внедрения в клинику оптимизированной схемы применения антигипертензивных и вазоактивных средств с лекарственными препаратами, обладающими метабоотропной, нейропротекторной, антигипоксантажной, антипролиферативной активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головкин, Г. А. Софронов, *Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма*, Лань, СПб (1998).
2. Л. Д. Лукьянова, *Кислородозависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние*, Медицина, Москва (1982).

3. Е. В. Ощепкова, *Consilium Medicum*, **6**(2), 1 – 5 (2004).
4. И. В. Рябоконт, *Фарматека*, № 12, 101 – 104 (2009).
5. С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Р. Г. Оганов, *Укрепление здоровья и профилактика заболеваний*, № 2, 3 – 7 (2001).
6. О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин, *Артериальная гипертензия и церебральный инсульт*, Реафарм, Москва (2001).
7. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман, *Болезни нервной системы*, Медицина, Москва (2001).
8. J. Bergh, Y. Xu, M. Farach-Carson, *Endocrinology*, **145**(1), 426 – 436 (2004).
9. E. Boulpaep, W. Boron, *Medical physiology: a cellular and molecular approach*, Saunders Philadelphia / Elsevier (2009).
10. M. Harris, H. Ju, V. Venema, et al., *Gen. Pharmacol.*, **35**(3), 165 – 170 (2000).
11. K. Holmes, O. Roberts, A. M. Thomas, and M. J. Cross, *Cell Signal.*, **19**(10), 2003 – 2012 (2007).
12. J. Imig, *Hypertension*, **43**(3), 533 – 535 (2004).
13. M. Kan-O, R. Takeya, T. Abe, et al., *Biology Open*, № 1, 889 – 896 (2012).
14. S. Karthikeyan, T. Leung, J. Ladias, *J. Biol. Chem.*, **277**(21), 18973 – 18978 (2002).
15. R. Klabunde, *Cardiovascular Pharmacology Concepts*, Retrieved, Indianapolis, Indiana (2009).
16. T. Krakauer, *Int. Rev. Immunol.*, **27**(5), 286 – 292 (2008).
17. C. Lee, P. Olson, A. Hevener, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**(9), 3444 – 3449 (2006).
18. I. Leung, T. Krojer, G. Kochan, *Chem. Biol.*, **17**(12), 1316 – 1324 (2010).
19. J. G. Ledingham, *Hypertension*, **5**(3), 114 – 119 (1983).
20. D. Li, M. Hallett, W. Zhu, et al., *Development*, **138**(2), 303 – 315 (2011).
21. W. Liu, A. Sato, D. Khadka, et al., *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **105**(1), 210 – 215 (2008).
22. D. Narayanan, Q. Xi, L. Pfeffer, *J. Jaggat, Circ. Res.*, **107**(5), 631 – 641 (2010).
23. D. Nelson, D. Zeldin, S. Hoffman, *Pharmacogenetics*, **14**(1), 1 – 18 (2004).
24. C. Oefner, B. P. Roques, M. C. Fournie-Zaluski, G. E. Dale, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, **60**(2), 392 – 396 (2004).
25. J. Olsen, B. Blagoev, F. Gnad, et al., *Cell*, **127**(3), 635 – 648 (2006).
26. L. Phng, M. Potente, J. Leslie, et al., *Dev Cell.*, **16**(1), 70 – 82 (2009).
27. E. Pinto, *Postgrad. Med. J.*, **83**(976), 109 – 114 (2007).
28. M. Poplawski, J. Mastaitis, X. Yang, C. Mobbs, *Endocrinology*, **151**(11), 5206 – 5217 (2010).
29. Al. Raines, S. Nagdas, M. Kerber, R. Cheney, *J. Biol. Chem.*, **287**(30), 24873 – 24883 (2012).
30. E. Rassart, A. Bedirian, S. Do Carmo, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1482** (1 – 2), 185 – 198 (2000).
31. D. Rosenbaum, V. Cherezov, M. Hanson, et al., *Science*, **318**(5854), 1266 – 1273 (2007).
32. R. Semba, E. Nicklett, L. Ferrucci, *Gerontol.*, **65A**(9), 963 – 975 (2010).
33. G. Semenza, *Genes Dev.*, **14**(16), 1983 – 1991 (2000).
34. L. Stokes, J. Gordon, G. Grafton, *J. Biol. Chem.*, **279**(19), 19566 – 19573 (2004).
35. E. Stuttfeld, K. Ballmer-Hofer, *IUBMB Life*, **61**(9), 915 – 922 (2009).
36. D. G. Vidt, *Am. Heart. J.*, **11**, 220 – 225 (1986).
37. D. Wang, N. Iwata, E. Hama, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **310**(1), 236 – 241 (2003).
38. R. Zhang, X. Xu, T. Chen, et al., *Anal. Biochem.*, **280**(2), 286 – 290 (2000).

## THE INFLUENCE OF CITOFILAVIN ON MOLECULAR MECHANISMS OF HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SYSTOLIC ARTERIAL HYPERTENSION

E. A. Kartashova<sup>1</sup>, M. G. Romantsov<sup>2</sup>, and I. V. Sarvilina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Nakhichevanskii per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia;

<sup>2</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Kirochnaya ul. 41, St.-Petersburg, 191015 Russia;

<sup>3</sup> Novomedicina Medical Center, ul. Sotsialisticheskaya 74, Rostov-on-Don, 344002 Russia

The molecular pharmacological effects of cytoflavin in patients with hypertensive encephalopathy (HE) and isolated systolic arterial hypertension (ISAH) have been investigated using the following methods: assessment of complaints, 24-hour arterial pressure monitoring, ultrasound diagnostics including echocardiography, measurement of lipid profiles and coagulograms, and molecular phenotyping by MALDI-TOF/TOF-MS. A combination of cytoflavin administration with standard therapy of HE and ISAH led to the most expressed return development of clinical symptoms, restoration of the hemodynamic, structural, and geometrical parameters of cardiovascular system, and normalization of the indices of lipid profiles and coagulograms in comparison to patients with HE and ISAH, which accepted only standard therapy. Molecular mechanisms of cytoflavin action have been revealed, which include control of the activity of cellular signaling pathways by means of intermolecular interactions. The optimized therapy of HE and ISAH is recommended for clinical application, which assumes a combined use of standard therapy and cytoflavin and provides a geroprotective action upon the cardiovascular system.

**Keywords:** cytoflavin, hypertensive encephalopathy, isolated systolic arterial hypertension, mechanism of drug action