

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

О.А. Гребенчиков^{1,2}, Т.С. Забелина¹, Ж.С. Филипповская¹, О.Н. Герасименко¹, Е.Ю. Плотников³, В.В. Лихванцев^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва

²ФГБНУ ФАНО «Институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского», Москва

³МГУ им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
им. А.Н. Белозерского, Москва

Роль окислительного стресса в патогенезе различных заболеваний, лечение которых относится к компетенции врачей-интенсивистов, представляется нам недооцененной. Возможно, незамеченным в среде клиницистов оказался определенный прогресс, произошедший в последнее время в понимании молекулярных механизмов окислительного стресса. Несмотря на давно известный токсический эффект АФК, на сегодняшний день они признаны в качестве сигнальных молекул, приводящих к защитному эффекту в клетке, который нашел подтверждение при изучении феномена ишемического и анестетического прекодиционирования. Доказана ключевая роль митохондриальных АФК в развитии и регуляции апоптотической программы в клетке, которая реализуется через индукцию гигантской митохондриальной поры. Открытие ключевой роли фермента ГСК-3 β в торможении ее индукции привело к пониманию, что удержание этой киназы в фосфорилированном состоянии является основной задачей по недопущению гибели клеток органа-мишени. Представляется, что понимание молекулярных механизмов клеточной гибели при ишемии/реперфузии приведет к целенаправленному поиску фармакологических препаратов для цитопroteкции.

- **Ключевые слова:** окислительный стресс, активные формы кислорода, ГСК-3 β , митохондриальная пора, митохондриально-адресованные антиоксиданты

Для корреспонденции: Гребенчиков Олег Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

MOLECULAR MECHANISMS OF OXIDATIVE STRESS

O.A. Grebenchikov^{1,2}, T.S. Zabelina¹, Zh.S. Philippovskaya¹, O.N. Gerasimenko¹, E.Y. Plotnikov³, V.V. Likhvantsev^{1,2}

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

²V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Sciences, Moscow

³Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov, Moscow

The role of oxidative stress in the pathogenesis of various diseases, the treatment of which is within the competence of doctors-intensivists, seems to us undervalued. Perhaps unnoticed in the clinical environment appeared some progress has occurred in recent years in understanding the molecular mechanisms of oxidative stress. In contrast to the long-known toxic effect of ROS, to date, they are recognized as signaling molecules, leading to a protective effect in the cell, which has found confirmation in the study of the phenomenon of ischemic preconditioning and anesthetic. It proved the key role of mitochondrial ROS in the development and regulation of the apoptotic program in the cell, which is implemented through the induction of a giant mitochondrial pore. The discovery of the key role of the enzyme GSK-3 β in inhibiting its induction led to the understanding that the retention of the kinase phosphorylated state is the primary task to prevent the death of the target organ cells. It seems that the understanding of the molecular mechanisms of cell death in ischemia / reperfusion lead to a focused search for pharmacological agents cytoprotection.

- **Keywords:** oxidative stress, reactive oxygen species, GSK-3 β , mitochondrial pore, mitochondria-targeted antioxidants

For correspondence: Oleg A. Grebenchikov — Ph.D., Senior Research Fellow of Anesthesiology and Intensive Care Department, Moscow, Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru



Критические состояния, в развитии которых ведущая роль принадлежит острым нарушением кровообращения тех или иных органов с их последующей дисфункцией, как правило, занимают первые строчки в структуре летальности [1]. В последнее время все более очевидным становится тот факт, что не столько сама ишемия, сколько сле-

дующее за ней восстановление кровотока (реперфузия) является пусковым механизмом, приводящим к развитию «окислительного стресса», который, в свою очередь, является выраженным и в значительной мере необратимым деструктивным процессом, ведущим к гибели реоксигенированных клеток и функциональной несостоятельности

органов [2, 3]. Таким образом, неизбежная, но и крайне необходимая тканевая реперфузия является для организма «палкой о двух концах», поскольку она ассоциируется с дальнейшей дисфункцией ранее ишемизированного органа [4]. Понимание двойственной роли кислорода — и как основной составляющей энергетического обмена, с одной стороны, но и как возможного индуктора образования токсичных метаболитов, с другой, — является неременным условием правильного выбора методов интенсивной терапии обсуждаемых состояний.

Токсические эффекты активных форм кислорода

Под окислительным стрессом обычно понимают совокупность событий, приводящих к дисбалансу в уровнях генерации и нейтрализации активных форм кислорода (АФК) [5], часто вследствие несостоятельности антиоксидантных систем организма. Свободные радикалы, и прежде всего АФК, — это высокореакционные молекулы с неспаренными электронами. Помимо кислорода, такие молекулы могут образовывать атомы азота или серы. Основные формы АФК — это супероксид-анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (ОН), и пероксинитрит ($ONOO^-$). Хотя перекись водорода не является свободным радикалом, она относится к АФК из-за своей высокой реакционной способности [6]. В основе патогенеза окислительного стресса лежат специфические изменения клеточных структур, активностей ряда цитозольных и митохондриальных ферментов, истощение и повреждение антиоксидантных защитных систем, изменение спектра метаболитов и некоторые другие изменения, носящие в основном деструктивный характер [2]. К механизмам, обуславливающим разрушительное воздействие АФК, относятся перекисное окисление липидов всех клеточных мембран, окисление клеточных белков по остаткам тирозина, цистеина и серина, окислительное повреждение клеточной и митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), снижение редокс-потенциала клетки из-за окисления глутатиона и $NAD(P)H_2$ (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат) [7]

Поскольку различные формы АФК достаточно легко переходят друг в друга, трудно четко выявить основного участника окислительного стресса (ОС). Как правило, при изучении механизмов развития ОС рассматривают действие всей совокупности АФК, поскольку изменение содержания одного всегда отражается на количестве остальных.

Как бы то ни было, основным регулятором уровня АФК в клетке является содержание кислорода. Понятно, что в тканях с высоким метаболизмом прекращение подачи кислорода очень быстро приведет к гипоксии, а при параллельном нарушении доставки питательных субстратов, вследствие остановки кровотока наступает состояние, именуемое ишемией [8]. Необратимые изменения, наступающие вследствие ишемии, развиваются в различных тканях в разные сроки. Так, миокард и клетки почек способны пережить эпизод ишемии положительно в минуты,

десять минут, а при определенных обстоятельствах до одного часа, тогда как в мозге уже после нескольких минут гипоксии наступают необратимые явления, связанные с освобождением из клеток мозга токсических доз глутамата [9], который в малых дозах осуществляет сигнальную функцию, а в высоких, токсических дозах превращается в молекулу — убийцу нейронов через систему, опять же, опосредуемую митохондриями [10].

В условиях нормоксии повышенная генерация АФК, приводящая к окислительному стрессу, наблюдается только в очагах воспаления и обусловлена деятельностью фагоцитарных NADPH-оксидазных систем [11]. В данном случае кислородный взрыв является жестко регулируемым событием и оказывает негативное влияние только на те клетки, на которые направлена иммунная реакция.

Образование АФК в соответствии с химическими законами прямо пропорционально концентрации молекулярного кислорода (образование АФК из кислорода — это реакция первого порядка), и, следовательно, чем меньше концентрация молекулярного кислорода, тем меньшее количество АФК генерируется в ткани. Однако так происходит только в некотором физиологическом интервале pO_2 , а при достижении «гипоксического минимума», различного для каждой ткани, дальнейшее уменьшение парциального давления кислорода приводит к парадоксальному увеличению концентрации АФК [12]. Данное явление (усиленная генерация АФК в условиях гипоксии) получило название «кислородного парадокса» [3]. Следствием обнаруженного феномена стало понимание того факта, что без соблюдения некоторых профилактических мер время переносимой ишемии может быть существенно ниже теоретически допустимого.

В иных случаях ОС может быть связан с гипероксией или гипоксией и последующей реоксигенацией. В случае гипероксии повышенная генерация АФК определяется ускорением потока электронов в дыхательной цепи митохондрий и увеличением вероятности их утечки на кислород, минуя терминальную оксидазу [14].

В условиях ОС в клетке происходят деструктивные изменения структурных и функциональных элементов, обуславливающие общий цитотоксический эффект АФК (рис. 1). К таким изменениям относятся прежде всего окислительное повреждение белков, нуклеиновых кислот и перекисное окисление липидов [7, 15].

Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) запускается при взаимодействии кислородных радикалов с ненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав мембранных липидов. При этом кислородный радикал отнимает атом водорода из молекулы жирной кислоты с последующим образованием перекисного радикала жирной кислоты. Радикал жирной кислоты может взаимодействовать с другой органической кислотой с образованием перекиси жирной кислоты и нового радикала. Таким образом, реакция имеет цепной характер и может затрагивать значительное количество клеточных липидов.

Кроме того, ПОЛ может амплифицировать окислительное повреждение, т. к. гидроперекиси жирных кислот распадаются на два новых радикала, каждый из которых запускает новую последовательность радикального окисления.

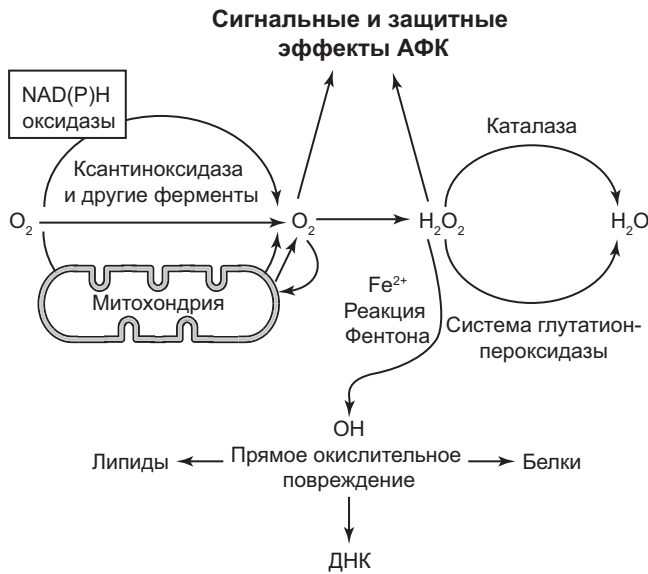


РИС. 1. Метаболизм активных форм кислорода

Механизмы клеточной защиты от активных форм кислорода

Образование АФК происходит в клетках любых аэробных организмов непрерывно, поэтому для защиты от возможных повреждений имеется глубоко эшелонированная система. В нее входят антиоксидантные ферменты, низкомолекулярные соединения, образующие редокс-буфер, витамины, альбумины, свободные жирные кислоты и комплексоны ионов металлов.

К ферментам, нейтрализующим АФК в клетке, относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидазы. Глутатион (GSH) и тиоредоксин (TRX) относятся к веществам, обеспечивающим редокс-буфер клетки. Глутатион обеспечивает поддержание редокс-состояния клетки за счет нейтрализации перекиси глутатионпероксидазой с последующим восстановлением GSSG (окисленного глутатиона) до GSH глутатионредуктазой с использованием NADPH. Выявлено, что в условиях окислительного стресса соотношение GSH/GSSG быстро падает из-за окисления глутатиона, но уже через несколько десятков минут восстанавливается до исходного уровня [16]. При этом в организме обеспечение восстановленным глутатионом в случае его исчерпания в какой-либо ткани (например, после ишемии/реперфузии) может происходить за счет его выброса в кровь из депо (печень).

Супероксиддисмутаза (СОД) нейтрализует образующийся супероксид-анион-радикал (O_2^-). Изоформы этого фермента находятся во всех клеточных компартментах, где возможно образование супероксида. СОД катализирует дисмутацию двух атомов супероксида с образованием перекиси водорода и O_2 . Таким образом осуществляется поддержание постоянного уровня O_2^- во всех компартментах клетки [7].

Образующаяся при дисмутации супероксида перекись водорода нейтрализуется либо различными пероксидазами, либо специализированным ферментом каталазой. Каталаза разлагает H_2O_2 до воды, однако этот фермент

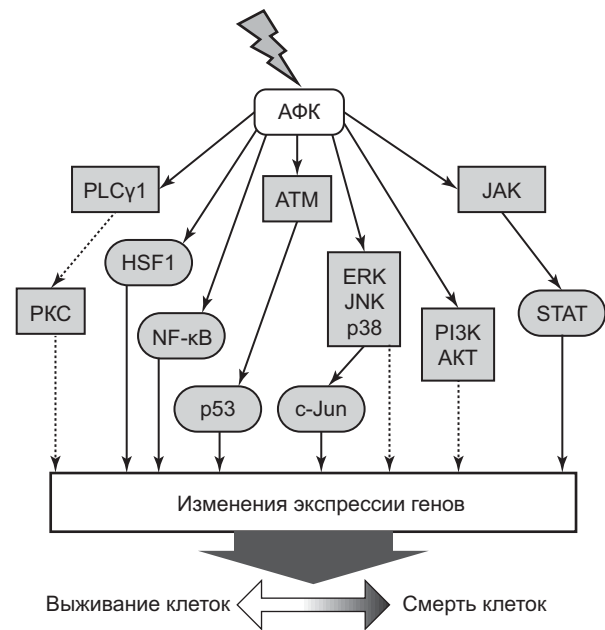


РИС. 2. Окислительный стресс активирует большое количество сигнальных путей. Будучи крайне реакционноспособными, активные формы кислорода могут модулировать функции многих ферментов (прямоугольники) и транскрипционных факторов (овалы), запуская многочисленные сигнальные каскады. В результате происходит изменение экспрессии генов, что в конечном счете влияет на судьбу клетки, ее выживание или гибель. Длительность и сила стресса, а также тип клетки определяют сигнальные пути, которые активируются при действии активных форм кислорода

работает в основном в пероксисомах, в других случаях перекись нейтрализуется глутатионпероксидазой.

Большое значение имеет антиоксидант α-токоферол (витамин Е). Он является жирорастворимым и локализуется в основном в гидрофобном слое мембран. Основная его функция — уничтожение радикалов жирных кислот и предотвращение ПОЛ.

Сигнальная функция активных форм кислорода

Из-за сильных окислительных свойств и наличия множества антиоксидантных систем АФК долгое время считались исключительно токсичным метаболитом, выполняющим деструктивную функцию. Однако позднее удалось установить, что в физиологических условиях АФК выполняют роль сигнальных молекул, причем зачастую эти сигналы приводят к протективному и антиапоптотическому эффекту в клетке [17] (рис. 2).

Имеются свидетельства [18] участия АФК в качестве сигнальных молекул при активации транскрипционных факторов [activator protein 1 (AP-1) и nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)] и индукции экспрессии генов при иммунном и воспалительном ответе.

АФК принимают участие в регуляции воспалительных и стрессорных сигнальных каскадов с участием митоген-ассоциированных протеинкиназ (МАРК) и транскрипционного фактора NF-κB. Повышение уровня АФК и активация соответствующих сигнальных путей приводит к воспалительным реакциям во многих органах и тканях [19].

Механизмы реализации описанных сигнальных эффектов АФК можно разделить на две основные группы: изменения внутриклеточного редокс-статуса и окислительные модификации белков.

По современным представлениям, окисленные белки с измененной структурой и функцией могут иметь отношение к клеточной сигнализации. Наиболее известной модификацией являются белки с окисленными остатками цистеина в функциональных доменах. При этом тиольная группа (–SH) может окисляться до SOH-, SO₂H-, SO₃H-групп или S-глутатионилироваться [20]. Если цистеиновый остаток находится в активном сайте фермента, происходит его инактивация. Если речь идет о белках — транскрипционных факторах, то это приводит к изменению способности связывания с ДНК. Показано, что окисление цистеина супероксидом может быть и обратимым — за счет последующего связывания с глутатионом и активности тиолтрансферазы [21].

При окислении цистеинов внутри одной белковой молекулы может происходить образование дисульфидных мостиков, приводящее к изменению конформации белка и, как следствие, к модуляции его активности. Образование дисульфидных связей может происходить и между молекулами белков, при этом образуются гомо- или гетеродимеры. В этом случае АФК могут инициировать образование мономерной формы активного димера сигнального белка.

Окисленный тирозин также может участвовать в образовании белков димеров и тримеров. Его окисление с участием H₂O₂ и пероксидазы происходит, например, при синтезе меланина и также может принимать участие в сигнальных механизмах клетки.

Результаты исследований последнего десятилетия приводят к важному выводу, что АФК в клетке помимо известных токсических эффектов в физиологических условиях несут важную сигнальную функцию. И как в этой связи не вспомнить золотое правило биологии: multet posset (много вредно)!

Защитная функция активных форм кислорода

Говоря о сигнальной роли АФК, необходимо еще раз подчеркнуть, что в ряде случаев образование радикалов кислорода несет прямой защитный эффект для клеток. Представление о цитотоксичности и опасности АФК сложилось в результате анализа ранних работ по исследованию влияния оксидантов и радиации на ткани и органы, а наибольший вклад в понимание роли АФК как защитных агентов внесли исследования ишемического preconditionирования (ИПК) [22].

Этим термином принято называть адаптивные механизмы, возникающие при воздействии стрессорных воздействий в таких дозах, которые в конечном счете придают системе толерантность к этому виду стресса. Если речь заходит об ишемическом preconditionировании, то адаптация приводит к появлению ишемической толерантности. Было обнаружено, что природные защитные механизмы, возникающие в результате адаптации (preconditionирования), являются самыми эффективными и пока еще превосходят известные фармакологические препараты (в данном случае фармакологическое preconditionирование) [8]. Большим открытием явилось обнаружение оптимального протокола ИПК, состоящего из серий перемежающихся эпизодов гипоксии и реоксигенации (обычно 2–4 эпизода по 5 мин каждый). Уменьшение числа эпизодов до одного, равно как и снижение времени воздействия гипоксии и нормоксии, снижало или нивелировало эффективность preconditionирования, а увеличение времени воздействия приводило к нежелательным повреждающим эффектам [1]. Это свидетельствует о том, что гипоксия в ткани запускала одновременно как защитные, так и смертельные сигнальные каскады (что является обычным при стрессорных воздействиях) и для того, чтобы защитные каскады активировались и преобладали над деструктивными, необходимо узкое временное окно (в пределах 5 мин) воздействия, которое было предложено в протоколе ИПК.

При этом важно отметить, что применение эндогенных антиоксидантов в период ишемической тренировки снижало продукцию оксидантов и приводило к потере защитного эффекта ИПК.

Среди механизмов, обуславливающих защитный эффект АФК при ИПК, назывались активация митохондриального K⁺ АТФ-зависимого канала, активация киназных каскадов (МАРК, протеинкиназа С), однако недавно был выявлен один из ключевых ферментов ИПК — киназа гликогенсинтазы-3β (ГСК-3β). Данный фермент является точкой приложения множества сигнальных путей, ведущих к выработке устойчивости к развитию неспецифической проницаемости митохондрий (НП) или митохондриальной поры и деструктивных последствий ОС в ходе ишемии-реперфузии (И/Р). Воздействие АФК на ГСК-3β осуществляется через редокс-активацию протеинкиназы С, которая ингибирует ГСК-3β, что предотвращает развитие НП [23].

Таким образом, для предотвращения программируемой гибели клетки, идущей с участием митохондрий, необходимо удержание этой киназы в фосфорилированном состоянии, что является некоторой основой для постановки практической задачи по недопущению гибели клеток в органе-мишени. В этой связи целью становится поиск наиболее эффективных и нетоксичных ингибиторов (ГСК-3β) в целях сохранения (недопущения) клеточной гибели. На сегодняшний день современной науке известен достаточно мощный ее ингибитор. На удивление исследователей, им оказались соли лития [24]. Хлорид и карбонат лития используются в клинической практике более 60 лет для лечения маниакальных и гипоманиакальных фаз биполярного аффективного расстройства, а также профилак-

тики его депрессивных фаз и периодических депрессий [25].

Оказалось также, что основной защитный эффект ингаляционных анестетиков на миокард и головной мозг объясняется их влиянием на эндогенные протекторные системы клетки, молекулярные механизмы которых удивительным образом схожи с феноменом ишемического прекондиционирования и опосредуются фосфорилированием ГСК-3 β [26]. Этот эффект был назван фармакологическим прекондиционированием ингаляционными анестетиками, или анестетическим прекондиционированием [27]. На сегодняшний день важно подчеркнуть, что различные протоколы анестетического прекондиционирования находят применение как в кардиальной, так и в некардиальной хирургии, хотя клиническая значимость защитных эффектов ингаляционных анестетиков продолжает широко обсуждаться в литературе [28].

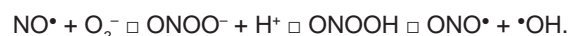
Основной вывод, который можно сделать по результатам последних исследований: защитный эффект АФК на клетки органов-мишеней реализуется через редокс-активацию протеинкиназы С и последующую инактивацию (фосфорилирование) ГСК-3 β [23].

Роль NO и активных форм азота

Оксид азота (NO) является уникальной молекулой, обладающей большим набором функций в организме, что послужило причиной его детального изучения в последнее десятилетие. NO функционирует как ключевой элемент в сердечно-сосудистой системе, обеспечивая расширение сосудов и регуляцию артериального давления; он также участвует в передаче сигналов в центральной и периферической нервной системе. Большинство этих эффектов оксида азота связано с активацией растворимой гуанилатциклазы и образованием циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Важно указать на свободнорадикальную природу молекулы оксида азота (наличие неспаренного электрона у атома азота), что делает его весьма реакционноспособным соединением. Среднее время жизни NO *in vivo* составляет 5–30 с [29], он достаточно быстро взаимодействует со своими мишенями (в основном тиолами и переходными металлами), или окисляется до неактивных нитрита и нитрата, например, цитохром С-оксидазой, или образует активные формы азота (АФА). Таким образом, действие NO носит прямой или косвенный характер. Прямое действие обусловлено реакциями самого NO с мишенями, например стимуляция гуанилатциклазы, образование нитрозильных комплексов с металлами (часто в результате этого ферменты, содержащие ионы этих металлов, инактивируются) и др. Непрямые эффекты NO определяются как химические реакции, опосредованные активными формами оксида азота, которые образуются при взаимодействии с супероксидом (O₂⁻) или кислородом (O₂). В результате действия активных форм NO развивается либо нитрозирующий стресс (образование нитрозоаминов, S-нитрозотиолов, дезаминирование оснований ДНК), либо окислительный стресс. Благодаря высокой

липофильности NO столь эффективно проникает через мембраны, что способен распространяться от источника на расстояния, в несколько раз превышающие размеры клетки, и достигать там свои мишени [29].

Сейчас идет активное изучение мишеней оксида азота и выяснение вопроса, является ли NO в чистом виде достаточно цитотоксичным или же более активны его производные. Известно, что NO в клетках-мишенях образует активные интермедиаты, такие как нитрозоний (NO⁺), нитроксил (NO⁻) и пероксинитрит (ONOO⁻) [30]. В этой связи некоторые исследователи [31] считают, что большинство цитотоксических эффектов NO принадлежит на самом деле ONOO⁻, который образуется в реакции с супероксидом (O₂⁻). Действительно, пероксинитрит значительно более активен, он интенсивно нитрозилирует белки и может являться источником очень токсичного гидроксил-радикала •OH в реакции



ОН• вызывает перекисное окисление липидов и другие явления, входящие в описанное выше понятие окислительного стресса. Нитрозилирование белков по остаткам тирозина [32] осуществляемое ONOO⁻, может иметь серьезные функциональные последствия, т. к. оно подавляет фосфорилирование тирозина, т. е. нарушает некоторые пути передачи сигнала в клетке. Пероксинитрит может нитрозилировать и цитохром С в митохондриях, что приводит к изменению его функций, в частности он становится неспособным поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи. Поскольку одновременно происходит выход цитохрома С (в том числе и нитрированного) в цитоплазму, то можно предполагать участие такого нитрозилирования и в каких-то сигнальных процессах. В этом отношении сейчас появляются гипотезы о том, что селективное нитрозилирование некоторых белков может являться регуляторным процессом, в чем-то похожим на фосфорилирование [32].

Важно подчеркнуть, что кроме подробно описанных эффектов цитотоксического действия NO в литературе имеется немало примеров, когда оксид азота оказывает цитопротекторное действие. Очевидно, что во многом эффект NO зависит от его концентрации, участия других сигнальных путей и общего окислительно-восстановительного состояния клетки [33].

Митохондрии и синтез аденозинтрифосфата

В соответствии с хемиосмотической концепцией П. Митчелла, на внутренней митохондриальной мембране локализована система белков, осуществляющих окисление субстратов, сопряженное с трансмембранным переносом протонов [7]. В результате такого направленного переноса электронов и протонов создается электрохимическая разность потенциалов ионов водорода, используемая АТФ-синтазой, в которой в результате конформационных перестроек синтезируется аденозинтрифосфат

(АТФ) из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата.

Векторный перенос электронов осуществляется дыхательной цепью, состоящей из белковых комплексов (I–IV). Каждый комплекс (I, III и IV) представляет собой крупное образование, построенное из многих полипептидных цепей. Комплекс I содержит в своем составе флаavin и более 20 атомов железа в железо-серных кластерах. Комплекс III содержит как железо в серных кластерах, так и гемовое железо цитохромов. В состав комплекса IV (цитохромоксидаза) помимо двух различных гемов входит несколько атомов меди, прочно связанных с белком. Кроме этих комплексов в состав дыхательной цепи входят еще цитохром с и убихинон, работающий в Q-цикле III комплекса. Суммарная реакция, катализируемая дыхательной цепью, состоит в окислении NADH кислородом, приводящем к образованию H₂O. Редокс-потенциал электронов пары NADH/NAD оказывается плавно сниженным до стабильного состояния в молекуле воды. При этом освобождается энергия, достаточная для синтеза по крайней мере трех молекул АТФ на каждую пару электронов, перенесенных от NADH к кислороду.

Каждый из трех комплексов, составляющих дыхательную цепь, работает так, что перенос электронов по его компонентам — протестическим группам — сопровождается переносом протонов через сопрягающую мембрану, для этого дыхательные комплексы имеют в своем составе компоненты, способные переносить ионы водорода (H⁺) и функционировать как протонные помпы.

Митохондрии и аденозинтрифосфат

Взаимодействие митохондрий с активными формами кислорода носит двусторонний характер: с одной стороны, митохондрии являются одним из основных источников АФК в клетке, с другой — именно в митохондриях находится множество мишеней действия кислородных радикалов и активируемых ими сигнальных путей.

Самым распространенным патологическим состоянием, приводящим к значительной вспышке продукции АФК, является гипоксия и последующая реоксигенация, в результате которых утечка электронов с компонентов дыхательной цепи на кислород и генерация супероксид-анион-радикала O₂⁻ значительно увеличиваются.

Активные формы кислорода вызывают значительные осцилляции концентрации митохондриального и цитоплазматического Ca²⁺. В условиях ОС происходит быстрое увеличение содержания ионов кальция в цитоплазме за счет входа его в клетку из внеклеточных источников и высвобождения из внутриклеточных хранилищ. Одновременно показано значительное увеличение внутримитохондриального кальция в ходе реперфузии кардиомиоцитов. Закачка Ca²⁺ в митохондрии происходит с помощью Na⁺/Ca²⁺-обменника и Ca²⁺-унипортера, при этом концентрация его в цитоплазме снова снижается. Однако повышение концентрации Ca²⁺ в матриксе, а также окисление адениновых и пиримидиновых нуклеотидов может приводить

к выбросу митохондриального Ca²⁺ из-за возникновения митохондриальной поры [34].

Воздействие АФК на митохондрии приводит к еще одному явлению, имеющему очень важное значение в контексте окислительного стресса, — это описанное Д.Б. Зоровым и соавт. [35] АФК-индуцированное образование АФК (ROS-induced ROS release). Индукция АФК (синглетного кислорода и супероксид-анион-радикала), вызванная фотоактивацией изолированных митохондрий, приводила к падению трансмембранного потенциала митохондрий и развитию «окислительного взрыва», при котором началась усиленная генерация вторичных АФК. Было показано, что «индуцирующие» АФК вызывают открытие гигантской поры митохондрий или неспецифической проницаемости (НП), которая и приводит к генерализованной продукции кислородных радикалов. Митохондриальная НП, индуцированная АФК, сильно зависит от редокс-состояния клетки и является обратимым явлением. В клетке в ходе развития АФК-индуцированного образования АФК происходит циклическая индукция. Митохондриальная пора является необходимым условием «взрывной» генерации АФК, поскольку ее ингибиторы предотвращали падение трансмембранного потенциала и отменяли фазу усиленной генерации АФК митохондриями.

Есть все основания считать, что именно вышеуказанный процесс ROS-induced ROS release [35] является возможной основой патогенеза при возобновлении доставки кислорода (например, при восстановлении нарушенного кровотока).

Важно понимание того, что митохондрии — основной источник АФК в клетке в условиях ишемии и последующей реперфузии и, следовательно, воздействие на эту органеллу может представлять большие перспективы для антиишемической защиты органов-мишеней. Это и позволило разработать принципиально новые подходы для их защиты. Самым важным на сегодняшний день представляется разработка нового класса митохондриально-адресованных антиоксидантов на основе проникающих катионов. В 2005 г. был синтезирован антиоксидант на основе убихинона, который был назван (MitoQ). MitoQ состоит из липофильного катиона трифенилфосфония, ковалентно связанного с фрагментом антиоксиданта убихиноном. Положительный заряд на атоме фосфора в гидрофобном окружении молекул фенола обеспечивает его проникновение через толстую гидрофобную мембрану митохондрий внутрь их отрицательно заряженного матрикса. Внутри митохондрий MitoQ способен нейтрализовать избыточное количество АФК, образовавшееся в I и III комплексах дыхательной цепи в условиях окислительного стресса [36, 37].

MitoQ продемонстрировал эффективность в предотвращении окислительного повреждения сердца, печени, почек, мозга в экспериментальных условиях [38].

В работах группы В.П. Скулачева было разработано и опробовано семейство новых митохондриально-адресованных антиоксидантов на основе пластохинонов под общим названием SkQ [39]. Исследования отечественных ученых показали, что адресная доставка в митохондрию веществ, проявляющих антиоксидантные свойства, явля-

ется перспективным направлением разработки нефропротекторов и нейропротекторов.

Митохондрии и регуляция апоптоза

Сейчас считается общепризнанным, что митохондрия играет одну из ключевых ролей в развитии и регуляции апоптотической программы в клетке [40]. На этой органелле сосредоточено множество сигнальных путей, и они образуют столь сложную систему взаимовлияний, что во многих случаях механизмы действия того или иного сигнала не выяснены, а данные от разных исследователей абсолютно противоположны [41].

В первую очередь изменение функционирования митохондрий при апоптозе выражается в падении трансмембранного потенциала на внутренней мембране митохондрий [42]. Это достаточно раннее событие в развитии апоптоза, за которым следуют характерные апоптотические изменения [конденсация хроматина, расщепление поли(АДФ-рибоза)-полимеразы и т. д.].

При нормальных обстоятельствах внутренняя мембрана митохондрии является почти непроницаемой для ионов, тогда как во внешней имеются каналы (в основном это потенциал-зависимый анионный канал — ПЗАК), способные пропускать молекулы до 1000 Да. Открытие неспецифической поры делает митохондриальные мембраны проницаемыми для растворенных веществ с молекулярной массой 1500 Да и более. Такое изменение проницаемости приводит к падению мембранного потенциала, прекращению синтеза митохондриальных белков и импорту белков, синтезированных в цитозоле, разоб-

щению окислительного фосфорилирования и прекращению синтеза АТФ. Комплекс поры имеет весьма сложное строение и систему регуляции, это обусловлено тем, что изменение проницаемости митохондриальных мембран представляет одно из центральных координационных явлений апоптоза. [43]

Точный состав порового комплекса, несмотря на длительное изучение, неизвестен. По косвенным данным считается, что он может включать в себя цитозольные белки (гексокиназа); белки наружной мембраны (зависимый от напряжения анионный канал ПЗАК), периферический бензодиазепиновый рецептор, порины); внутримембранные белки (креатинкиназа); по меньшей мере один белок внутренней мембраны (аденин-нуклеотидный транслокатор) и по меньшей мере один белок матрикса (циклофилин D). Вероятнее всего пора как таковая образуется во внутренней мембране митохондрии [44].

Существует несколько теорий участия гигантской поры в апоптотических сигнальных путях. Итог открытия поры — это всегда выход из митохондрии различных апоптогенных факторов, но предлагаемые механизмы этого процесса различны. G. Kroemer и соавт. считают, что сама пора, проходя через обе митохондриальные мембраны в месте их сближения, образует канал, позволяющий выходить из межмембранного пространства в цитоплазму белкам, находящимся в митохондрии в обычных условиях [45]. Другие исследователи [24, 46] предлагают механизм, при котором пора открывается только во внутренней мембране, это вызывает нарушение распределения ионов между матриксом и цитоплазмой, происходит набухание митохондрии, приводящее к разрыву внешней мембраны и высвобождению апоптогенных факторов (рис. 3).

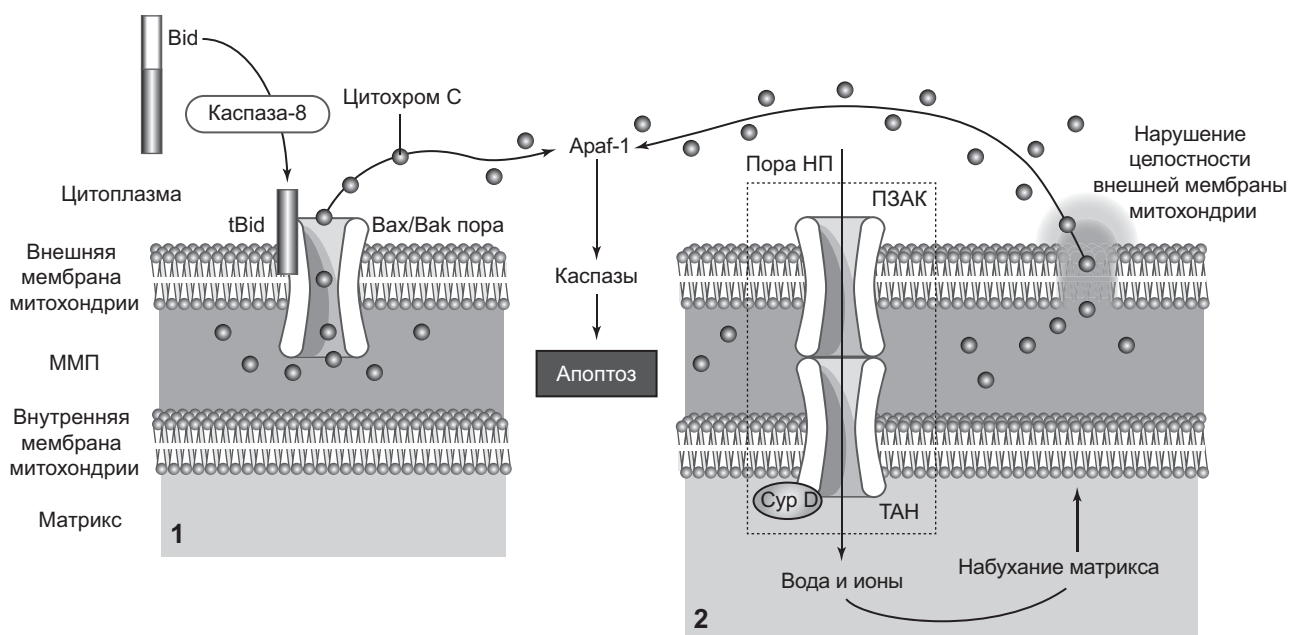


РИС. 3. Два возможных механизма индукции неспецифической проницаемости во внутренней мембране митохондрий: 1) проапоптотические белки формируют пору во внешней мембране митохондрий; 2) открытие неспецифической митохондриальной поры позволяет воде и ионам проникать в матрикс, вызывая набухание матрикса, что приводит к нарушению целостности внешней мембраны и выходу белков межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму

Почему так важна для клиницистов рожденная в условиях лабораторного эксперимента концепция гигантской митохондриальной поры или неспецифической проницаемости НП? Дело в том, что появляется реальная возможность терапевтического воздействия на патофизиологические звенья механизма клеточной гибели при ишемии-реперфузии. С одной стороны, это воздействие на митохондриальные АФК, вызывающие буквально «ожог» внутренней мембраны митохондрий через окислительную модификацию ее уникального фосфолипида-кардиолипина. На эту роль, как представляется, лучше всего подойдут митохондриально-адресованные антиоксиданты. А с другой — понимание ключевой роли фермента ГСК-3 β в торможении индукции НП ставит задачу ее инактивации и, соответственно, защиты клеток органа-мишени [47, 48]. Поэтому таким важным становится поиск эффективных и нетоксичных прямых ингибиторов ГСК-3 β и разработка методик ишемического и анестетического preconditioning как не прямых ее ингибиторов [26].

Заключение

Мы много говорим и пишем об опасности активных форм кислорода, генерируемых в процессе ишемии/реперфузии, но наши (мы имеем ввиду клиницистов) знания носят подчас несистематизированный, обрывочный характер. Возможно, незамеченным в среде клиницистов оказался определенный прогресс, произошедший последнее время в понимании молекулярных механизмов окислительного стресса. Это прежде всего признание роли АФК как сигнальных молекул, приводящих к протективному и антиапоптотическому эффекту в клетке. Ярким примером этого явилось открытие и изучение феномена ИПК. Важным результатом недавних лабораторных поисков явилось признание того факта, что митохондриальные АФК играют одну из ключевых ролей в развитии и регуляции апоптотической программы в клетке, которая реализуется через индукцию гигантской митохондриальной поры. А открытие ключевой роли фермента ГСК-3 β в торможении ее индукции привело к пониманию, что удержание этой киназы в фосфорилированном состоянии является основной задачей по недопущению гибели клеток органа-мишени. Резюмируя сказанное выше, мы надеемся, что понимание патофизиологических звеньев механизма клеточной гибели при ишемии/реперфузии приведет к целенаправленному поиску фармакологических препаратов для цитопротекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Гребенчиков О.А. — перевод и анализ зарубежных статей по ишемическому и анестетическому preconditioning, написание обзора; Забалина Т.С. — перевод и анализ статей по окислительному стрессу, оформление статьи по требованиям журнала; Филипповская Ж.С. — перевод и анализ статей по молекулярным механизмам ОС; Плотников Е.Ю. — перевод и анализ статей по митохондриально-адресованным антиоксидантам и функции митохондрий в условиях ишеми-

и-реперфузии; Герасименко О.Н. — перевод и анализ статей по окислительному стрессу; Лихванцев В.В. — руководство коллективом авторов, определение концепции литературного обзора.

ORCID авторов

Гребенчиков О.А. — 0000-0001-9045-6017

Забалина Т.С. — 0000-0002-2859-0378

Филипповская Ж.С. — 0000-0002-5346-7048

Герасименко О.Н. — 0000-0002-6151-430X

Плотников Е.Ю. — 0000-0003-2838-3704

Лихванцев В.В. — 0000-0002-5442-6950

Литература/References

1. Juhasova M., Rabuel C., Zorov D. et al. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? *Cardiovascular Research*. 2005; 66(2): 233–244. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.12.020.
2. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: Excited oxygen species and enzyme activity. *Advances in Enzyme Regulation*. 1985; 23: 217–237. doi: 10.1016/0065-2571(85)90049-4.
3. Li C., Jackson R. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *AJP: Cell Physiology*. 2002; 282(2): 227–241. doi: 10.1152/ajpcell.00112.2001.
4. Braunwald E., Kloner R. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *Journal of Clinical Investigation*. 1985; 76(5): 1713–1719. doi: 10.1172/jci112160.
5. Barzegar Amiri Olia M., Schiesser C., Taylor M. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2014; 12(35): 6757. doi: 10.1039/c4ob01172d.
6. Gupta R., Patel A., Shah N. et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(11): 4405–4409. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.11.4405.
7. Noctor G., Lelarge-Trouverie C., Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. *Phytochemistry*. 2015; 112: 33–53. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.09.002.
8. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 3: 59–67. [Grebencikov O.A., Lihvancev V.V., Plotnikov E.Yu. et al. Molecular mechanisms of development and targeted therapy of the syndrome of ischemia-reperfusion. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; 3: 59–67. (In Russ)]
9. Benveniste H., Drejer J., Schousboe A., Diemer N. Elevation of the Extracellular Concentrations of Glutamate and Aspartate in Rat Hippocampus During Transient Cerebral Ischemia Monitored by Intracerebral Microdialysis. *Journal of Neurochemistry*. 1984; 43(5): 1369–1374. doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb05396.x.
10. Isaev N., Zorov D., Stelmashook E. et al. Neurotoxic glutamate treatment of cultured cerebellar granule cells induces Ca²⁺-dependent collapse of mitochondrial membrane potential and ultrastructural alterations of mitochondria. *FEBS Letters*. 1996; 392(2): 143–147. doi: 10.1016/0014-5793(96)00804-6.
11. Nabeebaccus A., Zhang M., Shah A. NADPH oxidases and cardiac remodelling. *Heart Failure Reviews*. 2010; 16(1): 5–12. doi: 10.1007/s10741-010-9186-2.
12. Schumacker P. Hypoxia, anoxia, and O₂ sensing: the search continues. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2002; 283(5): 918–921. doi: 10.1152/ajplung.00205.2002.
13. Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Янкаускас С.С. и др. Фенопозная проблема: от чего гибнет организм? Уроки по почечной недостаточности. *Биохимия*. 2012; 77(7): 893–906. [Zorov D.B., Plotnikov E.Yu., Yankauskas S.S. et al. Phenoptosis problem: what is dying the body? Lessons on renal failure. *Biokhimiya*. 2012; 77(7): 893–906. (In Russ)]
14. Chaudhari N., Talwar P., Parimisetty A. et al. Molecular Web: Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation, and Oxidative Stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014; 8: 213. doi: 10.3389/fncel.2014.00213.

15. Hawkins C., Davies M. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics*. 2001; 1504(2–3): 196–219. doi: 10.1016/s0005-2728(00)00252-8.
16. Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol. Rev.* 2002; 82(1): 47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
17. Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотников Е.Ю. Митохондрия как многоликий Янус. *Биохимия*. 2007; 72: 1371–1384. [Zorov D.B., Isaev N.K., Plotnikov E.Yu. The mitochondria as Janus has many faces. *Biohimiya*. 2007; 72: 1371–1384. (In Russ)]
18. Fleury C., Mignotte B., Vayssiere J. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie*. 2002; 84(2–3): 131–141. doi: 10.1016/s0300-9084(02)01369-x.
19. Yadav U., Ramana K. Regulation of NF- κ B-Induced Inflammatory Signaling by Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 2013: 1–11. doi: 10.1155/2013/690545.
20. Padgett C., Whorton A. Cellular Responses to Nitric Oxide: Role of Protein S-Thiolation/Dethiolation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1998; 358(2): 232–242. doi: 10.1006/abbi.1998.0859.
21. Barrett W., DeGnore J., Keng Y. et al. Roles of Superoxide Radical Anion in Signal Transduction Mediated by Reversible Regulation of Protein-tyrosine Phosphatase 1B. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(49): 34543–34546. doi: 10.1074/jbc.274.49.34543.
22. Murry C., Jennings R., Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74(5): 1124–1136. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
23. Juhaszova M., Zorov D., Kim S. et al. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *Journal of Clinical Investigation*. 2004; 113(11): 1535–1549. doi: 10.1172/jci19906.
24. Stambolic V., Ruel L., Woodgett J. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics Wingless signalling in intact cells. *Current Biology*. 1996; 6(12): 1664–1669. doi: 10.1016/s0960-9822(02)70790-2.
25. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю. и др. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии-реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9(1): 63–72. [Moroz V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Yu. et al. Mechanisms of damage and protect cells during ischemia-reperfusion and experimental rationale for the use of drugs based on lithium in anesthesiology. *Obshhaya reanimatologiya*. 2013; 9(1): 63–72. (In Russ)]
26. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю. и др. Механизмы фармакологического прекондиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов — ингибиторов гликоген-синтетазы 3-бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8(6): 37–42. [Lihvancev V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu. et al. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and comparative effectiveness of drugs — inhibitors of glycogen synthetase 3-beta direct and indirect action (pilot study). *Obshhaya reanimatologiya*. 2012; 8(6): 37–42. (In Russ)]
27. Cason B., Gampel A., Slocum R., Hickey R. Anesthetic-induced Preconditioning. *Anesthesiology*. 1997; 87(5): 1182–1190. doi: 10.1097/00000542-199711000-00023.
28. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелева Е.А. и др. Анестетическое прекондиционирование: Почему данные, полученные в эксперименте, не всегда подтверждаются в клинике? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 10(4): 9–14. [Lihvancev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeljova E.A. et al. Anesthetic preconditioning: Why is the data obtained in the experiment, not always confirmed in the clinic? *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2013; 10(4): 9–14. (In Russ)]
29. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях. *Биохимия*. 1998; 63(7): 881–904. [Nedospasov A.A. Biogenic NO in competitive relations. *Biohimiya*. 1998; 63(7): 881–904]
30. Reiter C., Teng R., Beckman J. Superoxide Reacts with Nitric Oxide to Nitrate Tyrosine at Physiological pH via Peroxynitrite. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(42): 32460–32466. doi: 10.1074/jbc.m910433199.
31. Albina J., Reichner J. Journal search results — Cite This For Me. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1998; 17(1): 39–53. doi: 10.1023/a:1005904704618.
32. Nedospasov A., Rafikov R., Beda N., Nudler E. An autocatalytic mechanism of protein nitrosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97(25): 13543–13548. doi: 10.1073/pnas.250398197.
33. Zhang Y., Jin C., Jang J., Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J. Physiol.* 2014; 592(15): 3189–3200. doi: 10.1113/jphysiol.2013.270306.
34. Hu Q. Critical Role of NADPH Oxidase-derived Reactive Oxygen Species in Generating Ca²⁺ Oscillations in Human Aortic Endothelial Cells Stimulated by Histamine. *Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277(36): 32546–32551. doi: 10.1074/jbc.m201550200.
35. Zorov D., Filburn C., Klotz L., Zweier J., Sollott S. Reactive Oxygen Species (Ros-Induced) Ros Release. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000; 192(7): 1001–1014. doi: 10.1084/jem.192.7.1001.
36. Murphy M., Smith R. Targeting Antioxidants to Mitochondria by Conjugation to Lipophilic Cations. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 47(1): 629–656. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105110.
37. Smith R., Hartley R., Murphy M. Mitochondria-Targeted Small Molecule Therapeutics and Probes. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011; 15(12): 3021–3038. doi: 10.1089/ars.2011.3969.
38. Smith R., Murphy M. Animal and human studies with the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010; 1201(1): 96–103. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05627.x.
39. Skulachev V. A biochemical approach to the problem of aging: «Megaproject» on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. *Biochemistry Moscow*. 2007; 72(12): 1385–1396. doi: 10.1134/s0006297907120139.
40. Skulachev V. Mitochondria in the Programmed Death Phenomena; A Principle of Biology: «It Is Better to Die than to be Wrong». *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)*. 2000; 49(5): 365–373. doi: 10.1080/152165400410209.
41. Zorov D., Juhaszova M., Yaniv Y. et al. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovascular Research*. 2009; 83(2): 213–225. doi: 10.1093/cvr/cvp151.
42. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem. J.* 1999; 341(2): 233–249. doi: 10.1042/bj3410233.
43. Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death. *The Journal of Physiology*. 2000; 529(1): 11–21. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00011.x.
44. Zhang Y., Jin C., Jang J., Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J. Physiol.* 2014; 592(15): 3189–200. doi: 10.1113/jphysiol.2013.270306.
45. Kroemer G., Dallaporta B., Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annual Review of Physiology*. 1998; 60(1): 619–642. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.619.
46. Skulachev V. How proapoptotic proteins can escape from mitochondria? *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 29(10): 1056–1058. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00291-4.
47. Hausenloy D. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovascular Research*. 2002; 55(3): 534–543. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00455-8.
48. Matsuda T., Zhai P., Maejima Y. et al. Distinct roles of GSK-3 and GSK-3 phosphorylation in the heart under pressure overload. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(52): 20900–20905. doi: 10.1073/pnas.0808315106.

УДК 616-092:612.22

DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926

Лысенко В.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований)

Резюме. В обзоре освещены современные литературные данные и собственные исследования в области клинической медицины и биологии молекулярных механизмов оксидативного стресса, его роль в патогенезе многих заболеваний и органных повреждений. Представлены новые данные об общебиологических закономерностях гибели клетки, органа или организма в целом. Установлено, что одним из центральных неспецифических механизмов стрессорного повреждения является стимуляция свободнорадикальных процессов в результате часто сопутствующей гипоксемии/гипоксии и прооксидантных эффектов катехоламинов. Раскрываются причины и механизмы нарушений окислительно-восстановительных реакций в дыхательной цепи митохондрий. Установлено, что окислительно-восстановительные реакции в митохондриальных мембранах четко регулируются генами локально. Разобщение дыхания связывают не только с механическим повреждением мембраны, но и с воздействием целого ряда ядовитых веществ, бактериальных токсинов и лекарственных препаратов на этот процесс. Рассмотрена связь общей скорости дыхания и предела аэробной производительности. Важная роль отводится саморегулирующей, так называемой квазизакртой системе организма, которая работает против энтропии. В клинических исследованиях установлены пути катастрофического накопления свободных радикалов и цитотоксических метаболитов их катаболизма, триггерные механизмы оксидативного стресса и его роль в развитии апоптоза и тяжелых послеоперационных осложнений. Снижение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в тканях и субклеточных фракциях уменьшает адаптационные возможности организма. Определение уровня ферментов катаболизма эндогенных альдегидов может служить одним из критериев тяжести стресса и митохондриального дисгомеостаза в критических состояниях. Указана роль оксидантного и оксигенантного окисления в микросомах при гипоксемии/гипоксии и воздействии ксенобиотиков. Приведены данные о регуляторном и адаптивном влиянии свободнорадикальных продуктов (АФК и азота) на регуляцию экспрессии генов и усиление продукции антистрессорных белков, стимуляцию биогенеза митохондрий и нормализацию энергетического обмена. Обращено внимание на причины недостаточной клинической эффективности применяемых антиоксидантов и пути метаболической адаптации в критических состояниях.

Ключевые слова: свободные радикалы; гипоксия; митохондрии; оксидативный стресс; апоптоз; органные повреждения; обзор

Ежегодно в мире тратятся миллиарды долларов на биомедицинские исследования с целью раскрыть патогенетические механизмы многих заболеваний и их осложнений, особенно критических состояний. Строятся детальные математические модели и разрабатываются компьютерные симуляции для проверки разных

гипотез, в то время когда непонятно, почему клетки реагируют именно так. Ответы, часто противоречивые и понятные лишь узкому кругу исследователей, лежат в плоскости разных дисциплин: биохимии, молекулярной биологии, химии и др. Редкий исследователь может быть компетентным во всех этих областях науки,

© «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложних состоїн»), 2020

© Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Лысенко Виктор Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; факс: (0577) 38-72-67; e-mail: anesthesiology@med.edu.ua
For correspondence: Viktor Lysenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of anesthesiology and intensive care, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amoso-va st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; fax: (0577) 38-72-67; e-mail: anesthesiology@med.edu.ua

с пониманием общебиологических закономерностей гибели клетки, органа или организма в целом. Вопрос о механизме гибели клеток, органов и всего организма является одной из важнейших проблем биологии и медицины [1, 2, 5, 6, 13, 27, 59]. Если рассматривать организм как сложную самоуправляемую и управляемую систему клеток, то смерть большей или меньшей совокупности клеток, а затем органа и целой физиологической системы организма и будет предпосылкой смерти всего организма. Клиницисты и ученые в последние десятилетия проявляют большой интерес к этим проблемам, пытаются получить на них ответ. Одним из центральных неспецифических механизмов стрессорного повреждения является стимуляция свободнорадикальных процессов (оксидативный стресс). Понимание основ патогенеза оксидативного стресса, хотя и представляет определенные трудности для врача-клинициста, необходимо, чтобы идентифицировать группы пациентов с более высоким риском при появлении первых признаков полиорганной дисфункции, что позволит применять персонализированный подход к защите органов.

Гибель клетки происходит в результате некроза либо апоптоза. Механизмы некроза клетки достаточно изучены в отличие от апоптоза, в индукции которого важная роль принадлежит оксидативному стрессу, когда образуется избыточное количество свободных радикалов [1, 2, 5, 11 и др.]. Свободные радикалы (СР) — это активные формы кислорода (АФК), которые в небольшом количестве постоянно образуются в организме в процессе дыхания. СР — атом или молекула с одним непарным электроном, которые являются химически реактивными. Основное свойство СР — цепные реакции в клеточных мембранах, в значительной степени состоящих из липидов, которые вызывают их перекисление. Известны следующие основные формы существования СР:

- OH^+ — свободный радикал, называемый гидроксильным радикалом (ГР), который относится к числу самых реакционноспособных химических частиц, образующийся из O_2^- и перекиси водорода, атакующий любые клеточные структуры без избирательности действия со скоростью, приближающейся к скорости их диффузии, и остановить его практически невозможно [10, 11]. Условием его синтеза служит наличие ионов переходных металлов. Продолжительность жизни гидроксильного радикала составляет несколько наносекунд, поэтому он не распространяется более чем на несколько нанометров от места своего образования. Короткий период жизни не позволяет предполагать, что OH^+ является участником сигнальных путей [34, 40, 46, 55];

- пероксид водорода (ПВ) еще опаснее ГР: проникая в клетку и даже в ядро, он смешивается с ДНК и в присутствии железа превращается в активный ГР. При встрече ПВ с железосодержащими белками (в том числе с гемоглобином) они мгновенно теряют активность. Перекись водорода способна длительное время находиться в клетке и продвигаться на достаточно большие расстояния от мест появления. Считают, что

H_2O_2 способна выполнять функцию сигнальной молекулы в большей степени, чем разрушать структурные элементы клеток [11, 12, 15];

- супероксидный радикал (O_2^-) не столь активный, но также имеет сродство к железу. Однако супероксид достаточно быстро дисмутирует в перекись водорода и эффективно удаляется различными формами супероксиддисмутазы [5, 9, 11]. Поскольку он образуется в митохондриях клеток при «соскальзывании» электронов в процессе сложного функционирования дыхательной цепи, многие исследователи отводят ему роль пускового механизма развития оксидативного стресса.

Эти три промежуточных соединения на пути между водой и O_2 высвобождают запасенное железо, переводя его в растворимую форму, и атакуют любые белки, жиры и ДНК, инициируя деструктивные цепные реакции, нарушающие функции клеток. Поскольку АФК имеют свободный заряд, они неустойчивы и способны стремительно вступать в реакции с образованием других активных форм кислорода, поэтому определить главного «виновника» окислительного стресса не представляется возможным. Исследуя пути развития окислительного стресса, не выделяя отдельные формы свободнорадикального кислорода, а принимают во внимание все известные варианты окисляющих агентов [18].

Сегодня известны несколько путей катастрофического накопления свободных радикалов:

- при *гипоксии* в клетках накапливаются продукты патологического метаболизма, которые после восстановления кислородного потока приводят к массивной генерации СР. При умеренной гипоксемии/гипоксии включаются адаптационные механизмы и восстанавливается функциональная состоятельность элементов дыхательной цепи, особенно в клетках тканей, которые не имеют кислородных буферных систем (миоглобин — один из примеров элементов буферной системы) [5, 11];

- *реоксигенация* приводит к неполному (одноэлектронному) восстановлению кислорода из компонентов дыхательной цепи, и дыхательная цепь становится генератором новых активных форм кислорода из-за сброса электронов на кислород [11];

- при *гипероксии* могут генерироваться СР, что обусловлено ускорением потока электронов в дыхательной цепи митохондрий и увеличением вероятности их утечки на кислород, минуя терминальную оксидазу [11];

- при *нормоксии* в клетках могут наблюдаться воспалительные изменения, что обусловлено активацией фагоцититарных NADPH-оксидазных систем, и выброс СР оказывает свое деструктивное действие на клетки, на которые направлен иммунный ответ;

- *генетический механизм* программы клеточной гибели — путь генерации СР [1, 2, 10, 11]. Образование кислорода со свободной валентностью из молекулярного кислорода является реакцией первого порядка. Основу патогенеза оксидативного стресса определяет истощение и/или невозможность адекватного функционирования антиоксидантных систем, призванных обеспечивать защиту клеток от избытка свободных

радикалов. Дыхательная цепь и последовательность окислительно-восстановительных реакций связаны с уровнем метаболизма. Э. Пфлюгер еще в 1870 г. утверждал, что дыхание происходит внутри клеток тела, тогда как Бенджамин Ф. Кингсбери в 1912 г. связывал это с митохондриями (МХ), и лишь в 1949 г., когда Юджин Кеннеди и Альберт Ленниджер показали, что в МХ локализируются дыхательные ферменты, это было признано учеными.

В МХ все реакции, при помощи которых организм производит энергию, являются окислительно-восстановительными. Попадающий в легкие кислород транспортируется практически во все 15 триллионов клеток нашего тела, где используется для расщепления глюкозы при клеточном дыхании. Гемоглобин (пигмент, придающий красный цвет эритроцитам) содержит железо и обратимо связывается с O_2 . Дэвид Кейлин (1925) назвал эти пигменты цитохромами (клеточными пигментами) и обозначил их буквами «а», «b» и «с». Однако ни один из цитохромов не взаимодействовал непосредственно с O_2 . Предложенную им концепцию дыхательной цепи удалось подтвердить в 1930-х годах Варбургу, который открыл дополнительные небелковые компоненты (коферменты) этой цепи. Атомы водорода связываются с коферментами и поступают в дыхательную цепь, где их разделяют на электроны и протоны, которые затем расходятся. В клетках электроны переносятся специализированными белками дыхательных цепей, которые используют поток электронов для закачки протонов через мембрану, а источником электронов является пища. С помощью переносчиков электронов они передаются по всей длине дыхательной цепи со скоростью ≈ 1 электрон за 5–20 миллисекунд. Каждый переносчик сначала восстанавливается (приобретает электрон), а затем окисляется (теряет электроны, передавая их следующему звену цепи). Дыхательная цепь образует последовательность связанных окислительно-восстановительных реакций, а высвобождаемая энергия может быть направлена на совершение работы, т.е. реакции являются экзергоническими. На заключительном этапе электроны переходят от цитохрома С к O_2 , где воссоединяются с протонами, образуя воду. Эта реакция происходит с участием цитохромоксидазы. В цикле Кребса атомы углерода и кислорода отщепляются и выводятся в виде побочного продукта — углекислого газа. Сегодня известно, что дыхательная цепь организована в четыре гигантских молекулярных комплекса, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрии. Все эти комплексы интегрированы в мембрану по отдельности. Убихинон (кофермент Q) передает электроны к комплексу III, а цитохром С — к комплексу IV. Как известно, энергия и жизнь взаимосвязаны, и все фундаментальные свойства жизни являются следствием неравновесных процессов (принцип устойчивого неравновесия Э.С. Бауэра). Обмен веществ и энергии определяет формирование метаболических потребностей организма. А. Сент-Дьерди считал, что в основе энергетических процессов лежат сложные перемещения электронов. Все формы жизни производят энергию путем трансмембранной закачки протонов

(хемиосмотическая сила — концепция Митчелла). Трансмембранная разница в концентрации протонов соответствует электрическому заряду \approx в 150 мВ. Возникающая при этом протон-движущая сила приводит в действие АТФазу, и происходит наработка АТФ [19]. АТФаза — поразительный пример природных нанотехнологий, который работает по принципу роторного двигателя [11]. Специальные грибовидные белки митохондриальных мембран обуздывают энергию протонов, запасая ее в форме АТФ. Этот ключевой биологический механизм не менее важен для жизни, чем сама ДНК (Лэйн Н., 2016). В организме среднего человека за день образуется и используется ≈ 65 кг АТФ. Часть энергии используется для совершения полезной работы, другая — рассеивается в виде тепла, характеризуя меру термодинамической неупорядоченности системы — энтропию (второй закон термодинамики). Однако живые организмы, обладая саморегуляцией, работают против энтропии и представляют так называемые квазизакрываемые системы (Пригожин И.Р., Стенгерс И.). Когда же протонный градиент рассеивается ради теплоотдачи (дыхание разобщается), транспорт электронов и закачка протонов идут как обычно, но синтеза АТФ не происходит. Вместо этого протоны проходят через поры в мембране, рассеивая энергию протонного градиента в виде тепла. Этот важный механизм позволяет поддерживать ток электронов в периоды низкой нагрузки, когда «застоявшиеся» электроны имеют тенденцию покидать дыхательную цепь и взаимодействовать с O_2 , образуя разрушительные СР [11]. Если мембрана повреждена, дыхание разобщается, и хотя окисление глюкозы через дыхательную цепь продолжается как прежде, АТФ не образуется, а выделившаяся энергия рассеивается в виде тепла. Образовавшаяся энергия используется для движения, теплопродукции и поглощения молекул. Низкая концентрация натрия в клетке обеспечивается частичным рассеиванием протонного градиента, а не энергией АТФ. Разобщение дыхания может быть связано не только с механическим повреждением мембраны, но и с действием целого ряда ядовитых веществ, бактериальных токсинов, а также лекарственных препаратов. Разобщителями дыхания являются слабые кислоты, растворяющие липиды мембраны. Скорость дыхания очень чувствительна к меняющимся условиям (состояние покоя или резкая физическая нагрузка). Поэтому из-за этих изменений активности МХ должны определенным образом подстраивать свою деятельность на молекулярном уровне. Для этого МХ должны поддерживать работу генетической станции на месте, потому что окислительно-восстановительные реакции в митохондриальных мембранах должны четко регулироваться генами локально (Райт А. с соавт., 2004). Так что скорость дыхания по большому счету зависит от спроса, то есть потребления АТФ. Если кислорода недостаточно (гипоксемия/гипоксия), поток электронов по цепи замедляется, потому что в конце им некуда деваться, и это похоже на ситуацию с нехваткой АТФ. А если мало субстратов (голодание), то число поступающих в цепь электронов и протонов ограни-

чено, и поток электронов тоже замедляется. Но в условиях голода или нехватки кислорода, а может быть, и метаболической нехватки сырья скорость дыхания отражает не спрос, а предложение. Однако в обоих случаях общая скорость дыхания отражается в скорости, с которой электроны текут по дыхательной цепи. Если электроны текут быстро, быстро потребляются глюкоза и кислород, и дыхание тоже происходит быстро. Третий фактор, влияющий на скорость дыхания, связан не со спросом и предложением, а с качеством проводки, то есть с компонентами самой дыхательной цепи [11]. Компоненты электрон-транспортных цепей могут находиться в одном из двух состояний: окисленном (когда у них нет электрона) или восстановленном (когда электрон есть). Промежуточный вариант невозможен — или электрон есть, или его нет. Это означает, что общая скорость дыхания зависит от динамического равновесия между окислением и восстановлением.

Известно, что скорость дыхания будет максимальной, когда 50 % переносчиков в этих цепях будут окислены (готовы принять электроны от предыдущих переносчиков), а 50 % — восстановлены (готовы передать электроны следующим). В руководствах по биохимии скорость дыхания математически описывается кривой нормального распределения. Указывается, что дыхание происходит быстрее всего на вершине этой кривой и резко замедляется по сторонам, то есть когда переносчики более окислены или восстановлены. Точка оптимального баланса, то есть вершина кривой, называется окислительно-восстановительным равновесием. Отклонение от него замедляет производство энергии. Если дыхание происходит нормально, каждый переносчик передает свои электроны следующему в цепи, но если он занят, цепь блокируется и повышается риск того, что переносчики передадут электроны «на сторону» — с наибольшей вероятностью O_2 , с образованием высокотоксичного супероксидного радикала. Организм стремится к поддержанию высокой скорости дыхания и снижению утечки химически активных СР. Но равновесие зависит также от относительного числа переносчиков в цепях, которое варьирует, так как они постоянно сменяются. Если в дыхательной цепи будет мало переносчиков, проход электронов по ней замедляется, а если их слишком много в середине, они будут накапливать электроны быстрее, чем передавать их дальше, и в середине возникнет затор [11]. В таких случаях дыхание замедляется из-за отсутствия баланса между переносчиками в дыхательных цепях, а не из-за нехватки необходимых материалов. Когда концентрация любого из переносчиков не соответствует требованиям дыхания, оно замедляется, и тогда СР способны оказывать свое пагубное действие. Каковы бы ни были пути накопления свободных радикалов, их количество напрямую зависит от содержания кислорода в клетке. В клетках тканей с большой скоростью метаболизма (мозг, сердце, печень и др.) на фоне снижения содержания кислорода очень быстро наступает гипоксемия/гипоксия. Если параллельно нарушается доставка питательных субстратов в результате остановки или недостаточности кровотока,

развивается ишемия [6, 10]. Необратимые изменения, наступающие вследствие ишемии, развиваются в различных тканях в разные сроки. Известно, что клетки почек и миокарда способны пережить эпизод ишемии в течение минуты, десятка минут, а иногда — до одного часа, тогда как при сохраняющейся гипоксии в мозге из клеток высвобождаются токсичные дозы глутамата, превращаясь в молекулу — убийцу нейронов, через систему, опосредуемую митохондриями [18], и клеточные повреждения наблюдаются уже через пару минут [1, 17]. В состоянии покоя наш уровень метаболизма не может быть ограничен доставкой O_2 и питательных веществ, поскольку в таком случае мы не могли бы встать и побегать, а только сидели бы на месте [11]. Максимальный уровень метаболизма, определяемый как предел аэробной производительности, несомненно, ограничен скоростью доставки O_2 и все-таки изменяется пропорционально массе, только показатель степени при этом выше 0,75 (0,88). Удвоив массу тела (число клеток), мы почти удвоим максимальный уровень метаболизма. Очевидно, аэробный диапазон растет с увеличением размеров тела, как и разница между уровнем метаболизма в состоянии покоя и максимальным уровнем метаболизма. Поскольку O_2 токсичен, его содержание в тканях должно быть низким, а более высокие потребности ткани обеспечиваются за счет быстрого потока и относительно постоянного числа эритроцитов и гемоглобина. А вот плотность капилляров может изменяться и коррелирует с уровнем метаболизма. Потребности контролирует сеть, а сеть — потребности. В состоянии покоя кислород потребляют в основном такие органы, как печень, почки, сердце, мозг, диафрагма и др. Функционирование печени связывают с потребностями мышц, а не с теплоотдачей. От 1 до 2 % поглощенного клетками в покое кислорода выделяется в виде супероксидных радикалов, а при физической активности этот показатель может достигать 10 % [11]. Известно, что потребление O_2 может повыситься в 5 и даже в 20 раз на короткий период времени у тренированных спортсменов и у молодых мужчин при физических нагрузках. Важно отметить, что большее количество активных форм кислорода генерируется в тех тканях, где большая концентрация молекулярного кислорода. Однако это происходит в определенном интервале парциального напряжения кислорода в условиях, когда потребление кислорода начинает превышать его доставку, и при достижении гипоксического минимума, различного для каждой ткани; дальнейшее уменьшение pO_2 приводит к парадоксальному увеличению концентрации свободнорадикальных форм [21]. Повышенная генерация АФК в условиях гипоксии определяется как кислородный парадокс, и это требует от анестезиолога-реаниматолога проведения энергичных упреждающих мер, так как время переносимой ишемии может оказаться значительно короче теоретически допустимого. Клетки нашего тела обычно содержат множество митохондрий (точное число зависит от метаболических запросов конкретной клетки). Метаболически активные клетки (в печени, почках, сердце, мышцах, мозге) содержат сотни и даже тысячи МХ, за-

нимающих до 40 % цитоплазмы. Яйцеклетка содержит и передает следующему поколению около ста тысяч МХ, а сперматозоид обычно содержит менее 100 МХ [11]. Взрослый человек содержит 1 млн миллиардов МХ, которые вместе составляют около 10 % от массы его тела. Большая доля общего уровня метаболизма связана с мышечными клетками, а уровень их метаболизма изменяется пропорционально массе в степени 1. Поэтому уровень метаболизма находится примерно в границах между уровнем покоя (масса^{3/4}) и уровнем мышечной активности (масса¹). Из этого следует, что общий уровень метаболизма никогда не изменяется прямо пропорционально массе, потому что в него всегда вносят некоторый вклад органы, а у них показатель степени ниже.

Молекулярные механизмы оксидативного стресса

Современной молекулярной биологии известно несколько механизмов клеточного повреждения активными формами кислорода. К ним относятся перекисное окисление фосфолипидного слоя клеточных мембран и липидов плазмы крови; свободнорадикальное разрушение ДНК клеток и ДНК митохондрий, изменение редокс-потенциала клеток [2, 11, 14, 18, 64].

Смерть клетки может осуществляться двумя путями: путем так называемого суицида (апоптоз) и в результате воздействия внешних факторов (обстоятельств), то есть путем формирования так называемого sick cell syndrom, в котором непосредственный механизм смерти клеток, а далее и всего организма, то есть танатогенез, обусловлен гипоксией, экзо- и эндотоксикозом и иммунным конфликтом. Эти варианты характеризуются различными морфологическими и молекулярными явлениями и различным воздействием на окружающие ткани [3, 6, 10, 14, 18]. Апоптоз в корне отличается от некроза, который является острым процессом гибели клеток путем быстрого разрыва клеточной мембраны и дезинтеграции всей клетки. Апоптоз запускается состоянием ядерного материала, сжатием и обезвоживанием клетки, которые заканчиваются ее фрагментацией и выбросом пузырьков, апоптотических тел. Последние увлекаются фагоцитами без сопровождения реакции воспаления и соединительнотканного замещения [29]. Этот процесс осуществляется строго определенными механизмами и жестко контролируется специфическими внутриклеточными системами. Выходные сигналы могут иметь внутриклеточное происхождение, связанное с действием фармакологических препаратов и токсинов при функциональных нарушениях, сопряженных с процессами ишемии-реперфузии. Ключевыми элементами апоптоза являются гибель имеющихся белков путем протеолиза и реакции расщепления каспазы (цистеин-аспаратпротеаза (ЦАП)), которая используется в протеолизе. В апоптозе участвуют 2 каскада ЦАП: каскад, который запускается при гибели рецепторов на поверхности мембраны, и каскад, который инициируется стрессовой альтерацией в митохондриях. Первый каскад инициируется при связывании погибшего сигнального участка с ре-

цептором погибшей на поверхности мембраны клетки. Такая цепь связывания индуцирует олигомеризацию рецепторов, действует на внутриклеточные белки, связанные с рецепторами, которые формируют комплекс, имеющий информацию (сигнал) о гибели клетки, и запускает эшафотную активацию каскадной цепи ЦАП. Вторая каскадная цепь начинается со стимуляции (присутствует при стрессе), не приводит к связыванию рецепторов, но заставляет митохондрии выбрасывать цитохромы. Проапоптозные и антиапоптозные агенты — белки семейства Bcl-2 и p53 [14, 24] регулируют выработку цитохрома С. В цитоплазме цитохром С создает комплекс с цитоплазматическими факторами и специальным белком Araf-1, связывается и гидролизует АТФ. Этот комплекс активирует ЦАП (восходящий и нисходящий каскады). Белок p53 ликвидирует кальциевый барьер, и ионы Са в большом количестве проникают в клетки, где активируют Са-зависимую эндонуклеазу, которая расщепляет ДНК [1, 11], а также кальцийзависимые протеиназы — кальпаины I и II. Последние, в свою очередь, активируют протеинкиназы С, а также расщепляют белки цитоскелета. Предполагается, что активация этих протеиназ опосредуется p53 [18, 24]. Таким образом, ДНК фрагментируется, а жизненно важные белки клеток погибают. Процесс апоптоза завершается за 3–12 часов [18, 25, 46]. На разных уровнях каскадной цепи апоптоза действуют различные механизмы регуляции, но процессами регуляции активации каскада являются фосфорилирование и дефосфорилирование протеинкиназы и фосфатазы. Основными эндогенными источниками АФК являются продукты активации реакций с участием таких ферментов, как НАДФ-оксидаза, NO-синтаза, ксантин-оксидаза, цепь транспорта электронов в митохондриях, метаболизм арахидоновой кислоты и активность цитохрома P450. В норме АФК образуется мало, митохондриями расходуется около 2 % кислорода на образование супероксида иона и продукта его дисмутации — пероксида водорода, и находится под контролем антиоксидантной системы. Цитоплазма в физиологических условиях представляется основной средой за счет присутствия в ней глутатиона (ГТИ), НАД/НАДФ, особенно в лейкоцитах. Нарушение равновесия между оксидантами и восстановителем (РОО) в клетках быстро приводит к запуску механизмов переноса сигнальной информации, и главная роль в этом принадлежит функции SH-групп. Функции SH-групп легко нарушаются в результате окислительных реакций и являются идеальной мишенью АФК. Физиологическая роль АФК заключается в изменении РОО за счет потребления основных молекул (ГТИ, НАД, НАДФ) или вследствие оксидантной модификации структуры белков. Окислительные повреждения белков позволяют последним взаимодействовать с рецепторами, менять истинную ферментативную активность или связываться со специфическими мишенями на ДНК, запуская, таким образом, перенос сигнальной информации и генные проявления. В лейкоцитах нарушения РОО возможно представить переменной переноса информации. Несмотря на разнообразные триггерные

механизмы, все они приводят к активации каскада каспаз, а поэтому характер апоптоза во всех случаях очень похож. Одним из главных пусковых механизмов апоптоза является деполяризация внутренней митохондриальной мембраны с потерей ее потенциала, увеличением числа CP, выход в цитозоль цитохрома C и других белков, которые активируют определенные ферменты и уничтожают клетку. При апоптозе цитохром C, попадая в клетку, связывается с несколькими другими молекулами и образует апоптосому, которая уже активирует каспазу. Выход цитохрома C из МХ приводит к смерти клетки. Вопрос смерти от апоптоза — жить клетке или погибнуть — решают митохондрии [11]. Периодичность обновления всех митохондрий в клетке составляет примерно несколько недель. Дефектные митохондрии либо делятся, если производство энергии нарушено лишь в мягкой форме, либо погибают, разбираются на части и перерабатываются. Многие стрессовые воздействия в клетках развиваются по одинаковому патологическому пути, и поэтому одни и те же механизмы могут защищать от разных видов стресса [11].

Клинические исследования

Образование АФК является основным феноменом *in vivo*, который точно регулируется и обуславливает нормальный клеточный метаболизм. Изучение патологического влияния активных метаболитов кислорода началось во второй половине XX столетия. Тот факт, что АФК образуются не только в клетках со сниженным количеством кислорода, но и во всех аэробных клетках, не позволял напрямую связывать избыток АФК с развитием патологических процессов. Считается, что важную роль в патогенезе послеоперационных осложнений и полиорганной дисфункции/недостаточности играет окислительный стресс (ОС) — токсическое действие свободных радикалов, которые чрезмерно продуцируются митохондриями.

Окислительный стресс и апоптоз индуцируют: гипоксия/ишемия, реперфузия, сепсис, синдром системного воспалительного ответа с высоким уровнем цитокинов, стрессовые ситуации, трансплантации органов, ишемии при сердечно-сосудистых заболеваниях, многие химиотерапевтические препараты, токсины, гипертермические реакции и другие критические состояния [5, 7, 21, 33, 35, 37, 45, 53, 60, 62]. Причиной этого может стать неадекватная анестезия с прооксидантным эффектом гиперкатехоламинемии и/или тканевая гипоксия, канцерогенез, гиперэнергизация, химические ингибиторы дыхательных ферментов. Хирургическая агрессия в сочетании с искусственным кровообращением при прохождении крови через экстракорпоральный контур выступает триггером активации полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые являются одним из источников АФК, повреждает структуру клеточной поверхности эритроцитов и приводит к аномальному накоплению внутриклеточных катионов [27]. Активированные нейтрофилы теряют стабильность мембран с усилением активности белков — интегринов, ответственных за контакт с эндотелием, интакт-

ным в норме [26, 30]. Периоперационная трансфузия консервированной крови влечет за собой истощение аденозинтрифосфата в эритроцитах и усиливает перекисное окисление липидов (ПОЛ) [27]; мембраны эритроцитов становятся склонными к гемолизу, что ведет к накоплению в плазме крови свободного гемоглобина и железа, которые в присутствии H_2O_2 могут выступать в качестве пероксидазы, а также к утечке гемоглобина. Недавние исследования показали связь ОС и такого серьезного осложнения периоперационного периода, как фибрилляции предсердий (ФП). Повышенная продукция АФК в митохондриях кардиомиоцитов ушка предсердий ассоциирована с более высоким риском ФП [31]. Кроме того, в ткани миокарда предсердий, взятой у пациентов с мерцательной аритмией, обнаружено повышение активности митохондриальных ферментов и усиление чувствительности к открытию митохондриальной поры неспецифической проницаемости [12, 18]. Доказано, что практически все заболевания сердца (гиперхолестеринемия [32], атеросклероз [33] гипертоническая болезнь [34], сердечная недостаточность [35, 56]), а также такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, почечные и респираторные дисфункции, связаны с окислительным стрессом [18] и воспалением [37, 62]. Нарушение кровоснабжения миокарда кислородом приводит к ишемии, дисбалансу окислительно-восстановительного состояния, перепроизводству молочной кислоты и изменению клеточного гомеостаза с потерей градиента ионов через мембраны клеток [6, 11], образованию большого количества АФК, что значительно увеличивает их повреждающую способность [18]. В результате уменьшается уровень АТФ, снижается внутриклеточный рН, повышаются концентрации внутриклеточного натрия и кальция [20, 35]; кардиомиоциты производят провоспалительные цитокины, вызывающие адгезию лейкоцитов и накопление нейтрофилов в миокарде, которые, в свою очередь, производят дополнительные АФК и различные протеолитические ферменты [16].

Необходимым условием для сохранения жизни пациента является восстановление адекватного кровотока, но многочисленные исследования свидетельствуют, что пусковым механизмом, приводящим к развитию окислительного стресса, является не ишемия (дизоксия), а сменяющая ее адекватная перфузия, которая и запускает процесс, ведущий к страданию или гибели реоксигенированных клеток и функциональной несостоятельности органов [31, 38]. Гипоперфузия, каким бы ни был ее генез, с тяжелыми нарушениями макро- и/или микроциркуляции приводит к ишемии органов и тканей, при последующем восстановлении кровотока развивается реперфузия [6, 38]. Более глубокая ишемия органа и распространенность дефицита кровотока вызовет более тяжелое протекание реперфузионного периода [10, 39]. Гипероксия, возникающая вследствие реперфузии, обуславливает продукцию токсичных радикалов, способных принимать электроны от широкого спектра молекул с образованием новых радикалов, что вызывает цепную реакцию появления все большего количества активных форм кислорода [11].

АФК способны повреждать митохондрии, стимулируя открытие митохондриальной поры неспецифической проницаемости (МПНП), приводящей к проникновению содержимого цитозоля через внешнюю и внутреннюю мембраны в матрикс митохондрий, что влечет за собой дальнейший рост производства АФК и формирование петли положительной обратной связи, приводящей к еще большему открытию МПНП [40, 64]. Открытие МПНП способствует набуханию митохондрий, повреждению митохондриальной мембраны и гибели клеток вследствие апоптоза или некроза [2, 18]. Цитотоксическое действие АФК, когда развивается окислительный стресс, обуславливает разрушение структурных элементов клетки и нарушает их функциональную состоятельность. Прежде всего это окислительное повреждение белковых молекул и входящих в их состав нуклеиновых кислот, перекисное окисление липидов [2, 18, 21]. Известно, что белки одними из первых подвергаются повреждению в результате свободнорадикального окисления. Их аминокислотные остатки карбонируются, появляются альдегидные или кетонные группы [8, 17], развиваются функциональные и структурные повреждения белков, часть из которых может подвергаться биодegradации протеазами и восстанавливать свою функцию, тогда как более карбонилированные протеины образуют нерастворимые агрегаты, разрушающие клетки и ткани [25, 29]. Считают, что определение уровня карбонилированных пептидов в плазме крови отражает выраженность окислительного стресса [8, 17, 24], будучи продуктом патологического метаболизма при дизоксии [24, 53]. Установлено, что наиболее информативным является показатель уровня карбониллов, измеренного сразу после окончания операции. В исследованиях [41, 42] показана взаимосвязанность ОС и острого почечного повреждения у пациентов после кардиохирургических операций с ИК по динамике концентрации конечных продуктов окисления белков (advanced oxidation protein products (AOPP)). В исследовании Ж.С. Филипповской (2018) AUC для ОПП, полученного для AOPP, установлена более высокая чувствительность и специфичность этих тестов при таких операциях [42]. Отмечено, что «AOPP» и «карбонилированные белки» — не идентичные понятия [18, 42]. Карбонилы могут образовываться при взаимодействии с АФК, а также в результате множественных других непрямых реакций и считаются биомолекулами, более окисленными информативными маркерами — предикторами ОПП и других послеоперационных осложнений, в том числе в кардиохирургии [42, 54]. Пептидные элементы клетки подвергаются разрушению радикалами кислорода путем окисления аминокислот (цистеина, серина и тирозина). При этом происходят изменение геометрической формы белка, ингибирование функционально активных элементов ферментов и потеря способности взаимодействия с другими белками.

Установлено, что в основе развития молекулярной патологии клеток при воздействии на живые организмы различных по химической структуре ксенобиотиков лежит образование свободных радикалов раз-

личной молекулярной природы [2, 44, 47]. К наиболее важным биохимическим механизмам образования свободных радикалов в условиях интоксикации различными ксенобиотиками относятся реакции их биотрансформации, протекающие с участием цитохрома P450-зависимых монооксигеназ гепатоцитов и клеток других тканей [2, 48, 49]. К числу ксенобиотиков, способных образовывать в качестве метаболитов высокотоксичные свободные радикалы, которые вызывают некрозодистрофичные повреждения клеток печени, миокарда, головного мозга, почек, легких и др., относятся некоторые широко применяемые лекарственные средства (галотан, метоксифлуран, энфлуран, барбитураты, парацетамол, фуросемид, особенно хлор и циклофосамид и др.) и фосфорорганические соединения [2, 7, 11, 47], токсины бледной поганки, тяжелые металлы. В условиях отравлений ксенобиотиками особое место занимают реакции перекисного окисления липидов, которые наиболее интенсивно осуществляются в мембранах эндоплазматического ретикулула и митохондриях печени [2, 3, 14, 47]. Повреждения липидного матрикса биомембран приводят к значительным изменениям ферментативных и ион-транспортных свойств мембран, наиболее критическим среди которых является нарушение мембранного транспорта кальция [2, 20, 37]. Так что в основе токсического дисгомеостаза лежат нарушения функций различных биохимических структур, которые приводят к первичным нарушениям многих метаболических путей в цитоплазме и митохондриях, инициируют комплекс патологических изменений клеточных структур практически одновременно с поступлением в организм яда. Метаболическая адаптация, как и быстрое выведение токсинов из организма, является главным механизмом детоксикации.

Значительное количество работ посвящено изучению перекисного окисления липидов, однако остановить его пока не удается [11]. Процесс перекисного окисления липидов инициируется взаимодействием АФК с ненасыщенными жирными кислотами, составляющими фосфолипидный слой мембран. Свободный кислородный радикал забирает из молекулы жирной кислоты положительно заряженный атом водорода и запускает новую цепную реакцию с накоплением ряда новых агрессивных молекул в геометрической прогрессии [10, 14, 21], нарушается баланс в системе «АФК — антиоксиданты», повреждаются структуры ДНК, белков, мембран органелл и клеток, развивается ОС [1, 2, 7, 21, 44]. Представление ПОЛ только в патологическом аспекте под действием экстремальных патогенных факторов привело к эмпирическому использованию антиоксидантов при различных заболеваниях без должного обоснования причин нарушения соотношения прооксидантно-антиоксидантного равновесия и механизмов, которые, по сути, определяют антиоксидантный статус целого организма. Интересно, что появляется все больше сообщений о неэффективности применения антиоксидантов в клинике [7, 8, 11] и двойном эффекте почти всех антиоксидантов в зависимости от дозы. В то же время нужно различать оксидантный стресс и изме-

нения равновесия между оксидантами и восстановителями при появлении физиологических доз АФК. Как известно, кислород в организме используется не только в процессах окислительного фосфорилирования (оксидазное окисление), существует также и оксигеназное окисление, которое забирает около 5 % кислорода, поступающего в организм, и протекает в основном в митохондриях [7, 11, 47]. Паренхима печени принимает на этот путь около 40 % поступающего в нее кислорода. При гипоксических состояниях именно этот путь является наиболее повреждающим и страдает первым. Оксидазное окисление как бы забирает кислород на энергетические нужды. Поэтому, в частности, функция печени начинает страдать задолго до клинических проявлений цитолиза гепатоцитов [47, 50]. Одним из центральных органов, клетки которого генерируют NO, особенно при критических состояниях, является печень, где проходят основные метаболические и иммунные процессы с участием этого медиатора. Он влияет на синтез белков, ингибирует глюконеогенез и гликолиз, вызывает накопление цГМФ в гепатоцитах, способен ингибировать активность цитохрома P450 и подавлять их экспрессию при воспалениях, играет важную роль в нарушениях функции печени при ишемии и реперфузии и при других патологических состояниях [10, 21, 37, 43, 47, 62]. В патогенезе системной воспалительной реакции основная роль принадлежит окисленным формам NO, образующимся в присутствии избыточного количества активных форм кислорода с образованием нитротирозина, который оказывает повреждающее действие на ряд биологических молекул и запускает дополнительные каскады синтеза активных радикалов, усугубляя окислительный стресс. NO способен проникать через мембраны клеток, распространяясь от источника активации на расстояния, в несколько раз превышающие размеры клетки, и достигать там своих целей, что значительно увеличивает его повреждающую способность [9, 48, 51, 52].

Итак, исследования последнего десятилетия показали четкую взаимосвязь оксидантного стресса и системного воспалительного ответа, дальнейшее изучение которой может помочь в понимании основных патогенетических механизмов развития послеоперационных осложнений; поиске путей подавления избыточной генерации АФК, уменьшения степени воздействия повреждающих факторов, а также указать направление поиска фармакологических препаратов, способных прервать патологическую активность свободных радикалов и, как следствие, окислительного стресса [37, 53, 57, 62, 64]. Вероятность того, что клетка не справится, зависит от общего метаболического статуса клетки, настройка которого, как предполагают, происходит за счет утечки свободных радикалов из митохондрий. Однако в процессе реализации этого адаптивного механизма в клетках возникают цитотоксические продукты катаболизма свободнорадикальных метаболитов, особенно альдегидов с высокой реакционной способностью, следствием накопления которых становится так называемый карбонильный стресс. Установлено, что при стрессе происходит уменьшение

активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в различных тканях и их субклеточных фракциях (глутатионтрансферазы, альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы) с понижением адаптационных возможностей организма [8]. Поэтому определение уровня ферментов катаболизма эндогенных альдегидов может служить одним из критериев тяжести митохондриального дисгомеостаза в критических состояниях, а также адекватности анестезии и их коррекции.

Этот общий патологический путь представляет собой окислительный стресс — нарушение равновесия между производством СР и антиоксидантной защитой [1, 2, 6, 7, 11–13, 18, 55].

Механизмы компенсации метаболического дисгомеостаза

Свободные радикалы несут не только смерть и разрушение. Взгляд на роль свободнорадикального окисления в последние годы существенно изменился — с патогенной на адаптивную. С одной стороны, свободнорадикальные формы кислорода усиливают ишемические повреждения мембран нейронов, а с другой — играют роль нейротрансмиттеров и адаптируют нейроны к новым условиям. Имеются также данные о регуляторном и адаптивном влиянии свободнорадикальных продуктов (АФК и азота) на регуляцию экспрессии генов и усиление продукции антистрессорных белков (белков теплового шока, антиоксидантных ферментов и др.), стимуляцию биогенеза митохондрий и нормализацию энергетического обмена [6, 9, 11, 12, 18, 44, 55, 58, 65]. Утечка свободных радикалов является сигналом к коррекции настроек и улучшению эффективности работы. Высокий уровень утечки свидетельствует о низкой эффективности дыхания. СР, выполняя роль сигнала тревоги, не допускают бесконтрольного катастрофического повреждения клеток, и это объясняет, почему клетка не накапливает слишком много антиоксидантов. Их должно быть ровно столько, сколько нужно для обеспечения чувствительности к изменениям окислительно-восстановительного состояния факторов транскрипции [11]. Многие факторы транскрипции окисляются свободными радикалами и снова восстанавливаются специальными ферментами. Сначала окисляется не клетка в целом, а факторы транскрипции. Их окисление запускает изменения, необходимые для предотвращения дальнейшего окисления. Динамическое равновесие между этими двумя состояниями определяет их активность. Дефектные митохондрии сигнализируют в ядро за счет ретроградной регуляции, что позволяет клетке скомпенсировать нарушения метаболической недостаточности путем перевода производства энергии на анаэробный путь и в дальнейшем стимулирует увеличение числа митохондрий. Это повышает устойчивость клетки к стрессу и восполняет энергию только за счет образования новых митохондрий [11, 46]. Постоянно происходит процесс совершенствующейся адаптации к скрытым метаболическим запросам клетки.

Лидирующим патогенетическим механизмом большинства этих состояний является гипоксия с нарушением тканевого дыхания, что инициирует дис-

координацию и дезинтеграцию энергетического и пластического обмена [1, 7, 11, 45, 64, 57].

Без кислорода не образуется энергия, но без энергии не усвоится и кислород, то есть гипоксия — это энергозависимое состояние. Восстановление метаболического гомеостаза у таких больных возможно при включении сложной цепи адаптационно-компенсаторных метаболических механизмов с переходом организма на новый, более высокий уровень интенсивности обмена с ростом динамической неуравновешенности биосистемы, от стресс-реакции — к адаптации [40, 45, 59, 64]. Одним из существенных и быстродействующих механизмов этого процесса является модуляция стадий энергопродукции, в основном локализованных в функциональных структурах митохондрий, метаболическое состояние которых обеспечивается кислородом и субстратами [7, 11, 19, 40, 45, 57]. Интенсификация окислительных процессов обеспечивает перестройку анаэробного и аэробного энергетического обмена с включением трансминазного цикла окисления субстратов в клетках.

В условиях гипоксемии/гипоксии наблюдается компенсаторная активация сукцинатдегидрогеназного пути окисления янтарной кислоты в первые 8, а иногда и 12 ч [7], что позволяет некоторое время сохранять энергосинтезирующие функции митохондрий даже при нарушении NADH-зависимого дыхания клеток [40, 45]. Однако продолжение цитотоксического действия яда и гипоксии в следующие 12 часов приводит к достоверному истощению этого компенсаторного метаболического пути, повышению активности свободнорадикальных процессов, накоплению АФК, которые активируют ПОЛ и нарушение дыхательной цепи на субстратном участке (митохондриального ферментного комплекса), а затем — к угнетению активности NADH-оксидазного пути окисления с распространением на митохондриальные цитохром в-с-оксидазы. Такой энергетический дисбаланс в митохондриях приводит к снижению синтеза АТФ, усилению генерации АФК, развитию окислительного стресса, цитотоксического повреждения мембран, ДНК и, как следствие, к гибели клеток [18, 21]. Сравнительный анализ литературных данных показывает, что препараты, которые осуществляют свой антигипоксический эффект преимущественно за счет тормозных влияний в ЦНС, что происходит на фоне сниженного основного обмена и температуры тела, приводят к снижению функциональной лабильности и потере адаптационных возможностей функциональных систем, а также угнетают репарацию и обновление структурно-функциональной активности организма в постгипоксическом периоде [7, 12]. Следует отметить, что пентобарбитал является ингибитором комплекса I дыхательной цепи. С повышением уровня его содержания в крови он частично блокирует проход электронов по дыхательным цепям. Все чаще отмечается, что при коррекции гипоксических состояний существенный защитный эффект достигается с помощью препаратов, которые активируют окислительно-восстановительные процессы и поддерживают энергетический и пластический обмен [45, 57, 59, 64]. Следует вспомнить такие известные и широ-

ко используемые препараты, как оксибутират натрия (ГОМК), пирацетам, средства, содержащие сукцинат (реамбирин, цитофлавин, ремаксол), и коферменты. Необходимы дальнейшие исследования изменения субстратного энергетического обеспечения аэробного и анаэробного энергетического обмена различных функциональных систем, когда в результате вовлечения в свободнорадикальные и перекисные реакции H_2O образуется эндогенный кислород для поддержания равновесия между поступлением и потребностью клеток в конкретной метаболической ситуации [64], а также возможностью утилизации конечных метаболитов ПОЛ в окислительно-восстановительных митохондриальных реакциях [55, 64].

Недавние исследования показали важную роль связи гипоксии с активацией гипоксии индуцирующего фактора (HIF), который активирует гены-мишени HIF [58], что способствует развитию адаптивного ответа при низких концентрациях кислорода (однако при отсутствии физиологического поражения) и дефиците энергетического субстрата, в частности, сукцината — основного субстрата II комплекса дыхательной цепи. Известны два варианта нацеливания на HIF-путь для защиты органов. Во-первых, это лекарственные средства, которые способствуют стабилизации HIF, что проявляется в игибировании пролилгидроксилазы. Во-вторых, гены-мишени HIF (такие как рецепторы аденозина) могут быть активированы напрямую. Однако исследования свидетельствуют о том, что период ранней адаптации к гипоксии предшествует нарушениям гемодинамики, а поэтому устранять митохондриальную дисфункцию следует в ранние сроки, до гемодинамических расстройств [60].

Многие считают, что именно под влиянием концепции об адаптационной энергии возникло представление о стрессе как о «результате определенной степени изнашивания» (Селье Г., 1960; Меерсон Ф.З., 1981; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Платонов В.Н., 1988 и др.). Известно предположение Г. Селье (1960) об «определенной связи между нормальной старостью и «преждевременным старением», обусловленным жизнью при стрессорных обстоятельствах». Несмотря на то, что, как он пишет, «стресс не идентичен старению», далее следует парадоксальный вывод: «быстрота изнашивания выше у активного ребенка, чем у спокойного взрослого». В исследованиях Г. Селье (1960) отмечается факт, свидетельствующий о том, что «в зависимости от обстоятельств стресс может не только увеличивать, но и уменьшать неспецифическую резистентность», но не делается вывод, что, возможно, это обусловлено принципиально разными реакциями организма (исходной резистентностью) и относительностью неспецифических свойств действующего фактора (Павлов С.Е., Кузнецова Т.Н., 1998; Павлов С.Е., 1999). Сигнальную роль свободных радикалов связывают с искоренением вредоносных митохондриальных мутаций, и в этом суть новой митохондриальной теории старения [11], а продолжительность жизни действительно коррелирует со скоростью утечки свободных радикалов из дыхательных цепей (Лэйн Н.). Дефектные митохондрии

либо делятся, либо погибают и удаляются из клеток. За счет такой постоянной коррекции клетки могут пролежать себе жизнь почти бесконечно. Нейроны человека стареют вместе с ним и почти не заменяются новыми, но их ждет почти незаметное угасание.

Таким образом, раскрытие механизмов формирования повреждения и адаптации в условиях оксидантного стресса даст возможность обоснованно применять минимально необходимые препараты с учетом уровня их рецепторного и метаболического воздействия и их эффективности в профилактике органических повреждений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данного обзора.

Список литературы

1. Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Янкаускас С.С. и др. Фенопозная проблема: от чего гибнет организм? Уроки по почечной недостаточности. *Биохимия*. 2013. Т. 77. № 7. С. 893-906.
2. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз. *Лікування та діагностика*. 2001. № 4. С. 8-13.
3. Chaudhari N., Talwar P., Parimisetty A. et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014. Vol. 8. P. 165-172.
4. Plotnikov E.Y., Kazachenko A.V., Vyssokikh M.Y. et al. Superoxide reacts with nitric oxide to nitrate tyrosine at physiological pH via peroxynitrite. *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 32460-32466.
5. Ball L., Costantino F., Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Current Opinion in Critical Care*. 2016. Vol. 4. № 22. P. 386-392.
6. Honda H.M., Korge P., Weiss J. N. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. Vol. 1047. P. 248-258.
7. Лисенко В.Й. Загальна концепція токсичного дисгомеостазу та критичного стану при хімічній травмі. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 4(75). С. 72-78.
8. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза. *Журнал НАМН України*. 2018. Т. 20. № 1. С. 25-34.
9. Зоров Д.Б., Банникова С.Ю., Белоусов В.В. и др. Активные формы кислорода и азота: друзья или враги? *Биохимия*. 2005. Т. 70. № 45. С. 215-221.
10. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014. № 3. С. 59-67.
11. Лэйн Н. Энергия, секс, самоубийство. *Митохондрии и смысл жизни: пер. с англ.* СПб.: Династия, 2016. 373 с.
12. Плотников Е.Ю. Митохондрии как центральное звено повреждающих и защитных сигнальных путей при развитии почечной недостаточности. *Дис. ... на соискание ученой степени доктора биологических наук: спец. 03.00.25-03. «Гистология, цитология, клеточная биология».* МГУ. Москва, 2009. 325 с.
13. Bartels K., Karhausen J., Clambey E. et al. Perioperative Organ Injury. *Anesthesiology*. 2013. Vol. 119. № 6. P. 1474-1489.
14. Barzegar A.O., Schiesser C.H., Taylor M.K. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2014. Vol. 12. P. 6757-6766.
15. Barrett W.C., DeGnore J.P., Keng Y.F. et al. Roles of superoxide radical anion in signal transduction mediated by reversible regulation of protein-tyrosine phosphatase 1B. *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 343-346.
16. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. *Adv. Enzyme Regul.* 1985. 23. P. 217-37.
17. Ca peillere-Blandin C., Gausson V., Descamps-Latscha B. et al. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004. Vol. 1689. P. 91-102.
18. Noctor G., Lelarge-Trouverie C., Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. *Phytochemistry*. 2014. Vol. 112. P. 33-53.
19. Mitchell P., Moyle J. Chemiosmotic hypothesis of oxidative phosphorylation. *Nature*. 1967. Vol. 213. P. 137-139.
20. Isaev N.K., Zorov D.B., Stelmashook E.V. et al. Neurotoxic glutamate treatment of cultured cerebellar granule cells induces Ca²⁺-dependent collapse of mitochondrial membrane potential and ultrastructural alterations of mitochondria. *FEBS Lett.* 2015. Vol. 392. P. 143-147.
21. Schumacker P.T. Hypoxia, anoxia, and O₂ sensing: the search continues. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002. Vol. 283. P. 918-921.
22. Gadaleta D., Fahey A.L., Verma M. et al. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994. Vol. 108. № 4. P. 642-647.
23. Gu Y.J., Schoen P., Tigchelaar I., Loeff B.G. et al. Increased neutrophil priming and sensitization before commencing cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74. P. 1173-1179.
24. Kamata H., Honda S.-I., Maeda S., Chang L. et al. Reactive oxygen species promote TNF α -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell*. 2005. Vol. 120. № 5. P. 649-661.
25. Albina J.E., Reichner J.S. Role of nitric oxide in mediation of macrophage cytotoxicity and apoptosis. *Cancer. Metastasis. Rev.* 1998. Vol. 17. P. 39-53.
26. Lopez Farre A., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001. Vol. 38. P. 1400-1405.
27. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2014. Vol. 109. № 1. P. 29-33.
28. Kawahito K., Kobayashi E., Ohmori M. et al. Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. *Artificial Organs*. 2000. Vol. 24. № 1. P. 37-42.
29. Chello M., Mastroberoberto P., Quirino A. et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73. P. 123-130.
30. Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M. et al. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension*. 1999. Vol. 33. P. 1353-1358.
31. Kim Y.M., Kattach H., Ratnatunga C. et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 51. № 1. P. 68-74.
32. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. P. 2546-2551.

33. Gonenc A., Hacisevki A., Griffiths H. et al. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass. *Biochemistry (Mosc.)*. 2013. Vol. 76. P. 677-685.
34. Biglioli P. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2003. Vol. 24. P. 260-269.
35. Tarvasmäki T., Harjola V.P., Nieminen M.S. et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. FINN-AKVA Study Group. *J. Card. Fail.* 2014. Vol. 20. № 10. P. 723-30.
36. Yokoyama T., Baumgartner F.J., Gheissari A. et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70. P. 1546-1550.
37. Потапов А.Л. Синдром системного воспалительного ответа и антиэндотоксиновый иммунитет после операций на органах брюшной полости. *Клінічна хірургія*. 2008. № 1. С. 22-24.
38. Ascione R., Lloyd C.T., Underwood M.J. et al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 1198-1204.
39. Nashef S., Roques F., Sharples L. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012. Vol. 41. P. 734-745.
40. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и экскпер. терапия*. 2011. № 1. С. 3-19.
41. Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M. et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *J. Cell. Mol. Med.* 2006. Vol. 10. P. 389-406
42. Филлиповская Ж.С. Оксидативный стресс в кардиохирургии: новые маркеры-предикторы развития осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология». Москва, 2018. 25 с.
43. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003. Vol. 107. № 3. P. 499-511.
44. Лысенко В.И. Механизмы метаболического дисгомеостаза при токсикогипоксических комах. *Проблемы токсикологии лекарственных средств и клинической токсикологии*. 2011. № 5(55). С. 136-137.
45. Лисенко В.Й. Особливості патогенезу та інтенсивної терапії токсикогіпоксичних і метаболічних порушень в критичних станах при отруєннях нейротропними речовинами: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Дніпропетровськ, 2005. 40 с.
46. Okamoto K. Permissive hypoxemia: another strategy. *Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine*. 2016. Vol. 23. № 2. P. 113-116.
47. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. Т. 1. М.: Медицина, 2003. С. 235-259.
48. Zhang Z., Naudhion D., Winyard P.G., Symons M.C.R. Redox potentials of milk xanthine dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 249. P. 767-772.
49. Zweier I.L., Wang P., Samouilov A., Kuppusamy P. Characterization of free radical generation by xanthine oxidase. *Natur. Med.* 1995. Vol. 1. P. 804-809.
50. Brass E.P., Vetter W.H. Mechanism of activation of rat liver microsomal glutathione transpherase by noradrenaline and xanthine oxidase. *Pharmacol. And Toxicol.* 1993. Vol. 262. P. 5020-5027.
51. Zhang Y.H., Jin C.Z., Jang J.H. et al. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *The Journal of Physiology*. 2014. Vol. 592. P. 3189-3200.
52. Cavalca V., Tremoli E., Porro B. et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013. Vol. 17. № 6. P. 923-930.
53. Nowicki R., Saczko J., Kulbacka J. et al. The estimation of oxidative stress markers and apoptosis in right atrium auricles cardiomyocytes of patients undergoing surgical heart revascularization with the use of warm blood cardioplegia. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2010. Vol. 48. № 2. P. 202-207.
54. Ghorbel M.T., Patel N.N., Sheikh M. et al. Changes in renal medulla gene expression in a pre-clinical model of post cardiopulmonary bypass acute kidney injury. *BMC Genomics*. 2014. Vol. 15. № 1. P. 118-129.
55. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Чупыркина А.А. и др. Новое поколение Скулачев-ионов, обладающих выраженным нефро- и нейропротекторным действием. *Биохимия*. 2013. Т. 75. № 2. С. 177-184.
56. Andrews D.T., Sutherland J., Dawson P. et al. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2013. Vol. 40. № 1. P. 99-106.
57. Усенко Л.В., Царев А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4(75). С. 72-78.
58. Xiaoyi Yuan, Ph.D., Jae W. Lee, M.D., Jessica L. Bowser, Ph.D., Viola Neudecker, M.D., Srikanth Sridhar, M.D., Holger K. Eltzschig, M.D., Ph.D. Targeting Hypoxia Signaling for Perioperative Organ Injury. *Anesth. Analg.* 2018 January. 126(1). P. 308-321. doi: 10.1213/ANE.
59. Шифрин Г.А. Энергоресуситация. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2003. № 2(0). С. 257-259
60. Protti A., Singer M. Potential Strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 10(5). P. 228-232.
61. Gupta, R.K., Patel A.K., Shah N. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. Vol. 15. P. 4405-4409.
62. Шано В.П., Гюльмамедов Ф.И., Несцеренко А.Н. и др. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа. *Анестезиология и реаниматология*. 1997. № 6. С. 48-53.
63. Wu Y.S., Antony J.L. et al. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Letters*. 2014. Vol. 345. № 2. P. 164-173.
64. Тимочко М.Ф., Єлісєєва О.П., Кобілінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. Львів: Місіонер, 1998. 142 с.
65. Wang H.L. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF-κB signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014. Vol. 2014. Article ID 851692. P. 13.

Получено/Received 03.09.2019

Рецензировано/Revised 01.10.2019

Принято в печать/Accepted 12.11.2019 ■

V.I. Lysenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Oxidative stress as a non-specific factor of organ damage pathogenesis (review of literature and own data)

Abstract. The review highlights current literature and our own researches in the field of clinical medicine and biology of the molecular mechanisms of oxidative stress, its role in the pathogenesis of many diseases and organ damages. New data on general biological patterns of cell, organ, or organism death as a whole are presented. One of the central non-specific mechanisms of stress injury has been found to be the stimulation of free-radical processes as a result of the frequent concomitant hypoxemia/hypoxia and the prooxidant effects of catecholamines. The causes and mechanisms of disturbances of redox reactions in the respiratory chain of mitochondria are revealed. It has been found that redox reactions in mitochondrial membranes are clearly regulated by genes locally. Respiratory unbundling is associated not only with mechanical damage to the membrane, but also with the action of a number of poisonous substances, bacterial toxins and drugs on this process. The dependence of the total respiratory rate and the limit of aerobic performance are considered. An important role is played by the self-regulating, so-called quasi-closed system of the body, which works against entropy. In clinical studies, the pathways of catastrophic accumulation of free radicals and cyto-

toxic metabolites of their catabolism, the triggering mechanisms of oxidative stress and its role in the development of apoptosis and severe postoperative complications have been established. A decrease in the activity of endogenous aldehyde catabolism enzymes in tissues and subcellular fractions reduces the adaptive capacity of the body. Determination of the level of catabolism enzymes of endogenous aldehydes can serve as one of the criteria for the severity of stress and mitochondrial dyshomeostasis in critical conditions. The role of oxidase and oxygenase oxidation in microsomes during hypoxemia/hypoxia and exposure to xenobiotics is indicated. Data on the regulatory and adaptive effect of free radical products (reactive oxygen species and nitrogen) on the regulation of gene expression and increased production of antistress proteins, stimulation of mitochondrial biogenesis and normalization of energy metabolism are presented. Attention is drawn to the causes of the insufficient clinical effectiveness of the antioxidants used and the pathways of metabolic adaptation in critical conditions.

Keywords: free radicals; hypoxia; mitochondria; oxidative stress; apoptosis; organ damages; review

ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЕ И ВОЗРАСТ. ХРОНИЧЕСКАЯ ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

УДК 616-008.62; 616-01/09

Тарасевич А. Ф.

ФБГОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

ENERGY EFFICIENCY AND AGE. CHRONIC TISSUE HYPOXIA AS THE CAUSE OF DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS

Tarasevich A. F.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Введение

Основу жизнедеятельности организма составляют обмен веществ (пластический обмен) и обмен энергией (энергетический обмен), как неразрывная совокупность процессов обмена веществами и энергией, непрерывно протекающими между организмом человека и внешней средой [1, 2, 11]. В процессе этих обменов поступившие с пищей вещества путем химических изменений превращаются в собственные вещества тканей и органов, которые постоянно поддерживают пластические и энергетические процессы, и далее превращаются в конечные продукты, которые выводятся из организма. При таких химических превращениях освобождается и поглощается энергия [2, 6, 8]. Регулярное употребление в пищу белков, жиров и углеводов поддерживает энергетический и пластический обмены в состоянии равновесия, что является необходимым условием функционирования организма человека. При этом, белки в большей степени обеспечивают пластический обмен и лишь на 10% участвуют в энергетическом обмене [1].

Жиры выполняют пластическую и энергетическую функции. Энергетическая функция жиров метаболически тесно взаимосвязана с углеводами, но при этом энергетическая ценность жиров намного превосходит последние, что эволюционно организм человека научился использовать выгодным для себя образом [5, 6, 8, 11]. Углеводы, поступающие с пищей, в основном используются в энергетическом обмене. Таким образом, энергетическое значение поступающих с пищей жиров и углеводов заключается в восстановлении, прежде всего аденозинтрифосфата (АТФ), в клетках организма, затраченных на выполнение функций и поддержание жизнедеятельности. Постоянное согласование

метаболических потребностей всего организма с потребностями отдельных органов и систем, достигается посредством распределения между ними энергетических субстратов, поступающих с пищей или из депо, и поступающего кислорода [1, 3, 5, 11].

Основные этапы катаболизма

Энергетические субстраты, попадая в организм человека подвергаются катаболизму. Под катаболизмом подразумевается ферментативное расщепление крупных энергетических органических молекул, происходящее окислительным путем. Этот процесс сопровождается выделением энергии, которая находится в межмолекулярных связях крупных органических молекул и накопления ее в форме фосфатных связей АТФ. На протяжении эволюции живые организмы выбрали максимально энергоемкую биохимическую реакцию для постоянного получения энергии – это реакция дегидрирования, которая ступенчато протекает в митохондриальном матриксе на ферментных комплексах дыхательной цепи. Полученную, в результате этой реакции энергию, митохондрии используют для постоянного ресинтеза энергетических молекул, прежде всего, увеличению фосфатных связей у аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, превращая их в аденозинтрифосфат (АТФ) [1, 2]. Процесс катаболизма неразрывно связан с процессом анаболизма, ферментативным синтезом сложных молекулярных соединений – белков, нуклеиновых кислот, липидов и полисахаридов. Эти процессы происходят в каждой клетке непрерывно, одновременно и взаимозависимо, что отражает один общий процесс – метаболизм организма, в котором обмен веществ и их превращение тесно связано с обменом энергии [1, 2, 7, 11].

В процессе катаболизма выделяют три стадии. Во время первой стадии происходит распад крупных органических молекул: белки расщепляются до аминокислот, жиры до жирных кислот, полисахариды до простых углеводов. Большинство этих реакций протекают в желудочно-кишечном тракте, под воздействием пищеварительных ферментов, зачастую гидролитическим путем и сопровождаются незначительным выделением энергии. На втором этапе первой стадии катаболизма образуются еще более простые молекулы, в результате чего получают продукты, которые являются общими для обмена разных веществ. Здесь основную работу выполняет микробиота тонкого кишечника, от состояния которой напрямую зависит качество и скорость этой стадии катаболизма, и, как следствие, снабжение митохондрий донаторами энергетических субстратов в виде монопотериентов. На второй стадии катаболизма, который протекает в цитоплазме каждой клетки, происходит дальнейшее расщепление энергетических молекул, что приводит к появлению универсальных энергетических веществ. Примером такого вещества может быть пируват, который образуется при распаде углеводов, без участия кислорода и является «точкой пересечения» многих метаболических путей [1, 2]. Эти процессы сопровождаются выделением энергии, которая используется для ресинтеза АТФ и некоторых побочных продуктов. При этом, энергетические потребности большинства клеток организма этот этап катаболизма покрыть полностью не может и поэтому продукты этой стадии поступают в митохондрии (МХ) – энергетические субклеточные структуры, для дальнейшего расщепления уже при помощи кислорода. Это третий этап катаболизма, который протекает в матриксе митохондрий (МХ) и включает в себя цикл трикарбоновых кислот и дыхательную цепь, в которых происходит образование основного количества АТФ, необходимого для жизнедеятельности клетки, углекислого газа и воды. Большая часть энергии, необходимая для функционирования клеток, синтезируется именно на этом этапе катаболизма, который завершает расщепление жиров, углеводов и белков.

Энергия, аккумулированная в виде АТФ, в последующем используется в процессах клеточного анаболизма. Одновременность и взаимосвязанность процессов катаболизма и анаболизма в клетке возможна благодаря их разной локализацией в клеточных структурах. Таким образом, извлечение энергии из окружающей среды и преобразование ее в энергию макроэргических связей, прежде всего в молекулах АТФ, в количестве необходимом и достаточном для обеспечения всех энергетических потребностей клетки в данный момент времени и в данных условиях внешней среды, можно назвать энергетическим гомеостазом клетки [1, 2, 4, 5, 6, 8, 11]. Энергетический гомеостаз представляет собой процесс, в котором участвуют множество ферментных систем, обеспеченных сложнейшей многоуровневой регуляцией и зависящий от постоянно меняющихся условий внешней и внутренней среды. На энергетическом гомеостазе клетки влияют величина рН среды (прежде всего митохондриального цитозоля и цитоплазмы клетки), концентрация и трехмерная структура кофермента, концентрация субстрата и конечного продукта реакции в виде АТФ, достаточное количество активаторов и ингибиторов

этих реакций [2, 6, 11]. Возрастные изменения, происходящие на каждом этапе катаболизма, с каждым из этих параметров, мгновенно отражаются как на синтезе АТФ, так и на состоянии гомеостаза клетки. Незначительное (в пределах физиологических значений) изменение рН среды, выходящее за пределы оптимума для конкретного фермента, изменяет его трехмерную конфигурацию, что приводит к резкому изменению течения, зачастую снижения, скорости реакции с участием этого фермента, в конечном итоге выражающуюся в снижении синтеза АТФ [1, 8, 6, 9]. Кроме того, ингибитором фермента является сам субстрат, который получается с помощью этого фермента, и при высокой его концентрации фермент блокируется.

Более сложным уровнем регуляции является торможение ферментов цепи реакций конечным продуктом этой цепи. Следующим, более фундаментальным уровнем регуляции является генетический контроль, который определяет скорость синтеза конкретного фермента. Этот уровень регуляции высоко специфичен и значительно варьирует у каждого человека. Генетический полиморфизм, эпигенетические воздействия окружающей среды, наличие или отсутствие внешних факторов, воздействующих непосредственно на ядерную ДНК, напрямую отражаются на энергетическом как на обмене каждой отдельной клетки, так и на уровне всего организма. Нервная и эндокринная система осуществляют интегральную функцию регуляции энергетического гомеостаза, связывая между собой метаболизм в разных органах и системах с сигналами внешней среды. В большинстве случаев нервная система осуществляет свою регуляцию через эндокринные железы, усиливая или подавляя поступление того или иного регулирующего гормона в кровь [1, 5, 6, 7, 11].

Энергетический гомеостаз, необходимый для реализации огромного количества энергозависимых процессов, одновременно протекающих в клетке, является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности каждой клетки, поскольку в организме нет органа, который бы отвечал за централизованное обеспечение его энергетических запросов [6, 11]. Механизм воспроизводства энергии локализован в каждой клетке, где и решаются проблемы синтеза энергии в виде молекул АТФ и ее распределения между энергозависимыми процессами. При этом, в физиологических условиях закон поддержания энергетического гомеостаза, то есть тонкого баланса между образованием энергии в МХ и ее использованием в энергопотребляющих реакциях, максимально точно сохраняется как на уровне каждой клетки, так и на уровне целого организма [8, 9].

Обмен жиров

Главным поставщиком энергии в большинстве клеток тканевых систем человека является аэробный синтез энергии. При этом, одним из важнейших механизмов адаптации энергетического гомеостаза клеток к изменяющимся условиям окружающей среды и, прежде всего к изменяющейся физической нагрузке, является регуляция синтеза АТФ в митохондриях [6, 11]. Каждая клетка способна выполнять свои основные функции только при наличии тонкого равновесия между синтезом и потреблением АТФ [13]. Это равновесие зависит от потребностей клетки в кислороде и питательных

веществах, поступающих в клетку, с одной стороны и энергией, которая образуется в клетках в процессах синтеза молекул АТФ с другой стороны. Мышечные и жировые клетки способны использовать для получения АТФ как жиры, так и углеводы.

Выбор субстрата для получения энергии этими клетками напрямую зависит от поступающего кислорода и возникающих запросах клетки в АТФ [1, 2, 6, 11, 14]. Именно к митохондриям направлен основной поток кислорода из внеклеточной среды, так называемый концентрационный градиент кислорода, что объясняет возможность существования в клетке зон с высокими и низкими значениями pO_2 . До 80-90% кислорода поступающего в клетки потребляется митохондриями. При достаточном поступлении кислорода и отсутствии митохондриальной гипоксии, которая выражается как pO_2 менее 5 мм. рт. ст. на внутренней мембране митохондрий, производство АТФ осуществляется аэробным путем преимущественно из жирных кислот и, частично, из глюкозы. При этом клетки используют наиболее эффективный путь получения энергии за счет β -окисления свободных жирных кислот. В результате органические вещества разрушаются до CO_2 и воды.

Мышечные клетки, прежде всего кардиоциты, получают 60–90% необходимой энергии за счет жирных кислот, а за счет глюкозы не более 10–40% [20]. При достаточном pO_2 в цитоплазме клетки, очевидная выгода β -окисления жирных кислот, следующая. При полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты продуцируется до 146 молекул АТФ [1, 2, 10]. При этом, данный путь наиболее требователен в отношении количества потребляемого кислорода. ЖК подвергаются β -окислению в митохондриях, которые обильно представлены в мышечных клетках в виде так называемых митохондриальных пулов, компактно структурированных и занимающих от 30% до 40% объема клетки. Таким образом, окисление жирных кислот в митохондриях играет главную роль в обеспечении мышечных клеток необходимой энергией, для выполнения их сократительной функции в изменяющихся условиях внешней среды [20]. Кроме этого, поддержание адекватного энергетического гомеостаза организма преимущественно за счет липолиза, является физиологической профилактикой ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [45].

Работами последних лет доказано, что основным регулятором энергетического гомеостаза у млекопитающих выступают мышцы. При длительных, аэробных низко дозированных физических нагрузках они используются для питания липиды. При этом сами мышцы, выполняя функцию динамического «эндокринного органа», могут влиять на метаболизм в других частях тела, в том числе печени [12, 45]. Сохранность эффективной функциональной активности митохондриальных мембран и ферментных комплексов для получения энергии из липидов, при возрастающей нагрузке на мышечные клетки, особенно при снижении pO_2 , имеет важное значение для поддержания жизнедеятельности клеток [15]. Снижение pO_2 на внутренней митохондриальной мембране ниже 5 мм.рт.ст. приводит к замедлению β -окисления ЖК и окислительному фосфорилированию глюкозы, и, как следствие, активации расщепления глюкозы в реакции анаэробного гликолиза в цитоплазме клетки [2, 6, 11], что сопровождается накопле-

нием лактата и протонов, с неизбежным снижением pH цитоплазмы.

Обмен углеводов

Использование энергии в процессах жизнедеятельности организма осуществляется за счет ресурсов двух основных источников энергии – углеводов и жиров. Глюкоза резервируется в виде гликогена в печени и мышцах, а жиры в адипоцитах [1, 7]. Среднее количество гликогена в организме взрослого человека 300–400 грамм, что достаточно лишь для экстренного поддержания уровня глюкозы в кровеносном русле при внезапно возникающих физических и психических нагрузках [1, 45]. Но при этом, эти запасы гликогена, как самого доступного энергетического субстрата, организм поддерживает очень тщательно, в связи с тем, что за счет этих резервов обеспечивается стабильный уровень циркулирующей глюкозы в кровеносном русле, необходимый для функционирования нейронов, обеспечения энергетических потребностей клеточного состава крови и мгновенной максимальной мышечной реакции. Уровень глюкозы поддерживается не только за счет небольших резервов гликогена, но и за счет значительно больших запасов жиров – триглицеридов жировой ткани. При достаточном поступлении кислорода митохондриями не только «переключаются» на производство энергии из жирных кислот, запуская липолиз, но и происходит их «конвертация» в глюкозу, посредством глюко-неогенеза.

От 70% до 90% энергии, необходимой организму для полноценного функционирования в состоянии покоя, образуется за счет окисления жирных кислот, а при выполнении физической нагрузки, особенно длительной, низко дозированной и с достаточной оксигенацией, значение липолиза для поддержания энергетического гомеостаза возрастает до 80-90% [1, 2]. Но при этом, с точки зрения доступности и жизненной важности, которая напрямую связана с концентрацией имеющегося кислорода в клетке, глюкоза имеет неоспоримое преимущество как источник энергии, который организм может достаточно быстро (окислительное фосфорилирование) и даже мгновенно (активация анаэробного гликолиза) использовать в любых критических ситуациях, не требуя протяженных во времени окислительных реакций [1, 2, 6, 11]. В организме обмен веществ и энергии настроен на обеспечение функциональной активности, в первую очередь, центральной нервной системы, как системы, ответственной за взаимодействие организма с внешней средой.

В ЦНС постоянно направляется часть поступающей с пищей глюкозы и значительная часть кислорода. Но основным потребителем глюкозы является мышечная ткань [45]. Глюкоза, после проникновения в цитоплазму мышечной клетки, осуществляемого с помощью белков-переносчиков рецептора мембраны GLUT4, под влиянием гексокиназы подвергается фосфорилированию с образованием глюкозофосфата. В дальнейшем глюкозофосфат, в зависимости от потребности клетки в АТФ, депонирует глюкозу в виде синтеза внутриклеточного гликогена или активирует реакцию анаэробного гликолиза.

Результатом 10 реакций гликолиза, протекающих в цитоплазме (преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме) и катализируемых множеством ферментов, в том числе фосфофруктокиназой, явля-

ется синтез 2 молекул пирувата, 10 молекул никотинамид динуклеотид фосфата (НАДФ) восстановленного и 2 молекул АТФ. При наличии достаточного количества кислорода в клетке, пируват, под влиянием пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса ферментов подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА, который поступает в митохондрии и участвует в цикле Кребса и дыхательной цепи. При достаточной концентрации кислорода на внутренней митохондриальной мембране и в цитозоле митохондрий, из одной молекулы глюкозы с участием ферментов цикла Кребса и ферментных комплексов дыхательной цепи производится еще 36 молекул АТФ, что существенно меньше в сравнении с окислением жирных кислот [2, 7, 11]. В условиях же клеточной гипоксии, при снижении pO_2 менее 5 мм.рт.ст., на внутренней митохондриальной мембране пируват не транспортируется в митохондрии, а с участием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превращается в лактат, приводя к снижению pH цитоплазмы клеток [10]. Способность клеток различных органов утилизировать лактат в значительной степени определяет допустимый уровень анаэробного обмена данного органа и, следовательно, обуславливает относительную резистентность организма к нарастающей гипоксии и его способность приспосабливаться к изменению параметров внешней и внутренней среды [16].

Клеточная гипоксия

Энергетический гомеостаз организма, необходимый для реализации большинства энергозависимых функций является ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности клетки. Неадекватное снабжение тканей и органов кислородом или недостаточное поступление энергетических субстратов, поставщиков высокоэнергетических химических связей, обязательно приводит к подавлению аэробного синтеза энергии из жиров и к дизрегуляции энергозависимых функций и метаболизма клетки в целом.

Признаки угнетения энергозависимых процессов в клетке появляются уже при снижении внутриклеточного содержания АТФ на 10-15%, а при снижении его содержания на 25-30% наблюдается их полное угнетение. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему уменьшению энергозависимых функций клеток на 70-80%, что ведет к лавинообразному нарастанию функционального и кислородного дефицита клетки [20]. Подавление аэробного синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводит к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы для данного типа клеток и сопряженному торможению всех энергозависимых функций, что и является основной причиной мультисистемных и полиорганных нарушений функционально-метаболических функций клеток и тканей [21]. При этом, возрастающие количественные требования в АТФ, находящихся в гипоксии клеток, приводит к дальнейшей активации анаэробного гликолиза и угнетению аэробного окисления глюкозы и β -окисления жирных кислот, за счет активации пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса. Активность пируватдегидрогеназы регулируется многими факторами, в том числе и концентрацией ионов Ca^{2+} внутри митохондрий. Этот механизм играет адаптивную роль в условиях повышения интенсивной нагрузки, а значит и при повышении кислородного запроса митохондриями [17]. При этом следует учесть тот факт, что при

β -окислении ЖК в результате полного окисления 1 молекулы ЖК образуется 146 молекул АТФ, в то время как при окислении глюкозы образуется только 36 молекул АТФ. При этом, даже во время минимальных физических нагрузках потребности/затраты кислорода при β -окислении ЖК значительно превосходят таковые при использовании глюкозы.

Так для окисления одной молекулы ЖК необходимо 46 атомов кислорода, при том, что для окисления одной молекулы глюкозы только 12 атомов [2, 7, 10]. Таким образом, возрастающая потребность митохондрий в кислороде, и, как следствие, нарастающая внутриклеточная гипоксия, автоматически переводит клетку на анаэробный гликолиз, исключая митохондрии из процесса энергообразования [7]. А это, в свою очередь, переключает энергетическую клетку на низкоэффективный, с точки зрения продукции АТФ, анаэробный путь получения энергии. Из одной молекулы глюкозы, в анаэробном цикле гликолиза, продуцируется всего две молекулы АТФ. При этом, в ходе активированного анаэробного гликолиза пирувиноградная кислота вынужденно восстанавливается до кисломолочной. Но кисломолочная кислота в условиях нарастающей внутриклеточной гипоксии не может быть утилизирована митохондриями с помощью митохондриальной лактатдегидрогеназы (мЛДГ), что частично происходит при достаточной оксигенации митохондрий. Таким образом, в условиях внутриклеточного дефицита кислорода молочная кислота, распадаясь на лактат и ион водорода, приводит к катастрофическому накоплению последних в межмембранном пространстве митохондрий, запуская каскад реакций, повреждающих в первую очередь сами митохондрии и вызывающие нарушение pH митохондрий.

Способность клеток различных органов утилизировать лактат с помощью мЛДГ, в значительной степени и определяет допустимый уровень физиологического анаэробного обмена и, следовательно, обуславливает относительную резистентность организма и его способность приспосабливаться к изменению параметров внеклеточной и внутриклеточной среды и, в первую очередь, к изменению оксигенации клеток [18]. Для поддержания нормального уровня pH цитоплазмы избыточное количество лактата удаляется из клетки через моноцитарный хемоаттрактантные протеиновые каналы (МСТ-1) в клеточной мембране, так называемые мембранные «лактатные шунты», которые имеют не одинаковую активность у разного вида клеток и эффективность их работы зависит от многих факторов, и, прежде всего, от состояния самой клеточной мембраны [2, 6, 11].

При избыточной выработке лактата, вследствие продолжающейся физической нагрузки и/или нарастания тканевой гипоксии, произведенный лактат не успевает выводиться из клетки через «лактатные шунты», что приводит к изменению pH цитоплазмы клетки. Это, в свою очередь, снижает активность фосфофруктокиназы, что в первую очередь отражается и на самих митохондриях. Происходит дальнейшее снижение активности транслоказ, отвечающих за поступление ацил-КоА в митохондрии для осуществления высокопродуктивного, в энергетическом плане, процесса β -окисления. При этом в митохондриях накапливаются свободные ЖК, которые не могут быть утилизированы и превращены в энергию с помощью β -окисления, что еще более усугубляет неблагоприятную для

энергетического обмена ситуацию в митохондриальном цитозоле и межмембранном пространстве и способствует повреждению как ферментов дыхательной цепи, так и митохондриальной ДНК.

Повреждение ферментативных комплексов дыхательной цепи приводит к резкому увеличению продукции активных форм кислорода, которые накапливаясь в цитозоле МХ, приводят к дальнейшему повреждению самих ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи, тем самым провоцируя дальнейшее повреждение митохондрий. Избыточное количество активных форм кислорода вступают во взаимодействие со избыточным количеством свободно находящихся в цитозоле митохондрий ЖК, что запускает процесс перекисного окисления липидов внутри митохондрий, что полностью подавляет аэробное производство АТФ. При этом, подавляется не только производство, но и транспорт оставшегося количества АТФ из митохондрий к месту использования в клетке. В условиях дефицита АТФ запускается каскад метаболических изменений, приводящий в конечном итоге к резкому ухудшению функции клеток [2, 6, 10].

Одно из важных звеньев, участвующих в реализации описанных митохондриальных нарушений, – нарастание внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В условиях внутриклеточного лактат-ацидоза происходит повышение проницаемости митохондриальных и клеточных мембран для ионов Ca^{2+} , при этом избыточное поступление Ca^{2+} внутрь мышечных клеток, в том числе и кардиомиоцитов, вызывает потенцирование ответа клеток на возросшие адренергические влияния [19]. Активируется каскад ферментов, в том числе и фосфолипаза А₂, запускающая механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточной мембраны с образованием избытка активных форм кислорода (АФК) уже в цитоплазме клетки. По мере истощения митохондриальной и внутриклеточной антиоксидантных систем, в клетке развивается оксидативный стресс [5].

Возраст зависимая субклиническая клеточная гипоксия – одна из основных причин оксидативного стресса

Главная функция митохондрий – энергообразование, которая осуществляется через постоянный поток энергетических субстратов в митохондрии, поступающий с пищей с одной стороны, и активную/адекватную регуляцию оксигенации клеток и тканей на системном и клеточном уровне с другой. Возраст зависимые изменения на всех трех этапах катаболизма прежде всего нарушают энергетический баланс клетки, что мгновенно отражается на эффективности энергообразования в митохондриях.

Нарушения катаболизма пищевых энергосубстратов, вследствие возрастной ферментопатии ЖКТ приводит к тому, большая часть макромолекул не может быть качественно катаболизирована микробиотой тонкого кишечника. Возрастные изменения микробиотического пула тонкого кишечника только усугубляют ситуацию. При этом, работа дыхательной системы, как количество переносимого кислорода, в конечном счете, отражает состояние и запросы митохондрий в O_2 , так как именно они являются главными его потребителями: до 98% кислорода, поступающего в организм, связано с митохондриальными аэробными окислительными процессами [1, 2, 6, 11, 21]. В

результате этого процесса, при достаточном поступлении энергосубстратов и адекватной оксигенации, в клетках различных тканей генерируется до 90 % АТФ [1, 11, 20]. Благодаря этим функциям, от которой зависит жизнь клеток и тканей, в процессе эволюции были созданы сложнейшие физиологические системы доставки энергетических субстратов и кислорода к митохондриям и поддержания в клетке оптимальной оксигенации [6, 8, 13, 14, 21].

Эволюционно сформированная организация пищеварения, включая поэтапную ферментативную переработку поступающей пищи, также продиктована прежде всего необходимостью снабжения субстратами реакции митохондриального окисления и окислительного фосфорилирования [43, 44]. Более того, митохондрии определяют количество энергетических субстратов и концентрационный градиент кислорода, поступающих из окружающей среды в клетку, так как именно они являются конечным звеном взаимодействия субстратов с молекулярным кислородом [20, 21, 24, 43]. Таким образом, интенсивность энергетического метаболизма клетки напрямую сопряжена с дыханием и с кровотоком [22, 23].

Жизнедеятельность клетки жестко связана с постоянно изменяющимся запросом в кислороде и питательных веществах, что требует тонкой регуляции поступления и оттока крови и адекватного транспллярного обмена [6, 11, 23]. Как известно, с возрастом, происходит снижение активности и функциональности микроциркуляторного русла, вследствие нарушения многочисленных регуляторных причин, что приводит к снижению перфузии тканей и органов и активации функционирования артериовенозных шунтов, что неизбежно приводит к снижению перфузии тканей и органов, которая незамедлительно отражается на оксигенации клеток [2, 22, 23]. Прежде всего нарушается гормональная и гуморальная система регуляции, вследствие снижения количества выработки и циркуляции вазорегулирующих веществ – катехоламинов, ангиотензинов, вазопрессина. Нарушается гомеостатическая активность каллекреин-кининовой системы и продуктов арахидонового каскада (простагландины, тромбоксаны), ренина и некоторых вазоактивных пептидов. Изменяется не только их концентрация в кровеносном русле и их биохимическая активность, но и снижается активность и чувствительность сосудистых рецепторов к сигнальным веществам.

Чувствительность адренорецепторов, допаминовых, серотониновых, мускариновых рецепторов, так же как и рецепторов к ангиотензину II, аргинин-вазопрессину, адреномедуллину, аденозину, пуриnergических рецепторов АТФ, кининовых и тахикининовых рецепторов, рецепторов гистамина и эйкозаноидов снижается [2, 22]. Как следствие нарушается симпатическая, парасимпатическая и периваскулярная (сенсорная и интамуральная) регуляция сосудов [2, 23]. Это приводит к дизрегуляции микрососудистого русла и, в конечном счете, к нарушению оксигенации клеток и тканей. На фоне нарастающей дизрегуляции сосудистого русла, а зачастую и параллельно с ним, нарастает эндотелиальная дисфункция – подавление экспрессии эндотелиальной NO синтазы, уменьшение экспрессии эндотелиальных рецепторов количества мускариновых рецепторов, повышение инактивации eNO, и, как следствие, повышение продукции эндотелиоцитами вазоконстрикторов: эндотелина I, ангио-

тензина II, простагландинов и повышение активности ангиотензин превращающего фермента на их поверхности [22, 25].

Все это ведет к дальнейшему нарушению регуляции тонуса сосудов (вазоконстрикции), провоцирует нарушение реологии крови, изменяет проницаемость сосудистой стенки для газов, жидкости и макромолекул, тем самым запуская воспалительные процессы в самой стенке сосуда [24]. Многообразие целевых эффектов ответа поврежденных эндотелиоцитов базируется на их способности синтезировать широкий спектр биологически активных молекул, являющихся в своем большинстве функциональными антагонистами. В набор этих веществ входят вазоконстрикторы и вазодилататоры, проагреганты и антиагреганты, митогены и антимитогены [24, 25]. Это, в свою очередь еще больше затрудняет микроциркуляцию, отражаясь, в том числе, и на реологических свойствах крови: геомдинамических, клеточных и плазменных [5, 22, 37, 40]. Учитывая то, что суммарный объем эритроцитов в 50 раз больше объема лейкоцитов и тромбоцитов, а масса эритроцитов в 750 раз превышает массу лейкоцитов, можно сделать вывод, что именно эритроциты и состояние их мембран определяют реологическое поведение крови [36, 37].

В таких условиях, гемодинамически и реологически неадекватных запросу клеток в оксигенации, многократно повышается роль эритроцитов, как, практически единственного остающегося компенсаторного механизма, по поддержанию адекватной тканевой перфузии и клеточной оксигенации [1, 5, 22, 24, 35, 37, 38, 39]. Эффективность данного компенсаторного механизма напрямую зависит от степени агрегации эритроцитов, физико-химических свойств самих эритроцитов, состояния их мембраны и, прежде всего, от ее деформируемости [22, 26, 27, 29, 31, 37, 43].

В покое средний эритроцит имеет диаметр 7-8 мкм [33, 34]. А поскольку диаметр капилляров в среднем колеблется от 3 до 5 мкм, эритроциты должны постоянно выдерживать быстрые и значительные деформации, прежде всего «веретенообразное» скручивание, при постоянном прохождении через систему микроциркуляции [1, 22, 27, 34, 35, 38]. Вклад деформируемости и пластичности эритроцитов в транспорт кислорода в клетки, а далее в митохондрии чрезвычайно важен, поскольку при снижении этого важнейшего физико-химического параметра, ригидные эритроциты шунтируются через артериовенозный анастомоз, не успевая произвести газообмен [22, 28, 29, 33, 34, 37, 38]. Помимо этого, адекватная деформация эритроцитов повышает гидродинамическое перемещение цитоплазмы в самих эритроцитах, что ведет к усилению внутри эритроцитарной конверсии молекул кислорода, дезокси- и оксигемоглобина. Это благоприятствует внутри эритроцитарной диффузии кислорода и является одним из основных механизмов внутриклеточного транспорта кислорода, обуславливающего высокий коэффициент переноса кислорода при относительно низком коэффициенте диффузии [26, 29, 34].

Экспериментально доказано наличие на мембране эритроцитов рецепторов к инсулину, эндотелину, церулоплазмину, α 2-макроглобулину, α - и β -адренорецепторов. На поверхности эритроцитов находятся рецепторы к фибриногену, обладающие достаточно высокой специфичностью. Эритроци-

ты также несут на мембране рецепторы к гистамину, ТхА2, простагландину. В мембране эритроцитов имеются рецепторы для катехоламинов, снижающих подвижность жирных кислот липидов мембран эритроцитов, а также осмотическую устойчивость эритроцитов. Установлена перестройка структуры мембраны эритроцитов под влиянием не физиологических концентраций инсулина, гормона роста человека, простагландинов. Кроме того, эритроцитарная мембрана содержит изоантигены различных систем иммунологических реакций, определяющих групповую принадлежность крови человека по этим системам и антигены системы Rh [32, 37, 38]. При этом, деформируемость эритроцитов, как наиболее важное свойство кислородо-транспортной функции крови зависит от активности сократительных мембранных белков: р-актина, тропомиодулина, строматина и тропомиозина, вязко-эластических свойств клеточной мембраны [32, 33, 34, 37, 39]. Но, в наибольшей степени, деформируемость эритроцитов зависит от количества сигнальных молекул, иммунных комплексов, антигенов, субстратов и метаболитов, находящихся в данный момент на транспортных рецепторах мембраны эритроцитов [30, 37, 38, 40].

Эритроцитарной мембране принадлежит ведущая роль в элиминации образующихся иммунных комплексов, как результат взаимодействия иммунной системы с внешней средой [42]. Адсорбированные на мембране эритроцитов циркулирующие иммунные комплексы не только резко снижают деформируемость мембраны, но и физически увеличивают размеры самого эритроцита [5, 40, 42]. Все это приводит к шунтированию таких эритроцитов через артерио-венозный шунт минуя капиллярное русло [22]. Таким образом, основная газотранспортная функция эритроцитов, которая направлена на постоянную оксигенацию митохондрий, и как следствие, на поддержание адекватного аэробного энергетического обмена клеток, органов и тканей, страдает от постоянной «загруженности» эритроцитарной мембраны иммуноглобулинами, компонентами комплемента и циркулирующими иммунными комплексами [5, 34, 38, 39, 40].

При этом резко снижается оксигенация митохондрий, что вынуждает клетки перейти от эффективного аэробного окисления жирных кислот к анаэробному гликолизу (исключению митохондрий из процесса энергообмена), который не может удовлетворить энергетические запросы клетки. При этом, анаэробный гликолиз сопровождается гиперпродукцией молочной кислоты и протонов, что в свою очередь ведет к изменению pH клетки в сторону «закисления», изменяя как стереометрическую (функционально активную) форму белков клетки на менее эффективную. В такой клинической ситуации наличие достаточного количества оксигенированного гемоглобина в кровеносном русле и адекватные этому показатели сатурации периферической крови, не отражают степень гипоксии, развивающейся, прежде всего, на внутриклеточном уровне. Такое состояние получило название хроническая субклиническая тканевая гипоксия, являющаяся одной из основных причин развития оксидативного стресса [1, 5, 41].

Заключение

Таким образом, если рассматривать жизнедеятельность организма как непрерывную последова-

тельность катаболических процессов превращения компонентов пищи с целью встраивания их в собственные пластические процессы постоянного обновления тканей и органов за счет энергии, освобождаемой в процессе этих превращений, а хронические заболевания, как сбой в отдельном звене цепочки этих взаимопревращений, то весьма вероятно, что коррекция хронической субклинической тканевой гипоксии

позволит добиться если не полного восстановления работоспособности органов и систем организма, то значительного улучшения их эффективности, прежде всего за счет восстановления адекватной оксигенации митохондрий и восстановления аэробного окисления жирных кислот, как наиболее эффективного механизма поддержания адекватного энергетического гомеостаза организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артур К. Гайтон, Джон Э. Холл, Медицинская физиология. Учебник /пер. с англ., Москва, «Логосфера»– 2008, 1274 стр.
2. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера в 3-х томах / пер. с англ., Д. Нельсон. М. Кокс. – Москва, Бином. – 2015, Том. 2: Биоэнергетика и метаболизм. – 636 с.
3. Барановский А.Ю. Диетология. 5-е издание, Санкт-Петербург, «Питер», 2017 – 1104 с.
4. Голинская Л.В., Афолина С.Н., Лебедева Е.Н., Никонов А.А. Биохимия питания и пищеварения. Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12-4. – С. 564-565.
5. Розенталь В.М. Индивидуальное питание. – Москва. Архитектура-С, 2005 – 544 с.
6. Джеральд М. Фаллер, Деннис Шилдс. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей /пер. с англ. Москва, «Бином», 2016. – 239 с.
7. Дж. Г. Солвей, Наглядная медицинская биохимия /пер. с англ. 3-е издание, Москва, «Гостар-Медиа», 2015. – 159 с.
8. Ник Лэйн, Митохондрии и смысл жизни /пер. с англ. Санкт-Петербург, «Питер». – 2016 – 367 с.
9. Клембовский А. И. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция) / А. И. Клембовский, В. С. Сухоруков // Вестник Российской академии естественных наук. – 2007. – № 4. – С. 62-69.
10. Жигунова А.К. Кардиопротекторный препарат АТФ-лонг® и его влияние на метаболические процессы в миокарде // Украинский медицинский вестник. – 2012. – № 3. – С. 24-29.
11. Албертс Б. Молекулярная биология клетки: в 3 т. / пер. с англ. – Москва, «Мир», 1994. –Т. 1. –517 с.
12. Fabio Demontis, Norbert Perrimon, FOXO/4E-BP Signaling in Drosophila Muscles Regulates Organism-wide Proteostasis during Aging, Cell, 2010, Volume 143, Issue 5, p. 813–825
13. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 9. С. 1-7.
14. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 3. С. 4-16.
15. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Кардиология. 2005: № 10: 4–11.
16. Мазунин И.О., Володько Н.В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия // Природа. 2010. № 10. С. 3-14.
17. Рылова Н.В., Биктимирова А.А. Особенности энергообмена у юных спортсменов // Практическая медицина. – 2013. том 75, №6 – стр. 30-34
18. Margolis M. Lee Optimizing Intramuscular Adaptations to Aerobic Exercise: Effects of Carbohydrate Restriction and Protein Supplementation on Mitochondrial Biogenesis // American Society for Nutrition. 2013. № 4: С. 657–664.
19. Mueller E., Savage P.D., Schneider D.J. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates // Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009; 29: 365–9.
20. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. Физиологический журнал, 2013. Т.59, № 6, 141-153
21. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011, № 1. – с.3-19
22. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных систем. Руководство для врачей. 2-е издание. Москва. Ленандт. 2016. – 496 с.
23. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). Москва, Научный мир. 2003. – 328 с.
24. Pittman R.N. Regulation of tissue oxygenation. – Morgan and Claypool Life Sciences. – 2011. P. 89
25. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9. –№ 1. с 130-134
26. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты. – Гродно, 2003. – 236 с.
27. Evans E., Mohandas N., Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Journal of Clinical Investigation. – 2012. –№ 73. – р. 477-488
28. Lipowsky H.H. Blood rheology aspects of the microcirculation/ Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. – O.K. Baskurt et al. (Eds.) – IOS Press, 2007. – pp. 307-321
29. Mohandas N. Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. – 2008. – Vol. 112. – N 10. – pp. 3838-3848.
30. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. – Москва. Издательство ГОУ ВПО «РГМУ», 2004. – 280 с.
31. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Особенности структуры и функций эритроцитарной мембраны // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-2. – с. 328-331
32. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. В 3-х томах. Т.3. Москва. Ньюдиамед. – 2005. – 416 с.
33. Козинец Г.И. Клетки крови и костного мозга. Москва. МИА. – 2004. – 240 с.
34. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. Москва. МИА. – 2004. – 173 с.
35. Мчелешвили Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. –№ 4. – с. 18-24
36. Трошкина Н.А., Цирков В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. Вятский медицинский журнал. 2007. –№ 7. – с. 32-40
37. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологии разного генеза. Бюллетень ВСЦО РАМН. 2010. –№ 3 (73). – с. 334-354
38. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И. Физиология системы гемостаза. Москва. Медицина. 1995. – 243 с.
39. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В. Типовая реакция периферического звена эритрона при патологических процессах. Бюллетень сибирской медицины. – 2002. –№1. с. 29-35
40. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. Бюллетень сибирской медицины. – 2006. № 2. с. 62-68
41. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. Москва, Медицина. – 1995. – 640 с.
42. Зильбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Пер. с англ. Москва. Практическая медицина. – 2015. – 437 с.
43. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging // Eur. J. Biochem. – 2002. – 269. – P. 1996–2002.
44. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. – In. Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges. Wang P., Kuo C. -H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). – 2011. – 6. – P. 251–277.
45. Frank W. Booth, Ph.D., 1 Christian K. Roberts, Ph.D., 2 and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases Comprehensive Physiology 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.

REFERENCES

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology, transl. from English. Logosfera, Moscow. 2008; 1274 pp.
2. D. Nelson. Lehninger Principles of Biochemistry, 3 volumes, transl. from English. D. Nelson, M. Cox. Volume 2: Bioenergetics and metabolism. Binom, Moscow. 2015; 636 pp.
3. A.Y. Baranovsky. Dietology, 5th edition. Piter, Saint Petersburg. 2017; 1104 pp.
4. L.V. Golinskaya, S.N. Afonina, E.N. Lebedeva, A.A. Nikanorov. Biochemistry of nutrition and digestion. International Journal of Experimental Education. 2015; 12(4): 564 – 565.
5. V.M. Rosenthal. Personalized nutrition. Arhitektura-C, Moscow. 2005; 544 pp.
6. M. Gerald, M. Fuller, Dennis Shields. Molecular basis of medical cell biology, transl. from English. Binom, Moscow. 2016; 239 pp.
7. J. G. Salway. Medical biochemistry at a glance, transl. from English, 3rd edition. Goetar-Media, Moscow. 2015; 159 pp.
8. Nick Lane. Mitochondria and the meaning of life, transl. from English. Piter, Saint Petersburg. 2016; 367 pp.
9. A.I. Klembovsky. The problem of cellular energetic dysfunction in human pathology (Pathogenesis and Correction) // A.I. Klembovsky, V.S. Sukhorikov. Annals of the Russian Academy of Natural Sciences. 2007; 4: 62 – 69.
10. A.K. Zhigunova. Cardioprotector ATP-long® and its effects on metabolic processes in the myocardium. The Ukrainian Medical Journal. 2012; 3: 24- 29.
11. B. Alberts. Molecular biology of the cell, 3 volumes, transl. from English. Mir, Moscow. 1994; Vol. 1: 517 pp.
12. Fabio Demontis, Norbert Perrimon, FOXO/4E-BP Signaling in Drosophila Muscles Regulates Organism-wide Proteostasis during Aging, Cell. 2010, 143 (5): 813–825
13. V.P. Skulachev. Evolution, mitochondria and oxygen. Soros Educational Journal. 1999; 9: 1–7.
14. V.P. Skulachev. Oxygen in a living cell: good and evil. Soros Educational Journal. 1996; 3: 4–16.
15. Y.V. Postnov. Insufficient ATP production due to mitochondrial calcium overload as a source of blood pressure evaluation in primary hypertension. Cardiology. 2005; 10: 4 – 11.
16. I.O. Mazunin, N.V. Volodko. Mitochondria: life in the cell and its consequences. Priroda. 2010; 10: 3 – 14.
17. N.V. Rylova, A.A. Biktimirova. Indices of cell energy exchange of young sportsmen. Practical Medicine. 2013; 75 (6): 30 – 34.
18. Margolis M. Lee. Optimizing Intramuscular Adaptations to Aerobic Exercise: Effects of Carbohydrate Restriction and Protein Supplementation on Mitochondrial Biogenesis. American Society for Nutrition. 2013; 4: p. 657–664.
19. Mueller E., Savage P.D., Schneider D.J. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention. 2009; 29: 365–9.
20. L.D. Lukyanova. Mitochondrial signaling in adaptation to hypoxia. Physiological Journal. 2013; 59(6): 141 – 153.
21. L.D. Lukyanova. Current issues of adaption to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. Journal of Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2011; 1: 3 – 19.
22. A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. Functional status of microcirculatory-tissue systems. Manual for physicians. 2nd edition, LenandT, Moscow. 2016; 496 pp.
23. A.I. Krupatkin. Clinical neuroangiophysiology of the limbs (perivascular innervation and nerve trophism). Nauchny Mir, Moscow. 2003; 328 pp.
24. Pittman R.N. Regulation of tissue oxygenation. – Morgan and Claypool Life Sciences. 2011; p. 89
25. A.N. Korzh. Currents concepts about the structure, function and biological role of the vascular endothelium. International Journal of Medicine. 2003; 9(1): 130 – 134.
26. V.V. Zinchuk, N.A. Maksimovich, M.V. Borisyuk. Functional oxygen transport system: fundamental and clinical aspects. Grodno, 2003; 236 pp.
27. Evans E., Mohandas N., Leung A. Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Journal of Clinical Investigation. 2012; 73: 477 – 488.
28. Lipowsky H.H. Blood rheology aspects of the microcirculation/ Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. – O.K. Baskurt et al. (Eds.). IOS Press, 2007; 307-321.
29. Mohandas N. Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. 2008; 112(10): 3838 –3848 pp.
30. N.N. Firsov, P.H. Dzhanaashia. Introduction into experimental and clinical hemorheology. RGMU, Moscow. 2004; 280 pp.
31. N.P. Chesnokova, E.V. Ponukalina, M.N. Bizenkova. The erythrocyte membrane properties and functions. Progress in Natural Science. 2015; 1-2: 328 – 331.
32. A.I. Vorobyev. Manual of hematology, 3 Volumes. Newdiamed, Moscow. 2005; Vol. 3, 416 pp.
33. G.I. Kozinets. The blood and bone marrow cells. MIA, Moscow. 2004; 240 pp.
34. V.M. Pogorelov, G.I. Kozinets, L.G. Kovaleva. Laboratory and clinical diagnosis of anaemia. MIA, Moscow. 2004; 173 pp.
35. G.I. Mchedlishvili. Hemorheology in the microcirculation system: its specificity and practical significance. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2002; 4: 18 – 24.
36. N.A. Troshkina, V.I. Tsrirkin, S.A. Dvoryanskiy. Erythrocyte: structure and functions of its membrane. Vyatskiy Medical Bulletin. 2007; 7: 32 – 40.
37. M.K. Borovskaya, E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, L.B. Koryakina. Structural and functional characteristics of erythrocyte membrane and its changes in pathologies of various genesis. Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center SB RAMS. 2010; 3(73): 334 – 354.
38. V.P. Baluda, M.V. Baluda, N.I. Deyanov. Physiology of the system of hemostasis. Medicine, Moscow. 1995; 243 pp.
39. N.V. Ryazantseva, E.A. Stepovaya, M.V. Kolosova, V.V. Novitskiy. Typical reaction of peripheral link of erythron in the pathological processes. Bulletin of Siberian Medicine. 2002; 1: 29 – 35.
40. V.V. Novitskiy, N.V. Ryazantseva, E.A. Stepovaya, T.S. Fedorova. Molecular disorders of erythrocyte membrane due to pathology of different genesis are typical reaction of a body: contours of the problem. Bulletin of Siberian Medicine. 2006; 2: 62 – 68.
41. V.V. Serov, V.S. Paukov. Inflammation: Manual for physicians. Medicine, Moscow. 1995; 640 pp.
42. S. Silbernagl, F. Lang. Color Atlas of pathophysiology, transl. from English. Practical Medicine, Moscow. 2015; 437 pp.
43. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. Eur. J. Biochem. 2002; 269: 1996–2002.
44. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. In Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges. Wang P., Kuo C. -H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). 2011; 6: 251 –277.
45. Frank W. Booth, Ph.D., 1 Christian K. Roberts, Ph.D., 2 and Matthew J. Laye, Ph.D. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases Comprehensive Physiology 2012 Apr; 2(2): 1143–1211.

РЕЗЮМЕ

Общеизвестно, что митохондриальная дисфункция лежит в основе большинства возраст зависимых не инфекционных хронических заболеваний, которая сопровождается критическим снижением аэробного производства АТФ. Адекватное запросам внешней среды функционирование митохондрий происходит только при достаточном парциальном напряжении кислорода на внутренней митохондриальной мембране, что позволяет осуществлять максимально эффективное энергообразование, удовлетворяющее потребности клетки в энергии. Конечными продуктами аэробного метаболизма в здоровых митохондриях являются восстановленные протоны и акцептированные на молекуле кислорода свободные электроны, и, как следствие, образование АТФ и физиологических метаболитов в виде молекул воды и углекислого газа. Нарастающая субклиническая хроническая клеточная гипоксия, вызванная комплексом причин взаимозависимых с поступлением энергетических метаболитов с пищей и оксигенацией тканей, приводят к митохондриальной дисфункции и последующей активации перекисного окисления липидов мембран клеток, что ведет к развитию оксидативного стресса,

как одной из основных причин развития хронических возраст зависимых неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: метаболизм, энергостаз, митохондрии, гликолиз, дыхательная цепь, хроническая тканевая гипоксия, метаболический ацидоз, оксидативный стресс.

ABSTRACT

It is well known that mitochondrial dysfunction is directly related to many age-depending noninfectious chronic diseases accompanied by the critical reductions in the aerobic synthesis of ATP. The ability of mitochondria to comply with the environmental conditions and proper mitochondrial functioning occur only in the presence of adequate partial pressure of oxygen in the inner mitochondrial membranes, which results in the most effective energy production while meeting the cellular needs in energy. The reduced protons and free electrons accepted in the oxygen molecules are end products of aerobic metabolism in healthy mitochondria, leading to production of ATP and formation of such physiological metabolites as water and carbon dioxide. The increasing subclinical cellular hypoxia caused by interdependent complex factors – dietary intake of energy metabolites and tissue oxygenation – contributes to oxidative stress, which is commonly accepted as one of the main causes of age-dependent noninfectious chronic diseases.

Keywords: metabolism, energy homeostasis, mitochondria, glycolysis, respiratory chain, chronic tissue hypoxia, metabolic acidosis, oxidative stress.

Контакты:

Тарасевич А.Ф. E-mail: tarasevich1902@gmail.com

ОБЗОРЫ

© Бельских Э.С., Звягина В.И., Урясьев О.М., 2016
УДК 616-008.9

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДАХ
К КОРРЕКЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Э.С. БЕЛЬСКИХ, В.И. ЗВЯГИНА, О.М. УРЯСЬЕВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

**MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS AND APPROACHES
TO CORRECTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION**

E.S. BELSKIKH, V.I. ZVYAGINA, O.M. URYAS'EV

Ryazan State Medical University, Ryazan

Текущий обзор посвящен митохондриальной дисфункции – ключевому патогенетическому звену широкого круга метаболических расстройств, а так же потенциальным подходам к её диагностике и коррекции в клинической практике.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, активные формы кислорода, оксидативный стресс, антиоксиданты.

The current review is devoted to mitochondrial dysfunction – a key pathogenetic link of a wide range of metabolic disorders, and also potential approaches to its diagnostics and correction in clinical practice.

Keywords: mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidants.

Под митохондриальной дисфункцией принято понимать типовой патологический процесс, который не имеет этиологической или нозологической специфики и характеризуется, в первую очередь, нарушением энергообразующей функции митохондрий [1, 12, 13, 16]. В зависимости от этиологии митохондриальную патологию разделяют на первичную, связанную с наследственностью, и вторичную, обусловленную воздействиями окружающей среды, напримерприобретёнными заболева-

ниями или токсическими воздействиями [1, 21]. Так как митохондрии производят большую часть энергии для клеток, то митохондриальные расстройства, прежде всего, затрагивают ткани с высоким энергопотреблением, поражая такие органы как ЦНС, мышцы и сердце, хотя, в конечном счете, вовлеченной в патологический процесс может оказаться любая ткань [28]. Симптомы митохондриальной дисфункции неспецифичны и соответствуют тканевой локализации пораженных митохондрий.

Примером этому могут служить двигательные расстройства и деменция, характерные для повреждения митохондрий нейронов ЦНС, а также развитие кардиомиопатии типичные при вовлечения в патологический процесс митохондрий кардиомиоцитов сердца [28].

В настоящее время метаболическое направление коррекции митохондриальной дисфункции остается малоэффективным [12, 16]. Данная проблема, по мнению ряда исследователей, является прямым результатом ограниченного понимания биологии энергетики клетки и её взаимосвязи с влиянием окружающей среды [12]. В связи с этим более полному и динамичному развитию митохондриально-ориентированного подхода в терапии метаболических и дегенеративных заболеваний способствовало бы изучение изменения митохондриальной функции как посредника общеметаболических сдвигов всего организма. Этот подход, в свою очередь, определяет значение митохондриальной дисфункции как ключевого патогенетического звена широкого круга заболеваний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые и неврологические расстройства [1, 12, 16, 21, 28].

Рассматривая причины митохондриальной дисфункции необходимо остановиться на некоторых её предпосылках, связанных спецификой биологии митохондрий. Уникальной особенностью митохондриальной ДНК (мтДНК), в отличие от ДНК ядра клетки человека, является наличие множества её копий в одной клетке, материнский тип наследования, отсутствие интронов, очень малое количество некодирующих последовательностей. Большое значение имеет локализация мтДНК – она расположена в непосредственной близости от среды богатой активными формами кислорода (АФК), что объясняет крайне высокую скорость мутаций мтДНК по сравнению с ДНК ядра клетки [15, 21, 26]. Благодаря наличию множества копий мтДНК в каждой клетке, исходные и мутантные молекул мтДНК могут сосуществовать вместе. Это состоя-

ние известно как гетероплазмия. Большинство патогенных мутаций, ответственных за клинические проявления митохондриальной патологии присутствуют в гетероплазмичном состоянии. Как для развития значимого биохимического дефекта в клетке, так и для проявления симптомов заболеваний, процент мутантных мтДНК от общего количества мтДНК должен превышать некоторый критический пороговый уровень специфичный для каждой ткани, что является основной причиной вариабельности клинических проявлений митохондриальных заболеваний у различных лиц [15, 21, 23].

Исходя из описанных выше особенностей мтДНК можно сделать предположение, что по мере старения человека в его клетках будет возрастать количество мутантных митохондрий со сниженной функциональной активностью, обладающих меньшими компенсаторными возможностями в отношении повреждающих факторов внешней среды. В свою очередь это будет создавать предпосылки для развития и поддержания метаболических нарушений, что, возможно, стоит учитывать в терапии хронических заболеваний.

Специфичной чертой метаболизма митохондрии является неразрывная связь между производством АТФ и АФК, которые генерируются в ходе перемещения электронов по дыхательной цепи. Причина этой связи заключается в электронном строении молекулы кислорода: у двух одиночных электронов на самой внешней орбитали O_2 одинаковое квантовое число спина, которое вводит ограничение спина для принятия электрона [26]. Таким образом, O_2 в один момент времени может принять только один электрон в процессе восстановления, что в итоге приводит к образованию нескольких промежуточных свободнорадикальных звеньев. Так, супероксид-анион $O_2^{\cdot-}$ образуется в митохондриях как результат восстановления O_2 различными коферментами и субстратами цикла Кребса и дыхательной цепи. Супероксид-анион в свою очередь может стать источником пероксида водорода и крайне токсичного гид-

роксильного радикала. Последний образуется при восстановлении перекиси в присутствии металлов переменной валентности, например ионов железа или меди, что носит название реакции Фентона [9, 19, 28]. Довольно длительное время АФК считались побочными и вредными продуктами аэробного дыхания. Это позволяло объяснить повреждающий эффект избыточного образования АФК при ряде патологических состояний и рассматривать их как одну из причин, лежащих в основе митохондриальной дисфункции [3, 28]. Действительно, перепроизводство АФК митохондриями связано со значительным числом заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, болезни сердца и метаболические нарушения, такие как ожирение и диабет 2 типа [12, 28]. Однако, как установлено в настоящее время, АФК продуцируются контролируемым образом и в норме поддерживаются в низкой концентрации. Они служат для модуляции митохондриальных процессов и взаимодействия с остальной частью клетки, что обеспечивается контролем со стороны защитных антиоксидантных систем [3, 21, 19].

Среди других митохондриальных функций выделяют регулирование клеточного апоптоза и содержания внутриклеточного кальция, различные аспекты метаболизма железа, окисления жирных кислот и биосинтеза аминокислот. Однако именно нарушение клеточного дыхания и производства АТФ является наиболее существенным фактором в патогенезе митохондриальной дисфункции, прямо или косвенно опосредующим нарушение всех остальных функций митохондрий [15, 16, 21].

Учитывая особенности функционирования дыхательной цепи митохондрий, можно прийти к выводу, что нарушение динамического равновесия между энергопродуцирующей функцией митохондрий и образованием АФК является одной из ключевых предпосылок митохондриальной дисфункции. Другим важным аспектом развития нарушения работы митохондрий является эффективность функционирования антиоксидантной системы.

Дисбаланс между образованием АФК и их нейтрализацией приводит к состоянию широко известному как оксидативный стресс (ОС) – гиперпродукции АФК с соответствующим снижением синтеза АТФ и нарушением всех других функций митохондрий [1, 3, 15, 20, 21]. ОС может приводить к повреждениям клетки вплоть до некроза или запуска процессов апоптоза. Причиной оксидативного стресса, как следует из особенностей функционирования дыхательной цепи, может стать любой фактор, способствующий утечке электронов с комплексов цепи переноса электронов (ЦПЭ) на O_2 . Наиболее очевидными из них является гипо- и гипероксия, когда соответственно накапливается значительное количество коферментов, например NAD^*H_2 и FAD^*H_2 , способных напрямую восстановить O_2 , или когда напротив, значительно повышается концентрация O_2 [3, 7, 22]. Менее очевидным является ингибирование клеточного дыхания под действием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, участвующих в воспалительном ответе и способных подавлять активность комплексов I и III дыхательной цепи [3, 20, 22]. Другой причиной усиления генерации АФК может служить повышенная активность ферментов цикла трикарбоновых кислот, например сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы [3, 7].

Учитывая наличие динамического равновесия между производством АФК и антиоксидантной системой митохондрий, причиной митохондриальной дисфункции может выступать как дефицит неспецифических антиоксидантов - убихинона, витаминов E и C, глутатиона, так и снижение активности ферментов антиоксидантной системы, например, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [3]. В свою очередь причиной снижения антиоксидантной емкости митохондрий могут служить лекарства, на что обычно обращают мало внимания в повседневной клинической практике [7]. Например, статины, используемые для коррекции дислипидемии,

снижают уровень убихинона, играющего ключевую роль в переносе электронов с восстановленных коферментов на комплекс III дыхательной цепи. Аспирин, широко используемый в качестве антиагрегантного и жаропонижающего средства, секвестрирует кофермент А, тем самым смещая равновесие в сторону связанного кофермента А и уменьшая метаболический потенциал митохондрий [12].

Механизм повреждающего действия ОС сложен. Он включает активацию перекисного окисления липидов с повреждением клеточных и митохондриальных мембран. Это повышает их проницаемость и приводит к увеличению уровня внутриклеточного и внутри митохондриального Ca^{2+} .

Высокая концентрация Ca^{2+} приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и клеточного дыхания, что сопровождается приростом количества коферментов и субстратов в восстановленной форме, например лактата, а так же создает условия для дополнительной генерации АФК. Повышение концентрации кальция также активирует Ca^{2+} -зависимые протеазы, липазы, эндонуклеазы и NO-синтазы [3, 7, 12].

С одной стороны, активация митохондриальной NO-синтазы приводит к ингибированию комплекса IV дыхательной цепи и снижению энергообразующей функции митохондрии. С другой стороны, в условиях высокого уровня АФК, NO превращается в токсичный пероксинитрит, нитрозилирующий многие белки с нарушением их конформации и функции [3, 6, 8, 15, 21].

Активация фосфолипазы А2 сопровождается включением «неконтролируемого каскада» арахидоновой кислоты, активацией цикло- и липооксигеназных путей, что приводит к накоплению лейкотриенов, тромбоксанов и простагландинов, которые на уровне тканей могут способствовать спазму сосудов с последующим кровоизлиянием, что является проявлением митохондриальной дисфункции на тканевом уровне [3].

Окислительная модификация белков, характерная для ОС, приводит к инактивации ключевых ферментов метаболизма митохондрий – аконитазы, митохондриальной лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, комплексов дыхательной цепи, что так же приводит к снижению уровня продукции АТФ митохондриями и увеличению продукции АФК. Снижение активности аденилатциклазы, Na^+/K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы клеточных мембран в условиях дефицита АТФ при ОС приводит к деполяризации мембран, нарушению водно-электролитного обмена и рН [3, 8, 13].

Итогом ОС является интенсивный распад фосфолипидов клеточных мембран, включая кардиолипид, расположенный на внутренней мембране митохондрий, участвующий в качестве кофактора в работе значительного количества транспортных белков. Нарушение метаболизма кальция и процессы окислительного повреждения кардиолипина приводят к открытию митохондриальной поры проницаемости – большого неспецифического канала, проходящего через обе митохондриальные мембраны [3, 7, 13]. Открытие митохондриальной поры нивелирует электрохимический градиент, прекращает производство АТФ митохондриями вызывает высвобождение проапоптотических факторов в цитозоль, что ведет к гибели клетки.

Среди повреждений, вызываемых АФК, главной мишенью служит мтДНК, непосредственно регулирующая функционирование митохондрий. При этом можно наблюдать порочный круг: ОС приводит к мутациям мтДНК, а накапливающиеся мутированные мтДНК, избежавшие аутофагии, благоприятствуют в дальнейшем развитию ОС [7, 12]. Стоит учесть, что активность СДГ, комплекса II дыхательной цепи, не отражает эти изменения мтДНК, так как этот фермент кодируется ядерной ДНК, а в большей степени это относится к комплексам I и IV, частично кодируемым генами мтДНК. Они часто снижают свою активность у пациентов с наличием мутаций мтДНК [15].

С учётом отмеченных выше особенностей биологии митохондрий и механизмов ОС становится очевидным значение оценки степени выраженности митохондриальной дисфункции в динамике и оценка резервных возможностей митохондрий. Однако в настоящее время диагностика митохондриальной дисфункции затруднена из-за отсутствия универсальных биохимических критериев-показателей метаболизма при различных видах патологии [1]. Определение концентрации лактата и пирувата и их соотношения в ликворе и сыворотке крови может быть ценно при ряде наследственных энцефаломиелитов, обусловленных первичной митохондриальной дисфункцией, но использование этого критерия в повседневной практике при вторичной митохондриальной патологии представляется затруднительным [1, 16, 21]. Исследование содержания жирных кислот, определение тиольного статуса и продуктов ОС в крови может использоваться только в качестве ориентировочных критериев [1, 15, 21]. Отмечается, что значительная часть заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией, как первичных, так и вторичных, сопровождается снижением уровня L-карнитина, поэтому достаточно специфичным методом могло бы служить определение уровня карнитина в крови [1, 9]. Достаточно точным методом диагностики служит гистохимический и цитологический анализ биоптатов пораженных тканей, однако необходимость в биопсии и явление гетероплазмии делает этот диагностический подход целесообразным лишь для узкого круга наследственных заболеваний [1, 16, 21]. Менее травматичной и более доступной альтернативой анализа биоптата является цитохимический анализ активности митохондриальных ферментов в клетках периферической крови, например лимфоцитах, что может быть актуальным для подтверждения вторичной митохондриальной дисфункции у широкого круга больных [21]. В настоящее время разработаны доступные методики определения активности СДГ, ЛДГ и а-

глицеролфосфатдегидрогеназы [1]. Также, определенный интерес в диагностике митохондриальной дисфункции при развитии ОС представляет определение маркеров окислительного стресса в различных тканях и клетках, например малоновый диальдегид и окислено модифицированные белки [2, 3, 4, 5]. Возможность с помощью цитохимического анализа митохондрий клеток крови оценивать динамику митохондриальной дисфункции в процессе терапии позволит с одной стороны оценить эффективность используемого препарата, а с другой – подобрать более подходящую схему лечения [1].

Рассмотрев обозначенные выше особенности биоэнергетики митохондрий, можно предположить, что в качестве точек приложения, как для идентификации, так и для коррекции митохондриальной дисфункции, мог бы послужить ряд митохондриальных ферментов и метаболитов: СДГ, как часть ЦТК и непосредственный донор электронов для ЦПЭ, аконитаза, как часть ЦТК, Na^+/K^+ -АТФазы, митохондриальная NO-синтаза и NO, как регуляторы активности клеточного дыхания, уровень Ca^{2+} , компоненты антиоксидантной системы, L-карнитин.

Разработка успешных методов лечения митохондриальной патологии крайне сложна. К одному из наиболее перспективных направлений в терапии митохондриальной дисфункции относят стратегию повышения митохондриального биогенеза – увеличение числа митохондрий [16]. Считается, что ключевым фактором, стимулирующим биогенез митохондрий является 1- α коактиватор γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 α). Среди способов стимуляции образования PGC-1 α выделяют значение сиртуинов, АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), Ca^{2+} / кальмодулинзависимой протеинкиназы/митоген-активируемой протеинкиназы (САМК/МАРК) и С-Jun N-терминальной киназы (JNK). В настоящее время для каждого из способов активации выработки PGC-1 α исследуются стимулирующие агенты [16]. Сообща-

ется, что 5-аминоимдазол-4-карбоксамид рибонуклеозид (AICAR) активирует АМПК, увеличивая митохондриальный биогенез и уровень АТФ, дополнительно снижая уровень АФК в клетках с дефектом комплекса I ЦПЭ [25]. Ресвератрол, активно изучаемый в последнее время антиоксидант и фитоалексин, стимулирует экспрессию SIRT1 (НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1) и улучшает окисление жирных кислот в митохондриях в условиях дефицита карнитинпальмитоилтрансферазы 2 [8]. Безафибрат, используемый в качестве гиполипидемического средства, активирует рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом – α (PPAR- α). В ряде исследований было также установлено положительное влияние безафибрата на окисление жирных кислот при дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы 2, что сопровождалось повышением физической активности [18].

Интересно отметить, что даже сама по себе физическая нагрузка в виде дозированных аэробных упражнений стимулирует биогенез митохондрий, но лежащий в основе этого явления механизм полностью еще не изучен [27].

В последние годы в качестве потенциальной стратегии лечения митохондриальной дисфункции исследуют кетогенную диету, характеризующуюся низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров. Голод, вызванный недостатком углеводов, и высокий уровень синтезируемых кетоновых тел, приводят к стресс-реакции, в результате которой активируется множество транскрипционных факторов и кофакторов, в том числе и сиртуин 1, АМПК, PGC-1 α , что значительно усиливает митохондриальный биогенез. Так же сообщается, что подобная диета уменьшает количество мутантных ДНК, увеличивает число разобщающих белков и повышает уровень митохондриального глутатиона [23].

Наряду с подходом, направленным на стимуляцию биогенеза митохондрий, внимания заслуживает так же поддерживающая терапия митохондриальной дис-

функции, представляющая собой применение ко-факторов и витаминов, направленная на компенсирование различных аспектов митохондриальной дисфункции [16, 22]. Наиболее активно в настоящее время исследуются кофермент Q10 и его аналоги, L-карнитин, дихлорацетат, альфа-липоевая кислота [22, 28].

Наиболее благоприятным свойством коэнзима Q10 является его двойная роль в качестве компонента дыхательной цепи и одного из самых эффективных сборщиков АФК [11]. Несмотря на благотворное влияние, отсутствие побочных эффектов и широкое применение коэнзима Q10 в терапии митохондриальных заболеваний, доказательная база остается недостаточной ввиду нехватки клинических исследований этого препарата на больших когортах пациентов [24].

L-Карнитин играет важную роль в процессе окисления и этерификации жирных кислот. Первичный дефицит карнитина из-за дефектов синтеза не является типичным признаком митохондриального расстройства, но у пациентов с митохондриальной патологией часто наблюдается низкий уровень L-карнитина в плазме. L-карнитин в основном используется у пациентов с митохондриальными нарушениями, чтобы восстановить уровень свободного карнитина. В основном L-карнитин используется вместе с коэнзимом Q10 [9].

Дихлорацетат поддерживает активным пируватдегидрогеназый комплекс за счет ингибирования активности его киназы, обеспечивая, таким образом, снижение уровня молочной кислоты. Он не рекомендуется пациентам с MELAS из-за отсутствия каких-либо полезных эффектов и потенциальной роли в нервной токсичности. Применение дихлорацетата также следует избегать в случаях, когда пациенты склонны к развитию периферической нейропатии [10].

Идебенон, будучи аналогом коэнзима Q, обеспечивает перенос электронов в процессе клеточного дыхания. Исследование о влиянии идебенона на фибробласты больных нейроофтальмопатией Лебера продемонстрировало заметное улучшение

ние в функционировании комплекса I, но в тоже время разнонаправленное влияние на процессы клеточного дыхания в целом. Это поставило под сомнение возможную эффективность препарата. Однако рандомизированное контролируемое исследование пациентов с врожденной нейрофтальмопатией Лебера показало заметное улучшение остроты зрения при терапии идебеноном [14].

Альфа-липоевая кислота является кофактором трех митохондриальных ферментов (дигидролипоилацетилтрансферазы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и декарбоксилазы α -кетокислот с разветвленной цепью) и впервые использовалась для лечения дефицита пируватдегидрогеназного комплекса почти 25 лет назад. Недавно было установлено, что у ряда пациентов с нарушением энергетического метаболизма в митохондриях имеются дефекты в синтезе липоевой кислоты. Возможно, что лечение с помощью липоевой кислоты сможет оказать благоприятный эффект для этой группы пациентов [17].

Подводя итог вышесказанному, следует подчеркнуть, что необходимо дальнейшее изучение митохондриальной дисфункции, как в качестве ключевого патогенетического звена отдельных заболеваний, так и в качестве посредника общеметаболических сдвигов всего организма, а также аспектов её идентификации, что в совокупности позволит выработать наиболее оптимальную стратегию коррекции митохондриальных расстройств.

Литература

1. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме / Ю.А. Васюк [и др.] // РФЖ. – 2007. – №1. – С. 41-47.
2. Головач Н.А. Оценка состояния систем ПОЛ и АОС у больных акне с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта при включении в комплексную терапию апипрепаратов/ Н.А. Головач, Н.П. Ермошина, С.А. Исаков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – №1. – С. 38-42.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Изд-во «Медицинская пресса», 2006. – 400 с.
4. Ильичева А.С. Характеристика продуктов окислительного повреждения белков миокарда на фоне гипергомоцистеинемии / А.С. Ильичева, М.А. Фомина, Д.В. Медведев // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – №4. – С. 37-42.
5. Ильичева А.С. Состояние окислительного карбонилирования белков мышечных тканей при выраженной гипергомоцистеинемии / А.С. Ильичева, М.А. Фомина // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – №1. – С. 45-51.
6. Урясьев О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – №2. – С. 133-139.
7. Ajith T.A. Mitochondria-targeted agents: Future perspectives of mitochondrial pharmaceuticals in cardiovascular diseases / T.A. Ajith, T.G. Jayakumar // World J Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. 1091-1099.
8. Bastin J. Exposure to resveratrol triggers pharmacological correction of fatty acid utilization in human fatty acid oxidation-deficient fibroblasts / J. Bastin, A. Lopes-Costa, F. Djouadi // Hum Mol Genet. – 2011. – Vol. 20, №10. – P. 2048-2057.
9. Cofactor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders / B.J. Marriage [et al.] // Mol Genet Metab. – 2004. – Vol. 81, №4. – P. 263-272.
10. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial / P. Kaufmann [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 66, №3. – P. 324-330.
11. Dimauro S. A critical approach to the therapy of mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation diseases / S. Dimauro, P. Rustin // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol. 1792. – P. 1159-1167.

12. Douglas C.W. Mitochondrial Energetics and Therapeutics / C.W. Douglas, F. Weiwei, P. Vincent // *Annu Rev Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 297-348.

13. Fosslien E. Review: Mitochondrial medicine cardiomyopathy caused by defective oxidative phosphorylation / E. Fosslien // *Ann Clin Lab Sci.* – 2003. – Vol. 33, №4. – P. 371-395.

14. Fraser Alexander J. The Neuro-Ophthalmology of Mitochondrial Disease / Alexander J. Fraser, Valérie Biousse, Nancy J. Newman // *Surv Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 299-334.

15. Idebenone increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing contradictory effects on respiration / C. Angebault [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2011. – Vol. 4. – P. 557.

16. Kanabus M. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders / M. Kanabus, S.J. Heales, S. Rahman // *British Journal of Pharmacology.* – 2014. – Vol. 171, №8. – P. 1798-1817.

17. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation / J.A. Mayr [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 89, №6. – P. 792-797.

18. Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitinepalmitoyltransferase 2 deficiency / J.P. Bonnefont [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 88, № 1. – P. 101-108.

19. Mailloux Ryan J. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species / Ryan J. Mailloux // *Redox Biology.* – 2015. – Vol. 4. – P. 381-398.

20. Marín-García J. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in

pacings-induced cardiac failure / J. Marín-García, M.J. Goldenthal, G.W. Moe // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 52, № 1. – P. 103-110.

21. Mitochondrial Disease: Clinical Aspects, Molecular Mechanisms, Translational Science, and Clinical Frontiers / Ben Thornton [et al.] // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29, №9. – P. 1179-1207.

22. Mitochondrial disorders: Challenges in diagnosis & treatment / Nahid Akhtar Khan [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2015. – Vol. 141, № 1. – P. 13-26.

23. Nunnari J. Mitochondria: in sickness and in health / J. Nunnari, A. Suomalainen // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, №6. – P. 1145-1159.

24. Quinzii C.M. Coenzyme Q and mitochondrial disease / C.M. Quinzii, M. Hirano // *Dev Disabil Res Rev.* – 2010. – Vol. 16, №2. – P. 183-188.

25. Screening for active small molecules in mitochondrial complex I deficient patient's fibroblasts, reveals AICAR as the most beneficial compound / A. Golubitzky [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, №10. – P. e26883.

26. Taylor R.W. Mitochondrial DNA mutations in human disease / R.W. Taylor, D.M. Turnbull // *Nat Rev Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 389-402.

27. The effect of training on the expression of mitochondrial biogenesis- and apoptosis-related proteins in skeletal muscle of patients with mtDNA defects / P.J. Adhihetty [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 293, №3. – P. 672-680.

28. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine / D.C. Wallace // *Annu. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 39. – P. 359-407.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бельских Эдуард Сергеевич – клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: ed.bels@yandex.ru

Звягина Валентина Ивановна – к.б.н., доц. кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: vizvyagina@yandex.ru

Урясьев Олег Михайлович – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: uryasev08@yandex.ru

Ноотропы - препараты коррекции амнестических и гипоксических нарушений

В. Я. Асметов, Р. А. Ахундов

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Новый класс психорегуляторов, к которому относятся ноотропные препараты, создан в начале 70-х годов прошлого столетия на основе линейной ГАМК. Родоначальником этой группы явился пирацетам (ноотропил), который был получен Giurgea и Skondia методом циклизации молекулы ГАМК фирмой UCB, Бельгия (26, 33). Ими же было предложено назвать новую группу пирролидонов (рацетамов) ноотропами, т.е. препаратами, оказывающими прямое (специфическое) активирующее влияние на высшие интегративные функции мозга, в том числе, стимулирующие обучение, улучшающие память и умственную деятельность, облегчающие передачу информации между полушариями головного мозга и внутри их, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям (стресс, алкоголь, мозговые травмы и другие) (11, 12, 27, 31).

К настоящему времени класс ноотропных препаратов пополнился целым рядом новых производных, в частности, к ним относят производные диметиламиноэтанола (деанол, деманол-ацеглюмат), пиридоксина (пиритинол, энцефабол), оксипиридина (мексидол, эмоксипин), ГАМК (гаммалон, фенибут, натрия оксипутират) (4, 8, 13, 18). Ряд авторов к ноотропным препаратам относят также холинергические средства (холин, такрин, амиридин), активаторы метаболизма мозга (ацетил-Л-карнитин, фосфадил серин), ксантиновые производные (пентоксифиллин), антиоксиданты (дибунол, меклофенаксат, эксифон), церебральные вазодилататоры (винкамин, ницерголин), нейропептиды (АКТГ, соматотропин, вазопрессин), возбуждающие аминокислоты (глутаминовая кислота, глицин, нооглютил), антагонисты кальция (нимодипин, циннаризин, флунаризин) и другие (11, 20, 35). Необходимо подчеркнуть, что представленная выше классификация ноотропных препаратов в основном соответствует таковой, предложенной зарубежными авторами (24, 32, 34, 37).

Известно, что ноотропы способны улучшать процессы обучения и памяти, интеллектуальные способности, как у здоровых лиц, так и при различных нервных заболеваниях (6, 20, 21). В настоящее время ноотропные средства широко применяют при нарушениях адаптации и

умственной деятельности человека, возникающих при старении, в том числе, при сенильной деменции, болезни Альцгеймера, при расстройствах мозгового кровообращения различного генеза, остром и хроническом утомлении, астенических и депрессивных состояниях, после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, отравлениях, при нарушениях, вызванных алкоголизмом и др. Широко также используют ноотропы в педиатрии при лечении церебрастении, энцефалопатии, интеллектуальной недостаточности, нарушениях, возникающих у недоношенных детей вследствие внутриутробной гипоксии, при травмах мозга и т.д. (7, 17).

В обобщенном виде основными эффектами ноотропов, по данным ряда авторов (11, 20) являются следующие:

1. улучшение процессов обучения и памяти интактных животных, хорошо и плохо обучающихся при использовании стандартных условнорефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения;

2. коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и т.д.);

3. повышение устойчивости мозга к различным вредным воздействиям (гипоксия, интоксикация, понижение или повышение температуры и т.д.);

4. специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ): увеличение амплитуд транскаллозальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии;

5. коррекция нарушений функции ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия);

6. улучшение специфических гемореологических показателей и нормализация нарушенного мозгового кровообращения при отсутствии прямого влияния на сосуды;

7. дополнительные, сопутствующие психотропные эффекты; низкая токсичность.

В последние годы было получено много новых данных о механизмах действия и клинических эффектах ноотропных препаратов. Результаты проведенных экспериментов на животных и клинических исследований позволили выявить следующие основные механизмы действия этих препаратов:

- ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышение ее усвояемости клетками различных отделов мозга, особенно коры, полосатого тела, гипоталамуса и мозжечка.

- улучшение обмена нуклеиновых кислот в нервных клетках;

- усиление церебральной холинергической проводимости;

- увеличение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств мембран (этот эффект значительно более выражен у пожилых пациентов);

- ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов (защита клеточных мембран);

- улучшение интегративной деятельности мозга.

Кроме того, отмечено, что ноотропные препараты оказывают положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Исследование мозгового кровообращения с помощью радионуклидных препаратов показывают улучшение регионального кровотока у пожилых пациентов (в частности, в мозжечке) после приема ноотропных препаратов (3). Это связано с повышением утилизации глюкозы, активизацией метаболических процессов, улучшением микроциркуляции в ишемизированных зонах. Ноотропные препараты восстанавливают гибкость мембраны эритроцитов, нормализуют агрегацию тромбоцитов. Препараты оказывают защитное действие при повреждениях головного мозга, вызываемых гипоксией, интоксикациях, электрошоке (5, 38).

Благодаря способности воздействовать на структуры головного мозга, ноотропные препараты могут использоваться для лечения различных заболеваний центральной нервной системы, при которых поражены функции головного мозга вследствие нарушений церебрального метаболизма и кровотока.

Препараты применяются при следующих первичных и вторичных органических заболеваниях головного мозга:

- расстройства функций головного мозга у пожилых лиц вследствие дегенеративных или сосудистых нарушений;

- цереброваскулярные заболевания, последствия инсульта;

- посттравматические острые и хроничес-

кие поражения функций головного мозга;

- нарушения функций головного мозга при алкоголизме;

- расстройства функций головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией; профилактика церебральных нарушений у новорожденных из-за повышенного риска;

- нарушения памяти, головокружение, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность;

- болезнь Альцгеймера в пожилом возрасте;

- коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза.

Ноотропные препараты используются для лечения абстиненции и психоорганического синдрома при хроническом алкоголизме; нарушениях обучаемости у детей, не связанных с неадекватным обучением или особенностями семейной обстановки (в составе комбинированной терапии).

Как известно, действие ноотропов многообразно и точно не определено (10, 27). Так, например, в основе благоприятного фармакотерапевтического действия производных пирролидона лежит их способность влиять на обменные (энергетические) процессы мозга (усиливать синтез макроэргических фосфатов, белков, РНК, обмен фосфолипидов, улучшать утилизацию глюкозы, функции митохондрий с увеличением сопряжения между окислением и фосфорилированием и повышением энергопродукции и т.д.), активность нейрональной и синапсомембранной фосфолипазы А₂, мозговой кровотока, феномен длительной потенциации мозга и на другие процессы (14, 15, 36).

В настоящее время в эксперименте широко используют классификацию экспериментальных нарушений памяти (13, 29), в которой выделяют 3 основных типа нарушений памяти: нарушения памяти, характеризующиеся ускорением забывания (I тип - амнестический), его замедлением (III тип - устойчивое патологическое состояние), и промежуточная группа расстройств, где наряду с ускорением процесса забывания отмечается снижение способности к обучению (II тип - старческий). Поскольку в задачи настоящей работы не входило рассмотрение II и III типов нарушений памяти, то в обзоре литературы мы их не обсуждаем.

Суммировав многочисленные литературные данные (1), приводим следующие ингибиторы памяти: ингибиторы кратковременной памяти - ЭСШ, коммоция, м-холиноблокаторы, КС1, ЛиСл, Л-пролин, Л-глутамат; ингибиторы относительно ограниченной во времени памяти - ингибиторы АТФазы, альфа-аминоизобутират, углекислый газ, гипоксия, гипотермия, ингибитор протеаз, ЭПА (при микроинъекции в некоторые участки гиппокампа); ингибиторы относительно ограни-

ченной во времени памяти и консолидации долговременной памяти - неспецифичные или малоспецифичные ингибиторы (анизомидин, циклогексимид, пуромидин, камптотетин, актиномицин Д, 8-азагуанин, РНКазы) и относительно специфичные ингибиторы (антитела к вазопрессину, к белку С-100 и некоторым другим нейроспецифичным белкам, дезтирозин-гамма-эндорфин, окситоцин и др.); в отношении долговременной памяти неизвестны ингибиторы, необратимо ее нарушающие, однако временное частичное подавление этого вида памяти возможно атропином, скополамином и дизопропилфлюорофосфатом.

В эксперименте амнестический тип мнестических расстройств, или I тип нарушений памяти (14), проявляется феноменом ретроградной амнезии, т.е. отсутствием или значительным снижением воспроизведения условной реакции после нанесения повреждающего агента. В качестве последних используют различные факторы (физические, химические, биологические), в том числе, и экспериментальные, нарушающие нормальное функционирование условно-рефлекторной деятельности (24, 26). Наиболее распространенными из них являются следующие: ЭСШ (33), распространяющаяся депрессия, вызванная аппликацией на кору головного мозга алюминиевой пасты или КС1 (37), газовые смеси, содержащие в большом количестве углекислый газ, азот, хлор (16), перегрузки (15), чрезмерный шум, вибрация, гипоксия, ишемия мозга, низкие и высокие температуры (22), черепно-мозговая травма, разрушения ряда отделов головного мозга, кастрация, радиационное поражение головного мозга, геморрагический шок, депривация парадоксальной фазы сна, ингибиторы синтеза белка и РНК-циклогексимид, пуромидин, ацетоксициклогексимид, актиномицин Д, ингибиторы биосинтеза катехоламинов - альфа-метил-р-тирозин и диэтилдитиокарбамат, б-оксидофамин-нейротоксин, избирательно разрушающий катехоламинергические нейроны в мозге (22, 23, 28).

Перейдем теперь к подробному рассмотрению влияния ноотропов на нарушенные различными экстремальными воздействиями процессы обучения и памяти.

Многие фармакологические вещества, в том числе и ноотропы, способны в той или иной степени предупреждать или устранять мнестические расстройства, обусловленные ЭСШ, хотя литературные данные в этом отношении весьма противоречивы. Так, например, у крыс на электрошоковой модели амнезии условной реакции пассивного избегания (УРПИ) с проверкой сохранения навыка через 24 ч после обучения было обнаружено, что следующие соединения (в/б введение непосредственно после

действия ЭСШ) обладают высокой антиамнестической активностью: фенамин (2,5 мг/кг) и его производные с N-замещенными гетероциклическими и объемными радикалами (ИЭМ-1370, ИЭМ-1401, ИЭМ-1400, и ИЭМ-1379 в дозах 5-10 мг/кг), а также с N-фенилалкильными (ИЭМ-1398, ИЭМ-1376, ИЭМ-1294, ИЭМ-1455, ИЭМ-1295, ИЭМ-1292 и ИЭМ-817 в дозах 4-6 мг/кг) и И-метоксифенилалкильными заместителями (ИЭМ-1377, ИЭМ-1411 и ИЭМ-1402 в дозах 0,5-6 мг/кг). Совершенно иную картину наблюдали исследователи при оценке способности веществ с ноотропным типом действия уменьшать амнезию навыка пассивного избегания, вызванную ЭСШ. Так, из 13 производных имидазолди- и монокарбоновой кислот лишь 2 соединения изменяли характер УРПИ после ЭСШ: ИЭМ-1270 (10 мг/кг) уменьшал, а ИЭМ-1368 (10 мг/кг), напротив, потенцировал амнезию навыка. В группе производных пиразолдикарбоновой кислоты из 8 соединений только 2 (ИЭМ-476 и ИЭМ-373 в дозе 10 мг/кг) обладали антиамнестической активностью (9). Среди 4-х эталонных препаратов (пиррацетам в дозах 100-200 мг/кг, ГАМК в дозе 200 мг/кг, кофеин в дозе 5 мг/кг и этимизол в дозе 3 мг/кг) лишь ГАМК оказалась способна уменьшать амнезию УРПИ, вызванную ЭСШ. Следовательно, вещества с ноотропным типом действия обладают невысокой антиамнестической активностью на электрошоковой модели амнезии (13,25, 30).

Исследователи установили, что различные ноотропные вещества, в том числе, нейропептиды, их аналоги и фрагменты, обладают отчетливой антиамнестической активностью на электрошоковой модели амнезии. Так, например, обнаружили, что у крыс пиррацетам в дозе 200 мг/кг и его производные П-24 (150 мг/кг) и П-27 (200 мг/кг) заметно снижают амнестический эффект ЭСШ, который наносили сразу после окончания обучения животных УРПИ (ее сохранность проверяли через 24 ч после сеанса обучения), а затем через 15-20 сек. в/б вводили изучаемые соединения (18). Наиболее эффективным в указанных условиях оказался П-28, полностью устраняющий отрицательное действие ЭСШ уже в дозе 100 мг/кг. В дальнейшем в аналогичных экспериментальных условиях показали наличие антиамнестических свойств у производных линейной формы ГАМК: натрия оксибутирата (50 мг/кг), лития оксибутирата (44 мг/кг), фенибута (100 мг/кг) и цетилового эфира ГАМК (10 мг/кг) (17). По выраженности антиамнестического действия названные соединения не уступают пиррацетаму (200 мг/кг) или даже несколько превосходят его. Напротив, дифенилгидантоин (60 мг/кг) и сама ГАМК (150 мг/кг) не проявили достоверного антиамнестического влияния.

Наличие у пиррацетама при разных путях вве-

деня способности существенно ослаблять или устранять у крыс и мышей амнестический эффект, вызванный ЭСШ, было подтверждено в многочисленных работах зарубежных исследователей с использованием различных методик условных рефлексов пассивного и активного избегания (16, 17). При этом препарат (предварительное хроническое введение на протяжении 14 суток или однократное в/б введение в дозе 300 и 1000 мг/кг до или сразу после ЭСШ), как, впрочем, и другие ноотропы - пиритинол (300 мг/кг), ацефен (300 мг/кг), метилглюкамина оротат (225 мг/кг) и винпоцетин (30 мг/кг), не влияли на двигательную депрессию, наблюдаемую у крыс наряду с амнезией после тонико-клонических судорожных припадков, вызванных ЭСШ (3). Более того, необходимо подчеркнуть, что в литературе также имеются сведения об эффективности пиррацетама у больных при лечении мнестических расстройств, вызванных электро-судорожной терапией.

На электрошоковой модели амнезии выраженная антиамнестическая активность была выявлена у многих аналогов пиррацетама: оксирацетама (крысы, УРПИ, в/б 10 и 100 мг/кг). По мнению ряда авторов (3, 15), у ноотропов существует хорошая корреляция между антиамнестическим и противогипоксическим действием.

Однако, позднее, в опытах на мышах провели детальное сравнительное исследование антиамнестического действия препаратов разных групп с использованием теста УРПИ на модели нарушений памяти, обусловленных ЭСШ, а также предприняли попытку выявить корреляционную связь между антиамнестической и противогипоксической активностью веществ (13, 14). Оказалось, что наиболее выраженный антиамнестический эффект дают ноотропные средства: пиррацетам, клерегил, пиридитол и центрофеноксин. С повышением их доз антиамнестическая активность усиливалась, но при дальнейшем увеличении - снижалась, т.е. для этих веществ характерна куполообразная кривая зависимости доза-эффект. Антиоксиданты мексидол и ионол обладали активностью, близкой к таковой у ноотропов (2).

Многочисленные работы посвящены фармакологической коррекции нарушений процессов обучения и памяти, вызванных разрушением различных отделов головного мозга. Так, например (24, 27) обнаружили, что у крыс повреждение хвостатого ядра каиново́й кислотой ухудшает выработку условно-рефлекторных ответов при отрицательном подкреплении.

В некоторых работах дана детальная сравнительная характеристика влияния пиррацетама и его пептидных аналогов на восстановление условно-рефлекторной деятельности животных после повреждения фронтальной коры и пред-

ставлены электрофизиологические характеристики интегративной деятельности мозга (31, 33). Авторы исследовали в опытах на крысах динамику восстановления условных рефлексов активного избегания (УРАИ) после повреждения (экстирпации) лобных отделов коры головного мозга.

Как известно, ишемия мозга вызывает у человека и животных нарушения когнитивных процессов (8, 15), которые, в частности, частично или полностью предотвращаются или устраняются ноотропами пирролидинового ряда (пиррацетам, оксирацетам, прамирацетам, анирацетам, тенилсетам, ролзирацетам и др.), блокаторами кальциевых каналов (нимодипин и др.) (26, 27). Так, например, они установили, что у крыс в условиях ишемии мозга, вызванной перевязкой левой общей сонной артерии, наблюдается ухудшение выработки УРАИ в течение всего периода обучения (4 сут).

Исследователи (36) детально изучили функциональные и морфологические проявления защитного действия пиррацетама в отношении следующего экстремального воздействия: двухсуточная депривация сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане. У крыс в этих условиях было отмечено снижение общей поведенческой активности, ухудшение показателей, характеризующих высшую нервную деятельность животных (тест выработки условной реакции избегания аверсивного стимула в водном Y-образном лабиринте), развитие патофизиологических проявлений стресс-синдрома. Пиррацетам (в/б 2 раза в сутки в дозе 50 мг/кг) оказывал выраженное протективное действие, которое характеризовалось защитой функций ЦНС, в первую очередь, высшей нервной деятельности.

Таким образом, нами детально рассмотрено влияние различных ноотропных веществ на нарушенные экстремальными факторами разной природы процессы обучения и памяти у человека и животных. Обнаружено, что в большинстве случаев возможна фармакологическая коррекция этих расстройств, в первую очередь, с помощью ноотропных средств.

Этот тезис можно адресовать также для медикаментозной защиты высших интегративных функций мозга при длительной нейролептической терапии, при которой, как известно, имеет место нарушение мнестических и когнитивных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Автореф. дис...д.м.н., Москва, 1998; 2. Алиев О.И., Автореф. дис...к.м.н., Томск, 1997; 3. Асметов В.Я. - Акад. Z.Маммадовун 100 illik übileyi həsr olunmuş konf., Вак, 2003, с.176-177; 4. Асметов В.Я., Бабаев И.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. и другие. - Там же, 2003, с.181-182; 5. Ахундов Р.А. - Биомедицина, 2003, N.1, с.12-17; 6. Ахундов Р. А. Ноотранквилизаторы (психорегуляторы нового типа). - Учебн. пособ. по фармакологии, Баку: Сада, 1998, 120 с.; 7. Ахундов Р.А., Алиев А.Н., Ханум Айдын кызы, Искендерова З.Ш. Противогипоксические

средства (Антигипоксанты). - Учебно-метод. разраб. по фармакологии, Баку, 2003, 20 с.; 8. Ахундов Р.А. - Мед. журн. "VITA", 2000, N.3-4, с.13-16; 9. Ахундов Р.А. Искендерова З.Ш. - Azərb. Psixiatr. jurn., 2004, N.8, с.86-95; 10. Бойко С.С., Жердев В.П., Дворянинов А.А. и др. - Экспер. и клин. фармакол., 1997, 60 (4), с.101-104; 11. Воронина Т.А. Середенин С.Б. - Экспер. и клин. фармакол., 1998, N.4, с. 3-9; 12. Воронина Т.А., Вальдман А.В. Фармакология ноотропов - М: Медицина, 1989, с.91-98; 13. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Хромова И.В. и др. - IV Рос. Межд. Нац. Конгр. "Человек и лекарство", М., 1997, с.135; 14. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гудашева Т.А. - Там же, с.251; 15. Гудашева Т.А., Бойко С.С., Акпаров В.Х. и др. - Докл. РАН, 1996, 350в, с.834-836; 16. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. - Изд. Инст. Биомедхимии, 1995, с.14-21; 17. Ковалев Г.Н. Ноотропные средства. - Волгоград: Ниж.-Волж. изд-во, 1990, 368 с.; 18. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. - IV Рос. Межд. Нац. Конгр. "Человек и лекарство", М., 1997, с.295; 19. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.И. и др. - Хим. фарм. журн., 1987, N.2, с.134-137; 20. Axundov R. A. - East. Med. journal., 1999, v.4, N.1-4, p.88-92; 21. Benesova O., Teykalova H., Kristofikova Z., et al. - Eur. Neuropharmakol. J., 1991, p.1389-1410; 22. Collingridge G.L., Watkins I.C. (eds.) - The NMDA receptor, Univer. Press., Oxford, 1994, 240 p.; 23. Crook T.H., Petrie W., Wells C., Massari D.C. - Psychopharmakol. Bull., 1992, 28, p.67-70; 24. Dormehl I.C., Jordan B. Oliver D.W. - Clin. Nucl. Med., 1999, 24(1), p.29-34; 25. Geddes I.W., Uias I., Brunner L.C., et al. - Neurosci., 1992, 50, p.23-34; 26. Giurgea C. - Drug Dev. Res., 1982, v.2, p.441-446; 27. Hubel W. - Pharmacopsychiatru, 1999, v.32 (Suppl.1), p.38-43; 28. Mohr E., Knott V., Herting R., Mendis T. - Neuropsychopharmacol., 1993, v.9, p.96-97; 29. Mondadori C. - Behav. Brain Res., 1993, v.59, p.1-9; 30. Mondadori C. and Ducret T. - Psychopharmacology, 1992, v.108, p.11-15; 31. Orgogozo J.M. - Pharmacopsychiatry, 1999, v.32 (Suppl.1), p.25-32; 32. Oosterveld W.J. - Pharmacopsychiatry, 1999, v.32 (Suppl.1), p.54-60; 33. Skondia V. - 10-th Intern. on nootropic. Paris, 1982, p.91-95; 34. Vernon M.W., Sorkin E.M. - Drugs and Aging, 1991, v.1, p.17-35; 35. Voronina T.A., Seredenin S. B. - Ann. I-st. Super. Sanita, 1988, v.24, p.461-466; 36. Watanabe S.,

Yamaguchi H., Ashida A. - Europ. J. Pharmacol., 1993, v.238, p.303-309; 37. Wenk G. I., Zajaczkowski W., Danysz W. - Neurochemical and psychopharmacological approaches to cognitive enhancers, 1995, Kyoto, p.60; 38. Woodruff-Pak D.S., Hinchliffe R.M. - Psychopharmacology, 1997, v.131, p.130-139.

SUMMARY

Nootropic agents - drugs for correction of amnesic and hypoxic disorders ***V.Asmetov, R.Akhundov***

In the review the information about different kinds of nootropic drugs is summarized and also the modern classification of nootropic agents is given. The most activity nootropic agents with success are used in the health protection. The new psycho regulators increase a resistance of an organism to extreme influence (stress, hypoxia, intoxication, cerebral trauma, temperature variation and etc.), activating adaptation mechanism of a homeostasis, optimizing a power processes in a nervous cell. Today they already are used as correctors of post cerebral throm-bosis deviations accompanying with disturbance of a memory and speech; at men-tal disorders, provoked by alcoholism and drug addiction and also at an atherosclerotic dementia, Dauna and Alzheimer illnesses, in geriatric and pediatric practice. The needs in nootropic agents will grow in connection with increase of the age limit of creative activities of the person and expansion of the sphere on his in-habitation.

Поступила 23.06.2005



Е.В. Ганцгорн, Д.П. Хлопонин, Ю.С. Макляков

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. МЕСТО НООТРОПОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии.*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: strelez_alena@mail.ru

Разработка методов защиты головного мозга от повреждающего действия ишемии является приоритетным направлением современной фармакологии. В работе представлен обзор современных лекарственных препаратов для коррекции последствий ишемии головного мозга. На основании раскрытия основных патофизиологических механизмов церебральной ишемии определены наиболее важные направления нейропротекции. Среди различных механизмов гибели нейронов важнейшее значение придается развитию оксидантного стресса, возникающего в результате дисбаланса про- и антиоксидантных систем организма и чрезмерного образования активных форм кислорода в условиях нарушенного кровоснабжения головного мозга. В связи с этим перспективным и обоснованным направлением нейропротекции может считаться применение церебропротекторов из групп ноотропов и антиоксидантов, предотвращающих свободнорадикальные процессы, снижающих потребность головного мозга в кислороде, увеличивающих его толерантность к ишемической гипоксии. Кроме того, получены свидетельства, иллюстрирующие положительный эффект эндогенного антиоксиданта, мелатонина, в сокращении ишемического повреждения головного мозга. Результаты этих исследований указывают на потенциальную важность использования мелатонина для расширения возможностей нейропротекции при церебральной ишемии.

Ключевые слова: церебральная ишемия, оксидантный стресс, нейропротекция, ноотропы, мелатонин.

E.V. Gantsgorn, D.P. Khloponin, Yu.S. Maklyakov

PATHOPHYSIOLOGICAL BASICS OF ACUTE BRAIN ISCHEMIA MODERN PHARMACOTHERAPY. NOOTROPICS AND ANTIOXIDANTS' ROLE IN NEUROPROTECTION

Rostov State Medical University,

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology.

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: strelez_alena@mail.ru

The methodology of brain protection from acute ischemic damage is a primary aim of modern pharmacology. The paper represents a review of modern drugs diminishing brain ischemia subsequences. The most important directions of neuroprotection are determined by cerebral ischemia fundamental pathophysiological mechanisms. An oxidative stress is considered to be one of the keystones among various neural cells death mechanisms, which is caused by an imbalance between pro- and antioxidant organism's systems, and reactive oxygen species hyperproduction in the insufficient cerebral bloodflow conditions. Therefore the administration of cerebroprotective drugs of nootropic and antioxidant nature preventing free radical processes, decreasing an oxygen brain consumption and increasing brain tolerability to acute hypoxia and ischemia is regarded to be promising and feasible direction of neuroprotection. This paper also summarizes obtained evidences of beneficial effects of endogenously produced antioxidant melatonin in reducing brain ischemic damage. The investigation results indicate the potential importance of melatonin usage for the neuroprotective therapy improvement in cerebral ischemia.

Keywords: cerebral ischemia, oxidative stress, neuroprotection, nootropics, melatonin.



Четкое понимание механизмов повреждающего действия острой ишемии головного мозга (ИГМ) развивалось постепенно на протяжении последних десятилетий. Принято считать, что степень повреждающего действия ишемии определяется прежде всего глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока [1, 2]. При этом важная роль принадлежит медиаторному дисбалансу и генетическим факторам, определяющим степень переносимости кислородного голодания, темп и выраженность развития ишемических изменений [3–5]. Таким образом, возникновение инсульта всегда является результатом целого комплекса патофизиологических воздействий, ведущего к острой ИГМ в результате нарушения морфофункциональных свойств сосудов головного мозга (ГМ), дисрегуляции системной гемодинамики и гемостаза.

Независимо от причины в ходе ИГМ всегда развивается каскад патобиохимических изменений или «ишемический каскад», основными звеньями которого являются [6, 7]:

1. Снижение мозгового кровотока (энергетический дефицит).
2. Избыток глутамата, глутаматная «эксайтотоксичность».
3. Внутриклеточное накопление Ca^{2+} .
4. Активация внутриклеточных ферментов.
5. Повышение генерации активных форм кислорода (АФК), активация свободно-радикальных процессов (СРП) («оксидантный стресс»).
6. Экспрессия генов раннего реагирования.
7. «Отдалённые» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др.).
8. Некроз, апоптоз и прочие формы гибели нейронов.

Инициаторным механизмом в запуске «ишемического каскада» является снижение мозгового кровотока с развитием дефицита O_2 , а, следовательно, и энергии. В аэробных условиях (т.е. при достаточном уровне O_2 , обеспечиваемом адекватным кровоснабжением) продукты гликолиза, окисления жирных кислот и аминокислоты окисляются с участием O_2 в дыхательной цепи митохондрий в цикле Кребса, а энергия аккумулируется в форме аденозинтрифосфата (АТФ), причем окисление 1 молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ [2, 6, 7]. При ишемии энергопродукция осуществляется путем анаэробного гликолиза, реакции которого завершаются образованием только 2 молекул АТФ и накоплением лактата. Клетка в этих условиях расходует гликоген, однако такая стабилизация обычно бывает недолгой и сопровождается достаточно быстрым истощением запасов последнего [6, 8]. Увеличение конечного продукта анаэробного гликолиза – лактата провоцирует внутриклеточный ацидоз. На ранних этапах ишемии его можно рассматривать в качестве защитной реакции, так как снижение водородного показателя (рН) оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны. Но прогрессирование ацидоза вызывает денатурацию некоторых белков и формирование в цитоплазме характерных включений, что проявляется в форме помутнения цитоплазмы («мутное набухание», «зернистая дистрофия»). Дальнейшая усиленная продукция лактата приводит к лимитирующей адаптации метаболическому лактацидозу. На этой стадии гипоксии в клетке формируется истинный дефицит АТФ, поскольку аэробный механизм не функционирует из-за кислородного дефицита, а анаэробный — из-за ацидоза [8].

Наибольшие нарушения возникают в градиент-создающих и сократительных системах клетки, в частности, Na^+-K^+-ATP фазе. Дефицит энергии не дает этому ферменту нормально работать, что выражается в утрате Na^+-K^+ градиента. В результате клетки теряют ионы K^+ , а вне клетки возникает его избыток. Частичная утрата потенциала покоя делает клетки менее возбудимыми. Важнейшим из прямых последствий повреждения Na^+-K^+ насоса является проникновение в клетку избытка Na^+ , вызывающего гипергидратацию и церебральный отек [1]. По своей сути локальный отек ГМ является адаптивным саногенетическим процессом, т.к. способствует снижению концентрации гистотоксических веществ в очаге и пограничной с ним зоне, а также обеспечивает свободный доступ иммуокомпетентных клеток в эти области. Одновременно, в связи с первичным повреждением сосудов и вторичным нарушением проницаемости сосудистой стенки начинают формироваться геморрагические очаги с распадом форменных элементов крови, образованием гемосидерина и фибрина [9].

На второй стадии «ишемического каскада», через 10–30 мин. с момента его возникновения, происходит высвобождение из пресинаптических нервных окончаний избыточных количеств глутамата, который оказывает цитотоксическое воздействие и является основной причиной разрушения клеточных мембран (феномен «глутаматной эксайтотоксичности») [9]. Возбуждение глутаматных N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов приводит к активации Ca^{2+} -каналов, усилению поступления внеклеточного Ca^{2+} в клетку и высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} из депо, активизируя различные ферментные системы. Это обуславливает нарушение фосфорилирования белков, расщепление фосфолипидов, высвобождение арахидоновой кислоты, образование токсичных продуктов, свободных радикалов (СР), повреждающих рибонуклеиновую кислоту (РНК) и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и оказывающих цитотоксическое, иммуно- и мутагенное действие. СР — это отдельные атомы, группы атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту, которая придает молекуле отчетливые химические и физические свойства: высокую реактивность и магнитный момент (магнетизм). Реакции и процессы, идущие с участием СР, называют СРП, при этом электронную потерю называют окислением. Наряду с набуханием митохондрий процесс смещается в цитоплазму и выходит на межклеточный уровень, делая гипоксию тканевой. Эти стадии «ишемического каскада» уже не могут быть реверсированы путем восстановления притока O_2 или реперфузией [3, 8].

Образование токсичных СР или продуктов, их генерирующих, обуславливает формирование пятой стадии «ишемического каскада», которая характеризуется повышенным синтезом NO, генерацией АФК, активацией СРП с развитием оксидантного стресса [1, 10]. В организме человека и животных выявлена сложная сеть СРП. Среди них особое место отводят образованию двух типов СР: АФК, а также радикалам органического происхождения, появляющимся при перекисном окислении липидов (ПОЛ) [2]. Основной механизм токсичности АФК заключается в их способности инициировать ПОЛ, основным субстратом которого являются полиненасыщенные жирные кислоты плазмолеммы [11]. Агрессивные метаболиты O_2 и продукты ПОЛ потенцируют нейротоксический эффект глутамата, ведут к постепенному нарастанию концен-



трации метаболических ядов (эндогенной интоксикации) и включают механизмы гибели нервных клеток. При этом реакция тканей, граничащих с очагами деструкции, направлена на противостояние их повреждающим воздействиям, которые при неэффективности механизмов детоксикации обуславливают прогрессирование ИГМ [9].

Далее возникают отдаленные последствия «ишемического каскада», такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, выраженные морфофункциональные нарушения ГЭБ и др. Они приводят к проникновению в кровь нейроспецифических белков, стимулирующих образование аутоантител, появление которых способствует еще более значимому повреждению нервной ткани и еще большему нарушению проницаемости ГЭБ с активацией уже вторичной аутоиммунной реакции [1, 6, 12, 13].

Таким образом, инсульт является не одномоментным событием, а многоступенчатым процессом, развивающимся во времени с эволюцией ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного повреждения ГМ [14]. Анализ динамики молекулярно-клеточных механизмов, запускаемых ИГМ, установил четкую временную последовательность их «включения». Каждый этап «ишемического каскада», тем самым, является потенциальной мишенью для фармакотерапевтических воздействий. Чем раньше прервется каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. На этом базируется концепция «окна терапевтических возможностей» – периода времени после возникновения ишемического инсульта (ИИ), в течение которого проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения ГМ, улучшить исход заболевания. При этом основной мишенью фармакотерапии является остающаяся жизнеспособной в зоне ишемии область «ишемической полутени» [10, 15]. В лечении инсульта принято выделять недифференцированную (базисную), не зависящую от характера инсульта (ишемический или геморрагический), и дифференцированную (специфическую) терапию, напротив, определяемую его характером [9].

Под базисной терапией подразумевают основные терапевтические стратегии, направленные на стабилизацию состояния тяжело больных пациентов и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций [16]. В остром периоде острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) базисная терапия включает поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, купирование внутричерепной гипертензии и отека ГМ, профилактику и лечение вегетативно-трофических расстройств и осложнений (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.) [17].

В комплексной интенсивной терапии ОНМК особую важность приобретает назначение дифференцированного лечения, проводимого в соответствии с характером НМК, локализацией, распространенностью очага поражения и зависящего от патогенетических особенностей заболевания. Дифференцированная терапия ИИ включает, в первую очередь, реперфузию, предназначенную для нормализации кровоснабжения ГМ с помощью вазоактивных лекарственных препаратов (ЛП) и ЛП, влияющих на свертываемость крови. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов реперфузионной терапии является тромболитическая, в частности, введение ЛП тканевого активатора плазминогена. Для предупреждения даль-

нейшего тромбообразования и кардиогенных эмболий в ранние сроки (в первые часы и дни) под строгим контролем показателей коагулограммы проводится также антикоагулянтная терапия [14, 18].

Еще одним важным направлением специфической терапии ИИ является нейропротекция. Нейропротекторная терапия сложна и вариабельна, так как отражает разнообразие механизмов ишемического повреждения тканей ГМ. Практически для каждого этапа «ишемического каскада» разработан и прошел испытания хотя бы один ЛП – нейропротектор [18, 19]. По данным многих экспериментальных и клинических исследований, раннее применение нейропротекторов позволяет: 1) увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди ОНМК по ишемическому типу; 2) значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; 3) удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для тромболитической терапии; 4) осуществлять защиту от реперфузионного повреждения [20].

Согласно Е.И. Гусеву и В.И. Скворцовой (2001–2006), условно выделяют два основных направления нейропротекторной терапии [6, 7, 12, 13]. **Первичная нейропротекция** направлена на прерывание острых механизмов гибели нейроцитов (реакций глутамат-кальциевого каскада, СРП), должна начинаться с первых минут ИГМ и продолжаться на протяжении первых 3–х суток инсульта, особенно активно в первые 12 ч. **Вторичная нейропротекция** направлена на уменьшение выраженности отсроченных последствий ИГМ (гиперпродукции NO, оксидативного стресса, активации микроглии, экспрессии провоспалительных цитокинов, локального воспаления, митохондриальной дисфункции, апоптоза), может начинаться спустя 3–6 ч после развития ИИ и должна продолжаться, по меньшей мере, 7 дней [19]. Вторичная нейропротекция имеет не только терапевтическую, но и профилактическую значимость. В целом, любое патогенетическое воздействие, направленное на торможение процесса протеолиза в очаге первичного повреждения и уменьшение выраженности вторичных нейродеструктивных факторов в перифокальной зоне, носит характер нейропротекторного [6, 12, 13, 20].

Фармакология ноотропов и их применение при ОИГМ

Нейропротекторы с трудом поддаются классификации: сотни ЛП имеют различное строение и неодинаковый механизм действия. Ряд авторов [19, 20] выделяют истинные ноотропы (ведущее свойство — улучшение когнитивных функций: внимания, памяти, способности к анализу ситуации, принятию решений, ориентации в пространстве) и ноотропоподобные средства, обладающие поливалентным комплексным нейропротекторным действием:

ИСТИННЫЕ НООТРОПЫ

1. Производные пирролидона (рацетамы): пирацетам (ноотропил), анирацетам, оксирацетам, фенотропил;
2. Препараты, усиливающие холинергические процессы: холина альфосцерат (глиатилин);
3. Нейропептиды и их аналоги, производные витаминов, нейроаминокислот: церебролизин, кортексин, семакс, энцефабол, ноопепт;



4. Препараты, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (ВАК): мемантин.

НООТРОПОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

1. ГАМК–ергические ЛП: глицин, пикамилон, фенибут;
2. Церебральные вазодилататоры: винпоцетин (кавинтон), пентоксифиллин, ницерголин;
3. Антиоксиданты и мембранопротекторы: токоферол, мексидол;
4. Блокаторы Ca²⁺–каналов: нимодипин, циннаризин;
5. Активаторы метаболизма ГМ: актовегин, инстенон, L–карнитин;
6. Разные: препараты женьшеня, лимонника, экстракт гинкго билоба.

Разработка и внедрение в практику в 70–80 гг. XX века ноотропных ЛП открыли принципиально новый этап в развитии психофармакологии. С появлением ноотропов, основной направленностью действия которых является активирующее влияние на интегративную деятельность ГМ и восстановление нарушений высшей нервной деятельности, впервые появилась возможность целенаправленного фармакологического воздействия на когнитивные функции, а также проявления психического и неврологического дефицита при органическом поражении ГМ [21]. В отличие от психостимуляторов мобилизующего типа ноотропы не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма и толерантности, не обладают эйфорогенным и наркогенным потенциалом. Для ноотропов также свойственна низкая токсичность и отсутствие выраженных нежелательных эффектов даже в субтоксических дозах (за исключением ряда холинергических ЛП). Известно, что основной характеристикой действия ноотропов является их специфическое активирующее влияние на высшие интегративные функции ГМ и восстановление нарушений ЦНС. Так, ноотропы приводят к улучшению памяти, внимания, мышления, пространственной ориентации, расширению объема восприятия, повышению способности к анализу и оценке ситуации, принятию решений, поэтому нейрометаболический эффект этой группы ЛС определяет их способность облегчать процессы обучения, способствовать усвоению новой информации и ее анализу, улучшению качества запоминания. В то же время антигипоксическое и адаптогенное действие ноотропов обуславливает повышение устойчивости ГМ к действию аверсивных факторов, особенно в случае возникновения стрессовых ситуаций (экстремальные физические нагрузки, гипоксия, интоксикация) [21, 22].

В основе терапевтического действия ноотропных ЛП лежит несколько механизмов [23]:

- **Улучшение энергетического статуса клеток ГМ:** ноотропы активируют аденилатциклазу, увеличивая синтез АТФ, повышают активность ферментов дыхательной цепи, гликолиз, утилизацию глюкозы.
- **Активация пластических процессов в ЦНС:** ноотропы увеличивают синтез РНК, белков, фосфолипидов клеточных мембран, что обеспечивает образование информационных макромолекул.
- **Активация важнейших нейромедиаторных процессов, играющих роль в обучении и памяти:** ноотропы стимулируют ГАМК–, глутамат–, ацетилхолин–, дофамин–, серотонин– и адренергические

влияния, что приводит к повышению когнитивных функций ГМ, процессов обучения и памяти.

- Следствием улучшения нейромедиаторных процессов в ЦНС является **улучшение процессов синаптической передачи** – облегчается обмен информацией между полушариями ГМ.
- **Улучшение мозгового кровообращения.**
- **Мембраностабилизирующее действие.**

Спектр клинического применения ноотропов чрезвычайно обширен и включает различные формы НМК (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, преходящие НМК), нейроциркуляторную дистонию, хронический алкоголизм, нейроинфекции, задержку психического развития у детей, а также возрастные нарушения интегративной функции ГМ и памяти, хронический психоэмоциональный стресс и т.п. [19, 20, 24].

Несмотря на почти 40 лет, прошедшие с момента открытия ноотропов, до настоящего времени этот класс психотропных ЛС остается наиболее дискуссионным. Относясь к группе психоаналептиков согласно принятой у нас в стране классификации психотропных ЛП, ноотропы не нашли отражения во многих учебниках по психиатрии и психофармакологии, изданных в других странах. Неоднозначный характер этой групп ЛС предопределил еще автор ноотропной концепции К. Giurgea (1972), который писал, что ноотропные средства фактически неэффективны в классических нейропсихофармакологических экспериментах и не имеют типичных психофармакологических показаний. А предложенное им определение ноотропов как препаратов, улучшающих не только мнестические, но и интеллектуальные функции у человека, скорее отражало идеалистические представления автора об этой группе ЛС. В последующие годы для выявления ноотропных свойств были предложены методы тестирования поведения животных, основанные на анализе влияния изучаемых ЛП на обучение и запоминание в норме и в условиях экспериментальных нарушений когнитивных функций. В то же время до сих пор не разработана методика проведения клинико–фармакологических исследований ноотропов, о чем свидетельствует отсутствие комплекса унифицированных квантифицированных методов оценки специфического ноотропного действия (по сравнению, например, с антидепрессантами, нейролептиками и транквилизаторами) [21, 24].

Дискуссионность этого класса ЛП также обусловлена недостаточностью данных, объясняющих специфические морфо–функциональные основы механизма их действия. Если принцип действия антидепрессантов базируется на их влиянии на норадреналин– и серотонинергическую, нейролептиков – на дофаминергическую, транквилизаторов – на ГАМК–ергическую нейротрансмиттерные системы, то эффект ноотропов обусловлен скорее комплексным воздействием на целый ряд нейромедиаторных (и не только) систем. Ноотропы, таким образом, имеют множественные точки приложения действия, вовлекая в его механизм большое число анатомо–функциональных систем – нейротрансмиттерных, сосудистых, метаболических, реологических и т.д. Мультикомпонентность действия этих ЛП тем самым расширяет компенсаторные возможности ГМ. Эта особенность механизма действия ноотропов определяет масштабность палитры показаний к их применению и отражается во множестве синонимов для их обозначения, которые приводятся в специальной литературе – нейрометаболические церебропротекторы,



нейрорегуляторные, нейрометаболические средства, нейропротекторы, ангиопротекторы и др. [24].

Термин «ноотропы» (греч. *noos* – мышление, разум, *tropos* – стремление) был принят в 1972 г., спустя два года после появления на мировом рынке пирацетама, разработанного бельгийской фирмой *UCB Pharma*. Основы ноотропной концепции сформировались к 80–м годам прошлого века, когда начали появляться и другие ЛП пирролидинового ряда. В настоящее время это семейство ноотропов включает более 10 оригинальных средств, из которых наиболее известным и распространенным остается пирацетам [20].

Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого и хронического алкоголизма, травмы, дегенеративных поражений ГМ и т.п. Пирацетам применяется для стимуляции умственной деятельности человека, особенно в пожилом и старческом возрасте; восстановления задержки умственного развития у детей; лечения дизлексии, сосудистых заболеваний (ИБС, тромбоз, инсульт) и заболеваний крови (анемии), а также для повышения устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов, что нашло отражение во множестве исследований, проведенных за последние десятилетия. На сегодня ЛП пирацетама, в том числе комбинированного состава, составляют более половины номенклатуры европейского рынка ноотропов, причем их перечень продолжает неуклонно расширяться [20, 24].

Безусловно, при НМК целесообразным является применение ЛП, обладающих сбалансированным интегральным ноотропным и вазоактивным действием в рамках монотерапии. Одним из таких ноотропоподобных ЛП является церебральный вазодилататор винпоцетин. Основным показанием его применения являются хронические НМК, однако активно обсуждается вопрос его использования при ОНМК и нейродегенеративных заболеваниях. Основой сосудистого эффекта винпоцетина является торможение Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой фосфодиэстеразы 1-го типа, что приводит к преобладанию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) над циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ), способствуя релаксации сосудов ГМ, снижению агрегации тромбоцитов и патологически увеличенной вязкости крови, нормализации эластичности мембран эритроцитов. Важным представляется тот факт, что этот ЛП не вызывает феномена «обкрадывания», а, наоборот, улучшает кровоснабжение пораженной области, при этом кровоток в интактной зоне ГМ сохраняется неизменным [25]. Нейропротекторные эффекты винпоцетина, вероятно, опосредованы несколькими механизмами: АО эффектом, проявляющимся в редукции активности ПОЛ в синапсоммах (при этом в условиях ЭИГМ данный ЛП по АО активности превосходит пирацетам и пентоксифиллин); снижением эксайтотоксичности за счет блокады NMDA-рецепторов и уменьшения поступления Ca^{2+} в клетку [26]; увеличением пластичности нейронов, особенно в области гиппокампа; влиянием на нейромедиаторные системы ГМ путем усиления обмена норадреналина и серотонина, стимуляции восходящей норадренергической системы [25].

Глубокое знание механизмов действия церебропротекторов расширяет диапазон возможностей их применения в фармакотерапии НМК. Оптимальному выбору

ноотропа способствуют правильные представления о его фармакокинетике и фармакодинамике, а его эффективность определяется с позиций доказательной медицины и выражается в уменьшении клинических проявлений заболевания, улучшении качества жизни больного. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении ИГМ, эта проблема все еще остается актуальной, а арсенал современных нейропротекторов не в полной мере удовлетворяет требованиям современной медицины. В настоящее время четко прослеживается новая стратегия в использовании нейропротекторов: это, с одной стороны, оптимально высокие дозы ЛП, а с другой — широкое внедрение лекарственных форм усиленного, пролонгированного действия (форте).

Исходя из сложности патогенетических механизмов, лежащих в основе НМК, особенно актуальным представляется применение церебропротекторов, оказывающих комбинированное действие, назначение которых позволяет решать одновременно сразу несколько терапевтических задач. Необходимо отметить, что в целях эффективной нейропротекции одним из перспективных направлений фармакотерапии является, в частности, применение ноотропных средств метаболического действия в комбинации с ЛП, обладающими антиоксидантными (АО) свойствами [1, 2].

Антиоксиданты в фармакотерапии ОИГМ. Мелатонин как потенциальный церебропротектор

В условиях физиологической нормы свободнорадикальное окисление (СРО), находясь под контролем эндогенной защитной антиоксидантной системы (АОС), протекает на относительно низком уровне и участвует во многих процессах в организме: модуляции сосудистого тонуса, проведении возбуждения, регуляции роста и предупреждении трансформации клеток, секреции нейромедиаторов, разрушении поврежденных хромосом и т.д. [14, 27, 28].

Существующая в организме физиологическая АОС представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма торможение деструктивных процессов, в том числе в условиях развития «ишемического каскада» [3, 6]. На биохимическом уровне АО защита осуществляется ферментативной и неферментативной системами контроля. При этом АО ферменты образуют метаболическую цепь, в которой продукт одного звена является субстратом последующего [29].

Одним из наиболее значимых ферментов АОС является супероксиддисмутаза (СОД) – Cu^{2+} -содержащий белок, катализирующий дисмутацию АФК – супероксида-аниона (O_2^-) в присутствии водорода до перекиси водорода (H_2O_2) и O_2 [2]. Предполагается, что внеклеточная СОД не высвобождается из клеток крови, а имеет эндотелиальное происхождение.

В клетке СОД действует синхронно с каталазой. Каталаза осуществляет реакцию нерадикального разложения H_2O_2 . Она эффективно функционирует при высокой концентрации H_2O_2 , а при низкой ($< 10 M$) – проявляет свойства пероксидазы и способна в присутствии H_2O_2 окислять метанол, этанол и формальдегид. Кроме того, каталаза способна разлагать производные H_2O_2 и надуксусную кислоту [29].



Ингибирующее влияние на процессы ПОЛ оказывают также такие компоненты плазмы, как трансферин и церулоплазмин (ЦП). ЦП -- Cu^{2+} -содержащий гликопротеид, обладающий целым набором ферментативных активностей, среди которых – супероксиддисмутирующая, ферроксидазная, оксидазная, полиаминоксидазная. В ингибировании ПОЛ ЦП примерно на два порядка менее эффективен, чем СОД, однако в связи с тем, что содержание последней в крови крайне мало, а ЦП – примерно на порядок выше, то главную АО функцию связывают именно с ЦП. Механизм действия фермента связан с прооксидантной ролью Fe^{2+} , которое катализирует СРО, отдавая или захватывая неспаренный электрон. ЦП лишает его восстановленной формы в стабильно окисленную ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$). На СРП, протекающие без участия Fe, ЦП влияния не оказывает [30].

Ферментативные антиоксиданты являются средством внутриклеточной защиты. Вместе с тем, во всех средах организма протекают СРП, в защите от которых важную роль играют водо- и жирорастворимые неферментативные антиоксиданты – витамины E, K, триптофан, фенилаланин, аскорбиновая кислота, тиоловые соединения (аминокислоты – цистеин, метионин, глутатион), гистидин-содержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин), хелатные соединения, связывающие ионы металлов – ферритин и гемосидерин [29].

АОС организма обладает достаточно высокой метаболической емкостью. Однако повышенное образование продуктов ПОЛ приводит к дисбалансу между про- и антиоксидантной системами и истощению последней ниже критического порога, в результате чего наблюдается накопление токсических продуктов перекисаации, развитие структурно-функциональных нарушений [2]. Необходимо отметить, что для ГМ характерен низкий уровень АО защиты, что объясняет его высокую предрасположенность к индукции СРП *in vitro*. Составляя всего 2% от общей массы тела, ГМ утилизирует 20–25% получаемого организмом O_2 , поэтому переход в форму СР даже 0,1% метаболизируемого нейронами O_2 оказывается токсичным для ГМ [29]. Активное протекание процессов ПОЛ, по-видимому, обусловлено высоким содержанием в ГМ полиненасыщенных жирных кислот [3], высоким отношением липиды/белки, малым количеством витамина А, крайне низкой активностью GSH-пероксидазы и практически полным отсутствием каталазы. Очевидная недостаточность в ГМ АОС отчасти компенсируется значительным содержанием аскорбиновой кислоты.

Принимая во внимание тот факт, что оксидантный стресс взаимодействует с «ишемическим каскадом», и они обладают эффектом взаимного усиления, требуется детальное изучение как новых, так и уже хорошо известных нейропротекторов на предмет наличия АО свойств [12, 13]. Несмотря на более чем 30-летнюю историю изучения роли СРП в патогенезе различных заболеваний, поиск оптимального АО ЛС продолжается. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большой терапевтической эффективности применения антиоксидантов с различными механизмами действия.

Выделяют первичные антиоксиданты, препятствующие образованию новых СР, и вторичные, захватывающие уже образовавшиеся СР и предотвращающие накопление их избытка. Использование первых, преимущественно ферментативной природы, особенно актуально в усло-

виях перехода от ишемии к реперфузии тканей. Однако применение таких ЛП имеет существенные ограничения, связанные не только с их быстрой инактивацией, но и с высоким риском развития нежелательных эффектов, что обуславливает более широкое использование вторичных антиоксидантов, действующих по принципу «ловушек» — *scavenger* (англ.). В настоящее время в этих целях активно применяются, в частности, эмоксипин, мексидол, цитофлавин [2, 8, 29].

Кроме того, согласно данным литературы, особый интерес в лечении нейродегенеративных заболеваний ГМ представляет гормон эпифиза мелатонин (МТ), который обладает выраженным АО действием, проявляющимся в организме повсеместно (так как МТ способен проникать во все органы и ткани) [19]. Потенциально велика роль МТ и в осуществлении защиты ГМ от инсульта. В рамках данной проблемы, опираясь на возможность прямого вмешательства МТ в мозговую деятельность с целью как предупреждения, так и ограничения патологического процесса, правомерно акцентировать внимание на 2 аспектах его действия: значимости ритморганизующих и нейропротекторных свойств [31].

Внимание мировой науки к эпифизу и МТ было привлечено сравнительно недавно, лишь во II половине XX века. До того времени эта крошечная мозговая железа (у людей – размером с горошину), расположенная в геометрическом центре ГМ, по ряду причин оказалась за пределами интересов мирового научного сообщества (прежде всего, по вине морфологов-эволюционистов, которые сочли эпифиз за рудиментарный третий глаз, к тому же почти утративший связи с остальным мозгом) и не была «удостоена» внимания исследователей [32].

МТ, секретлируемый пинеалоцитами, поступает в общее кровеносное русло через богатое капиллярами сплетение, окружающее эпифиз, а также в цереброспинальную жидкость III желудочка. Последнее обстоятельство имеет особое значение, поскольку позволяет гормону легко распределяться непосредственно в тканях ГМ, избегая метаболических превращений в печени. МТ высоко липофилен и хорошо проникает через ГЭБ, вследствие чего, попав в общий кровоток, быстро (спустя уже несколько минут) и в ощутимых количествах обнаруживается в ГМ [31, 33]. Согласно результатам радиоиммунного анализа в ГМ МТ, быстро проникает в нейроны и элементы глии, связываясь со специфическими рецепторами 1-го и 2-го типа на клеточных мембранах, а также диффузно распределяется внутри клеток [34, 35]. Цитозольный МТ может влиять на рецепторный аппарат клеточных ядер и непосредственно взаимодействовать с некоторыми биологическими субстратами и ферментами. Рецепторы МТ обнаружены в различных отделах ГМ, в том числе в значительных количествах – в структурах, участвующих в организации высшей нервной деятельности и поведения, эндокринных функций. Наиболее богаты ими кора больших полушарий, гипоталамус, амигдала, супрахиазматические ядра, ответственные за суточный периодизм [35]. Таким образом, эпифизарный МТ обладает достаточными возможностями для непосредственного вмешательства в деятельность клеток ГМ.

Прежде всего, следует выделить специфическую хронотропную активность МТ, связанную с его давно описанными ритморганизующими свойствами [32]. Сама выработка гормона происходит в четком суточном ритме с максимумом в темноте и подавлением секреции на свету.



Таким путём осуществляется синхронизация циркадных колебаний различных физиологических процессов, однако в патологических условиях гормон способен дополнительно обеспечивать защитного характера адаптогенную регуляцию нарушенной функции многих органов и систем. Системные механизмы действия МТ связаны с синхронизацией активности кардио- и цереброваскулярных систем, предупреждением нарушений ночного сна и эмоциональной реактивности, его оптимизирующим влиянием на гемостаз и иммунный статус [32, 36]. Между тем следует отметить, что, с одной стороны, расстройства ЦНС неизменно сопутствует дезорганизация циркадных биологических ритмов, а с другой – первичная дизритмия может predispose к развитию таких нарушений. В частности, НМК проявляется в однообразной симптоматике, прежде всего, в форме ухудшения познавательной деятельности (расстройства памяти, восприятия, внимания), хронобиологического дефекта в виде инсомнии, соматических расстройств. С указанных позиций эффекты МТ очень важны при патогенетической и симптоматической терапии патологии ГМ, в том числе, ИИ [31].

К настоящему времени представлено значительное число экспериментальных доказательств зависимости церебральных ишемических явлений от деятельности эпифиза. Большая их часть получена в опытах на грызунах, у которых моделировали эпифизарную недостаточность посредством удаления железы. В частности, по наблюдениям, экстирпация железы потенцирует поведенческие и морфологические изменения, вызываемые у крыс с перманентной окклюзией общих сонных артерий (ОСА). Сочетание обоих вмешательств резко повышает число ошибок, совершаемых животными при обучении в лабиринте, что совпадает со значительным уменьшением количества пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа. Также на фоне эпифизэктомии выявляется атрофия мелких артерий ГМ и значимое уменьшение эластичности их стенок [37].

Существуют и другие указания на прямую заинтересованность эпифиза в формировании ИГМ. Убедительным подтверждением тому служат факты, полученные на экспериментальных моделях инсульта у животных – прежде всего на моделях глобального НМК при пережатии ОСА и фокальной ишемии при окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у грызунов. В обеих ситуациях как предварительное, так и введение гормона в ближайшие сроки после начала реперфузии/реоксигенации обеспечивает надёжный защитный эффект. По данным ядерно-магнитно-резонансной томографии ГМ животных, этому соответствует ограничение зоны инфаркта. Следует подчеркнуть, что ишемические повреждения и в равной степени протекторное действие МТ распространяются, в первую очередь, на структуры ГМ, участвующие в организации познавательной деятельности [32]. Принимая во внимание особую роль в обеспечении когнитивных процессов (в первую очередь, памяти) гиппокампа (поля СА1–СА4), необходимо подчеркнуть высокое содержание здесь различных типов МТ рецепторов. Так, МТ уменьшает последствия ИГМ у грызунов, ограничивая отек ГМ и зону инсульта, с одновременным снижением масштабов клеточной дегенерации в неокортексе, гиппокампе, полосатом теле. Это совпадает с нормализацией поведенческих (спонтанная двигательная активность, рабочая память, способность к обучению животных), биохимических и электрофизиологических сдвигов (ослабление ишемиче-

ской депрессии соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)) [33–35]. В последние годы мнемотропные свойства МТ были выявлены и в клинических исследованиях [32], показавших его способность ослаблять расстройства памяти в форме амнезии.

МТ-опосредованная нейропротекция, лежащая в основе улучшения им познавательной деятельности ГМ, обеспечивается разными путями, ведущую роль среди которых играет, очевидно, АО активность гормона. МТ способен первично ограничивать выраженность как самих СРП, так и провоцируемых ими разрушительных для клеток последствий. При этом природа фактора, запускающего генерацию СР, не имеет принципиального значения. За счет уникальных физико-химических свойств МТ и его метаболитов (например, окси-МТ) их действие по эффективности не уступает, а порой и превосходит действие известных антиоксидантов типа аскорбиновой кислоты. В частности, он способен прямо нейтрализовать СР, выступая в роли их своеобразной «ловушки» [35]. В экспериментах *in vitro* показано, что МТ является более мощным ингибитором высокоокислительных гидроксильного и пероксильного радикалов, чем известные природные антиоксиданты – глутатион и витамин Е, а также высокоактивен в отношении пероксильного радикала (ROO•) [37]. Он ингибирует пероксинитрилатрадикал и индуцибельную NO-синтазу в культуре астроцитов, усиливает экспрессию генов, ответственных за синтез СОД, а также синтез противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-10 [19].

К вышеперечисленному необходимо добавить ряд других немаловажных свойств МТ: ослабление глутаматной эксайтотоксичности в тканях ГМ, агрессивности NO, активации экспрессии факторов роста нейронов и антиапоптотический эффект в отношении нервных клеток.

МТ вносит весьма существенный вклад в сдерживание глутаматной нейротоксичности. В экспериментах на культуре кортикальных нейронов установлено, что глутамат- и NMDA-индуцированное их повреждение существенно ослабляется при добавлении в инкубационную среду МТ в широком диапазоне концентраций. *In vivo* МТ также ограничивает эффекты глутамата и прочих близких по структуре ВАК (каината, аспартата, квинолината) в тканях ГМ [35]. Примечательно, что функциональная эпифизэктомия ведет к усилению реакций ПОЛ в гиппокампе, что сопровождается ростом числа ряда субъединиц NMDA-рецептора в то время, как ингибирование ПОЛ в ГМ на фоне МТ непосредственно связано с улучшением им когнитивных функций. Так, МТ ограничивает постшемический отек мозга и повреждение пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа параллельно снижению уровня малонового диальдегида. Он восстанавливает синаптическую передачу в изолированных гиппокампальных срезах с уменьшением числа супероксид-генерирующих клеток [37]. Гормональному торможению ПОЛ, описанному *in vivo* и *in vitro* у животных, содействует и стимулирующее влияние МТ на ферменты, участвующие в образовании эндогенного антиоксиданта – глутатиона. В конечном счёте баланс между АО и прооксидантными системами в зоне глобальной или локальной ИГМ отчётливо смещается в пользу первых. В том, что весомый вклад в такое положение вещей вносит МТ, убеждает наличие корреляции между тотальной АО активностью крови и секреторной деятельностью эпифиза по мере ее возрастного спада и отчетливого сглаживания



пика ночной секреции МТ снижаются и АО возможности организма в целом [32, 34, 36].

Еще одним механизмом МТ–зависимой нейропротекции, как уже отмечалось выше, следует признать его антагонизм по отношению к нейрохимическим эффектам NO – эндогенного соединения, играющего большую роль в регуляции деятельности нейронов как в норме, так и при патологии. Гиперпродукция NO, среди прочего, потенцирует и глутаматную нейротоксичность. В то же время различного рода агенты, обладающие свойствами ингибиторов NO–синтазы, способны предупреждать токсический эффект ВАК [33].

Антиапоптозные свойства МТ могут быть связаны с повышением экспрессии в нервной ткани белков–ингибиторов апоптоза, из семейства Bcl–2, а также с подавлением активности ключевых для реализации апоптоза ферментов из семейства каспаз [35].

Кроме перечисленных моментов, определяющих нейропротекторный потенциал МТ, существенное значение для ноотропной активности может иметь его оптимизирующее влияние на церебральные нейромедиаторные системы. Особую роль среди них в организации когнитивной деятельности играют холинергические пути, восходящие из основания мозга к фронтальным отделам коры, норадренергические проекции из голубого пятна ствола к ростральным структурам (прежде всего к гиппокам-

пу) и нигростриатные дофаминергические пути. Иными словами, МТ осуществляет медиаторный контроль функциональной активности структур ГМ, с одной стороны, непосредственно ответственных за адекватное приспособительное поведение, с другой – неизменно страдающих при патологии ГМ. Подобные свойства гормона в сочетании с его иммуномодулирующей активностью обуславливают необходимость активного использования МТ для улучшения познавательной деятельности ГМ в качестве оригинального ноотропа [32, 38].

Исходя из вышеизложенного фактического материала, полученного в экспериментальных и клинических исследованиях, резонно ставится вопрос о возможности и целесообразности клинического использования МТ при самых различных заболеваниях. Это диктует необходимость дальнейшего, более углубленного и детализированного изучения влияния МТ на ЦНС, в том числе, в условиях ОНМК [39, 40]. В нашей стране решение указанной проблемы стало реальным после того, как несколько лет назад на отечественный фармацевтический рынок поступил ЛП МТ под названием «Мелаксен», производимый компанией «Unipharm» (США). Тщательное изучение его клинико–фармакологических свойств, несомненно, позволит существенно расширить границы практического применения данного ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №3. – С. 64–68.
2. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2011. – №12. – С. 36–42.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М., 1989. – 386 с.
4. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. – М., 2003. – 200 с.
5. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 179. – S1–2. – P. 1–33.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М: Медицина, 2001. – 328 с.
7. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт / Под ред. Скворцовой В.И., Евзельман М.А. – Орел, 2006. – 404 с.
8. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. – М.: Медицинская книга, 2004. – 284 с.
9. Шанько Ю.Г., Танин А.Л., Наледько А.Н., Грига Т.Н., Василевич Э.Н. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 97–105.
10. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 2007. – №4. – С. 4–8.
11. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 220–224.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта I. Первичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – Вып. 5. – С. 3–16.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта II. Вторичная нейропротекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2002. – Вып. 6. – С. 3–18.
14. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 27–30.
15. Geoffrey A. Donnan, Jean-Claude Baron, Stephen M. Davis, Frank R. Sharp. The Ischemic Penumbra: Pathophysiology, Imaging and Therapy. – Informa Healthcare. – New York, USA. – 2007. – 324 p.
16. Leys D., Ringelstein E.B., Kaste M., Hacke W. The main components of stroke unit care: Results of a european expert survey // Cerebrovasc Dis. – 2007. – №23. – P. 344–352.
17. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Пер. Скворцовой В.И. и Шамалова Н.А. – 2008. – 114 с.
18. Хеннерици М.Дж., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт. Клиническое руководство / Под общей ред. В.И. Скворцовой. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 224 с.
19. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
20. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А. Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле — нейропротекция // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 98–102.
21. Воронина Т.А. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – 8 с.
22. Авруцкий Г.Я., Нисс А.И. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – 112 с.
23. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград: Ниж.-Волжск. изд-во, 1990. – 368 с.
24. Аведисова А.С., Ахалкин Р.В., Ахалкина В.И., Вериги Н.И. Ноотропил в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 178–184.



25. Касаткин Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства // Ліки України proNEURO. – 2010. – №9 (145). – С. 70-73.
26. Nyakas C., Felszeghy K., Szabor R. et al. Neuroprotective Effects of Vinpocetine and its Major Metabolite Cis-apovincaminic Acid on NMDA-Induced Neurotoxicity in a Rat Entorhinal Cortex Lesion Model // CNS Neurosci. Ther. – 2009. – Vol. 15. – P. 89-99.
27. Луцкий М.А., Фролов В.М., Бочарникова Н.М. Некоторые особенности этиологии и патогенеза ишемического инсульта // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. Т. 10, № 3. – С. 652-655.
28. Smith E.E., Pan W., Olson D., Reeves M.J., Ovbiagele B., Peterson E.D., Fonarow G.C., Schwamm L.H. Frequency and determinants of lipid testing in ischemic stroke and transient ischemic attack: findings from get with the guidelines-stroke // Stroke. – 2010. – Vol. 41 (2). – P. 232-238.
29. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А., Бекман Э.М., Асейчев А.В., Федин А.И., Азизова О.А. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №6. – С. 34-35.
30. Cherubini A., Ruggiero C., Polidori M.C. Potential markers of oxidative stress in stroke // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – №39 (7). – P. 841-852.
31. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 10-16.
32. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин – Ставрополь, 2007. – 399 с.
33. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // Sleep Med Rev. – 2005. – Vol. 9. – P. 11-24.
34. Комаров Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К.. – М., 2004. – 307 с.
35. Hardeland R., Poeggeler B. Melatonin beyond its classical functions // Open Physiol J. – 2008. – Vol. 1. – p. 1-23.
36. Yolanda E., Soriento E. Melatonin, sleep and insomnia: Endocrinology research and clinical developments. – Nova Biomedical Books New York, 2010. – 397 p.
37. Russel J. Reiter, Dun-xian Tan, Josefa Leon, ULkan Kilic and Ertugrul Kilic. When Melatonin Gets on Your Nerves: Its Beneficial Actions in Experimental Models of Stroke // Exp Biol Med. – 2005. – N. 230. – P. 104-117.
38. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, №4. – С. 269-273.
39. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Инсульт и эпифиз // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №12 (Вып. 2). – С. 67-74.
40. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. Неврология. – 2010. – Т. 18, №6. – С. 57-61.

ПОСТУПИЛА: 16.03.2013

ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

**В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, О. В. Островский,
Т. А. Попова, И. С. Мокроусов, Е. В. Шубникова**

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, НИИ фармакологии ВолГМУ

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

УДК 616-018:577.158.1:547.466.3

Новые структурные аналоги ГАМК-соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препарат сравнения фенибут ограничивают повреждающее действие стресса на митохондрии кардиомиоцитов, препятствуют снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования в условиях длительного стрессорного воздействия, о чем свидетельствует увеличение дыхательного контроля и показателя эффективности фосфорилирования в опытных группах стрессированных животных по сравнению контрольной.

Ключевые слова: стресс, аналоги ГАМК, дыхание и окислительное фосфорилирование.

**V. N. Perfilova, I. N. Tjurenkov, O. V. Ostrovskiy,
T. A. Popova, I. S. Mokrousov, E. V. Shubnikova**

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION CORRECTION WITH GABAAGENTS

New structural GABA analogues — RGPU-147, RGPU -195 compounds and phenibut, drug of comparison — limit the damaging stress effect on cardiac hystiocyte (Anitschkov myocyte) mitochondrion, impede the decrease of oxygen absorption rate by mitochondrion and inhibit the processes of oxidative phosphorylation under long stress conditions. On this evidence, respiratory control and phosphorylation efficiency index increase in pilot groups of stress animals in comparison with the control ones.

Key words: stress, GABA analogues, respiration and oxidative phosphorylation.

В условиях длительного стрессорного воздействия повышение содержания катехоламинов способствует генерации свободных кислородных радикалов [3, 4, 10], которые повреждающе действуют на мембраны митохондрий, что приводит к снижению электрохимического потенциала, нарушению дыхания и окислительного фосфорилирования [1, 11]. Установлено, что уже через два часа после окончания эмоционально-болевого стресса разобщаются процессы окисления и фосфорилирования, через 24 часа на 35 % снижается дыхательный контроль, в 1,4 раза уменьшается соотношение АДФ/О и на 40 % угнетается скорость фосфорилирования в митохондриях сердечной мышцы [2]. При гипокинезии снижение процессов фосфорилирования

АДФ в митохондриях сердца происходит на 15-е и 45-е сутки на 80,4 и 68,8 % соответственно.

Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и ее аналоги обладают симпатингибирующим и антистрессорным действием, стимулируют процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, оказывают влияние на транспорт и утилизацию глюкозы [4, 5, 6, 8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния производных ГАМК — соединения РГПУ-147 и РГПУ-195 на процессы энергопродукции в митохондриях сердца, печени и мозга в условиях длительного стрессорного воздействия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах массой 300—390 г. Животные были разделены на 5 групп по 6 в каждой: 1-я группа — интактные животные, не подвергавшиеся стрессорному воздействию (позитивный контроль); 2-я группа — негативный контроль, животные, получавшие за 60 мин до стрессирования физраствор внутривенно в течение двух недель один раз в день; 3, 4, 5-я группы опытные, за 60 мин до стрессирования животным вводились соединения РГПУ-147 (50 мг/кг), соединение РГПУ-195 (25 мг/кг) и препарат сравнения фенибут (50 мг/кг) в аналогичном контрольной группе режиме [12].

После двухнедельного стрессирования животных эвтаназировали на холоде (камера холодильная среднетемпературная «КХС-2», Россия), извлекали сердце. Митохондрии из сердечной мышцы, мозга и печени крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования (центрифуга «К-23», Германия). Окислительную и фосфорилирующую функции митохондрий изучали полярографическим методом (полярограф «РА-2», Чехословакия). Регистрировали V3 — скорость поглощения кислорода при добавлении АДФ (ICN Biomedical Inc. США), V4 — скорость поглощения кислорода после истощения АДФ, ДКЧ (V3/V4) — дыхательный контроль по Чансу, АДФ/О — показатель эффективности фосфорилирования [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было выявлено, что моделируемое нами хроническое стрессорное воздействие приводит к угнетению функционирования митохондрий клеток мозга, гепатоцитов и кардиомиоцитов. У стрессированных животных контрольной группы наблюдалось снижение показателя дыхательного контроля (интенсивности дыхания митохондрий в зависимости от концентрации АДФ) в 1,8 ($p < 0,05$); 1,2; 1,5 ($p < 0,05$) раза соответственно (рис. А, В) по сравнению с интактными животными. Коэффициент окислительного фосфорилирования также был ниже в 2,5 ($p < 0,05$); 2,2; 2,4 раза соответственно у стрессированных животных.

Соединение РГПУ-147 ограничивает повреждающее действие стресса на митохондрии сердца, мозга и печени, о чем свидетельствует увеличение показателя дыхательного контроля в 1,3 ($p < 0,05$); 1,2 ($p < 0,05$) и 1,8 ($p < 0,05$) раза соответственно в группе стрессированных животных, получавших исследуемое соединение, по сравнению с контрольной группой животных, подвергшихся длительному стрессорному воздействию. Коэффициент сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования (P/O) в опытной группе животных также возрастал в 1,5 ($p < 0,05$) раза в митохондриях мозга, в 2,5 — в

митохондриях сердца, в 2,7 раза — в митохондриях печени по сравнению с показателями контрольной группы стрессированных животных.

Новый структурный аналог ГАМК — соединение РГПУ-195, вводимое внутривенно в дозе 25 мг/кг за 60 мин до стрессирования, способствовал увеличению дыхания в митохондриях сердца в 1,6 раза ($p < 0,05$); в митохондриях мозга — в 2 раза ($p < 0,05$); в митохондриях печени — в 1,2 раза. Коэффициент окислительного фосфорилирования в данной группе животных возрастал в 1,3 ($p < 0,05$) в митохондриях мозга по сравнению с контрольной группой стрессированных животных. Увеличение данного показателя отмечается также в митохондриях сердца и печени, однако данные статистически недостоверны.

В группе стрессированных животных, получавших препарат сравнения фенибут, ДК в митохондриях мозга был в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе. В митохондриях сердца и печени данный показатель превосходил таковой контрольной группы животных в 1,7 и 1,4 раза соответственно. Коэффициент окислительного фосфорилирования в опытной группе возрастал в 1,1; 2,4; 5,4 ($p < 0,05$) раза соответственно в митохондриях сердца, мозга и печени стрессированных животных.

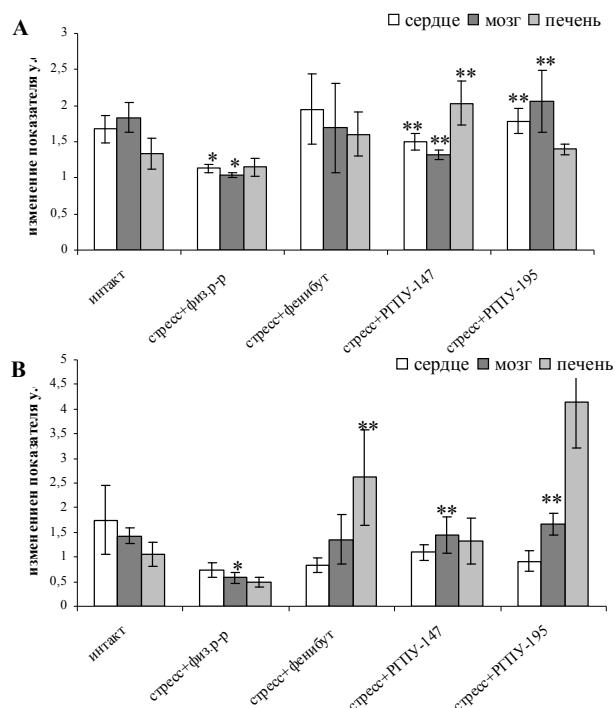


Рис. Изменение интенсивности дыхания митохондрий сердца, мозга и печени в зависимости от концентрации АДФ (дыхательный контроль)(А) и показателя эффективности фосфорилирования (коэффициент P/O) (В) митохондрий сердца, мозга и печени стрессированных животных:

* данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе интактных животных при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента; ** данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе стрессированных животных при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента

Очевидно, данные эффекты соединений связаны с их симпатингибирующим и антистрессорным действием. Ограничивая увеличение высвобождения катехоламинов из окончаний симпатических нервов и надпочечников, производные ГАМК предупреждают их разрушающее действие на мембраны кардиомиоцитов и митохондрий, что способствует нормализации функционирования системы энергопродукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препарат сравнения фенибут препятствуют снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования в условиях длительного стрессорного воздействия, о чем свидетельствует увеличение дыхательного контроля и показателя эффективности фосфорилирования в опытных группах стрессированных животных по сравнению с контрольной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капелько В. И. // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 6. — С. 681—692.

2. Магъшев В. В., Екимов Е. Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985. — № 8. — С. 206—208.

3. Меерсон Ф. З., Лившиц Р. И., Павлова В. И. // Вопросы медицинской химии. — 1981. — Т. 27, № 1 (вып.1.). — С. 35—39.

4. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

5. Новиков В. Е., Шаров А. Н. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 6. — С. 44—46.

6. Перфилова В. Н., Островский О. В., Веровский В. Е. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 143, № 3. — С. 312—315.

7. Сакс В. А., Черноусова Г. Б., Воронков Ю. И. Метаболизм миокарда. — М., 1975.

8. Тюренок И. Н., Перфилова В. Н. // Человек и лекарство: Тез. докл. X Рос. нац. конгр. — М., 2003. — С. 646.

9. Тюренок И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов: монография. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. — 204 с.: ил

10. Шустанова Т. А., Бондаренко Т. И., Милюткина Н. П. // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 1. — С. 73—82

11. Leducq N., Bono F., Sulpice T. // Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306, № 3. — P. 828—837.

12. Petty F., Kramer G., Wilson L. A. // Pharmacol. Biochem. and Behav. — 1992. — Vol. 43. — P. 361—367.

Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь

К.В. МИТРОХИН^{1,2}, А.А. БАРАНИШИН²

¹ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 91045, Луганск, Украина;

²ГУ «Луганская городская многопрофильная больница №2», 91055, Луганск, Украина

Фармакологический ассортимент нейротропов, нейропротекторов, аналогов нейромедиаторов на сегодняшний день является приоритетным в отношении химических и фармакологических аналогов и предшественников гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В обзоре представлен ряд веществ и препаратов, с которыми прямо или косвенно взаимодействует врач анестезиолог-реаниматолог при проведении анестезии и интенсивной терапии. Описаны механизмы действия препаратов и веществ, влияющих на процесс торможения в центральной нервной системе (ЦНС). Рассмотрены основные вопросы физиологии тормозной функции ЦНС с примерами приложения доступных и известных препаратов и веществ к точкам воздействия на уровне ГАМК-каскада. Предложена классификация препаратов и веществ, влияющих на тормозной процесс в ЦНС, обусловленный ГАМК, которая может быть полезной в практике врача анестезиолога-реаниматолога.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота, гамма-оксимасляная кислота, анестезиология, интенсивная терапия.

Для корреспонденции: Митрохин Кирилл Владиславович — клинический ординатор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и экстренной медицинской помощи ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 91045, Луганск, Украина. E-mail: mitrthebest@mail.ru

Для цитирования: Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;6:22-30. <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>

Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections

K.V. MITROKHIN^{1,2}, A.A. BARANISHIN²

¹SE «Lugansk State Medical University», Department of Anesthesiology, Intensive Care and Critical Care, 91045, Lugansk, Ukraine;

²SE «Lugansk City Multiprofile Hospital №2, Department of Anaesthesiology and Intensive Care 91055, Lugansk, Ukraine

The review covers the main issues of the physiology of the CNS inhibitory cascade with illustrative examples of the application of available and known drugs and substances to the impact points at the level of the GABA-cascade. A convenient, complete systematization of drugs and substances acting on the inhibitory GABA process in the CNS was proposed based on the mechanisms of action of substances and their target points, which would be useful for anesthesiologists and intensivists. This systematization is presented in the form of a classification published in the review. The proposed classification is based on a thorough search for mechanisms of action of drugs and substances affecting the CNS inhibition according to the results of a number of pharmacological, biochemical, biological, medical research, Cochrane reviews, regulations of the Ministry of Health the Russian Federation and the Food and Drug Administration protocols. The review contains general descriptions of drugs and substances both existing ones and those under development as a supplement in order to substantiate the classification; the drugs are described according to the following scheme: origin, mechanism of action, main effects, scope of application and interesting information about substances acting on the GABAergic system. The review indicates a number of substances and drugs with which the anesthesiologist works in his practice either directly or indirectly during treatment of comorbidities, both during anesthesia and intensive therapy. The literary review was written to help practicing anesthesiologists to understand medications influencing GABAergic connections; it contains a brief scheme describing these agents and analysis of the main issues that have been not considered during a standard training course for such physicians.

Keywords: gamma-aminobutyric acid, gamma-hydroxybutyric acid, anesthesiology, intensive care.

For correspondence: Mitrokhin Kirill Vladislavovich, Master, Clinical Resident, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Critical Care, SE «Lugansk State Medical University», 91045, Lugansk, Ukraine. E-mail: mitrthebest@mail.ru

For citation: Mitrokhin KV, Baranishin AA, Mitrohin KV, Baranishin AA. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya)*. 2018;6:22-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>

Information about authors:K.V. Mitrokhin, <https://orcid.org/0000-0003-0094-3036>A.A. Baranishin, <https://orcid.org/0000-0002-1826-3875>**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest

Received 05.07.2018

Funding: The study had no sponsorship.

Accepted 06.10.2018

С момента выполненного Анри Лабори в 1960 г. синтеза гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК), являющейся предшественником гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), она быстро начала набирать темпы по популярности применения [1, 2]. ГОМК в виде натриевой соли (синонимы: натрия оксibuтират, натрия оксibат) в 80-х — 90-х годах XX века стала одним из наиболее широко применяемых общих анестетиков-гипнотиков в анестезиологии, что объяснялось ее низкой токсичностью. ГОМК также находила свое применение в интенсивной терапии. Но 8 ноября 1990 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США FDA (Food and Drug Administration) запретило безрецептурную продажу ГОМК в США из-за 57 сообщений об острых осложнениях, связанных с применением препарата [2]. Осложнения оказались связанными с передозировкой препарата, которая проявлялась глубоким медикаментозным сном. Этот факт стал отправной точкой для резкой смены положительного отношения к использованию натрия оксibuтирата на его игнорирование, а затем и для полного запрета применения препарата в медицинской практике США и ряда стран Европы. Однако сегодня фармакологический ассортимент нейротропов, нейропротекторов, аналогов нейромедиаторов является приоритетным в отношении химических и фармакологических аналогов и предшественников ГАМК.

Цель исследования — обусловить правильное понимание врачами анестезиологами-реаниматологами всех возможных вариантов взаимосвязи веществ, влияющих на ГАМК-ергический тормозной процесс в центральной нервной системе (ЦНС).

Поиск научной литературы для анализа проводили по индексированым наукометрическим базам PubMed и Google Scholar. Запрос поиска в базах произведен по ключевым словам: GABA, gamma-aminobutyric acid, GHB, gamma-hydroxybutyric acid, sodium oxubutyrate, neuroprotection, ГАМК, гамма-аминомасляная кислота, ГОМК, гамма-оксимасляная кислота, соль оксibuтирата, нейропротектор. Обнаружено 2 010 702 источника. Для построения обзора взяты данные за 1990—2018 гг., из которых сформирован пул разноплановых исследований, отобранных в объеме 45 источников.

Основные звенья механизма действия тормозного процесса в ЦНС на уровне ГАМК-ергического процесса

Понимание механизма действия лекарственных средств и различных токсических веществ на ГАМК-ергический тормозной процесс в ЦНС, а также физиологических аспектов ГАМК-ергического каскада реакций является необходимым в постоянно совершенствующейся практике врача анестезиолога-реаниматолога. ГАМК — один из базовых тормозных нейромедиаторов ЦНС. ГАМК является аминокислотой (по химической структуре — 4-аминобутановая кислота) и образуется при декарбоксилировании глутамата. Данная аминокислота обнаружена во многих

участках ЦНС: в сером веществе головного мозга, лобных долях, подкорковых ядрах (хвостатое ядро и бледный шар), таламусе, гиппокампе, гипоталамусе, ретикулярной формации. ГАМК участвует в процессах, происходящих в нейронах спинного мозга, обонятельного тракта, сетчатки глаза, мозжечка. ГАМК, как один из нейромедиаторов, производит свой переход на пресинаптическом участке из цитоплазмы в везикулы согласно протонному градиенту, но при этом вначале переносятся ионы хлора, которые затем замещаются ионами ГАМК. После этого часть ГАМК укомплектовывается в везикулы при участии фермента VGAT₁ (vesiculogranular amino acid transporter), а часть — без участия данного фермента [3, 4]. Фермент VGAT₁, кроме участия в везикулярном транспорте ГАМК, задействован в везикулярном транспорте глицина — не менее важного тормозного нейромедиатора ЦНС. В синаптической щели после высвобождения из везикул ГАМК переносится нейрональными мессенджерами, такими как GAT₁, GAT₂, GAT₃ (granular amino acid transporter), которые находятся в нейронах и астроцитах. ГАМК транспортируется вместе с двумя ионами натрия и одним ионом хлора [5, 6]. Воздействует ГАМК на специфические рецепторы, которые по своему характеру подразделяются на ионотропные рецепторы (ГАМК_A, ГАМК_C) и метаболотропные — ГАМК_B [7, 8]. Рецепторы ГАМК_A реализуют немедленный синаптический ответ, вследствие проницаемости своих каналов для ионов хлора и бикарбоната. В связи с этим активация рецепторов ГАМК_A зависит от электрохимической активности ионов хлора и бикарбоната на постсинаптической мембране [9].

ГАМК активирует энергетические процессы мозга, повышает дыхательную активность тканей, увеличивает утилизацию мозгом глюкозы, усиливает кровоснабжение в головном мозге. Ряд производных соединений от ГАМК (пираретам, аминолон, оксibuтират натрия или ГОМК) стимулируют созревание структур мозга и образование стойких связей между популяциями нейронов. Это способствует формированию памяти, что послужило поводом к использованию названных соединений в клинической практике для ускорения восстановительных процессов после различных поражений мозга. Активация рецепторов ГАМК_A приводит к деполаризации нейронов [10—12]. В структуре рецепторов ГАМК_A, кроме специфических сайтов для связывания вещества — агониста, имеется и ряд модуляторных неспецифических сайтов [1, 13—16]. Примером неспецифических сайтов могут быть бензодиазепиновые, при действии на которые увеличивается аффинность рецепторов ГАМК_A к агонистам, а также барбитуровые сайты рецепторов ГАМК_A — они увеличивают период, в течение которого ионные каналы данных рецепторов являются открытыми и проводимыми [1, 5, 11, 14—16]. Кроме того, некоторые авторы выделяют еще такие неспецифические сайты ГАМК, как нейростероидные и этаноловые. Рецепторы ГАМК_B являются метаболотропными и находятся как на пре-, так и на постсинаптических участках [15, 17]. На постсинаптическом уровне рецепто-

ры ГАМК_B определяют «быстрый» ионотропный ответ путем длительной гиперполяризации. Пресинаптические рецепторы ГАМК_B при активации снижают высвобождение ГАМК в тормозных синапсах и высвобождение глутамата — в возбуждающих [17]. Рецепторы ГАМК_C отличаются от рецепторов ГАМК_A по фармакологическому профилю, а именно данные рецепторы не чувствительны к бикикулину, аллостерическим модуляторам и ряду агонистов рецепторов ГАМК_A [18]. Для рецепторов ГАМК_C есть свои специфические антагонисты; данные рецепторы находятся в процессе изучения [7, 8, 19].

Классификация веществ и лекарственных препаратов, влияющих на ГАМК-ергическую связь

Запрет натриевой соли ГОМК на фармацевтическом рынке США и ряда стран Европы привел к активизации работы фармакологов по трем направлениям: синтез аналогов и гомологов ГАМК; синтез производных ГАМК; создание удобных комбинированных форм препаратов. Для оценки этого многообразия и систематизации уже известных данных по веществам и лекарственным препаратам воздействующих на ГАМК-ергический тормозной каскад представляем классификацию по механизмам действия веществ и лекарственных препаратов на ГАМК-каскад торможения ЦНС (см. таблицу).

Краткое описание средств, влияющих на ГАМК-ергический каскад, согласно классификационным признакам

1. Лекарственные препараты, действующие аналогично естественному нейромедиатору ГАМК

ГАМК — синтетический аналог нейромедиатора ГАМК (распространенные официальные названия лекарственных препаратов: гаммалон, аминалон). Согласно официальной инструкции, относится к ноотропным средствам, влияющим на метаболизм. Механизм действия: замещение дефицита естественного медиатора ГАМК с дальнейшим действием, аналогичным действию естественного тормозного нейромедиатора в ЦНС. Широко применяется в неврологии и менее широко в интенсивной терапии согласно следующим показаниям: состояние после черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения, атеросклероз церебральных сосудов, артериальная гипертензия, алкогольные энцефалопатии и полиневриты [2, 20].

Соли ГОМК (gamma-hydroxybutyric acid, ГНВ) — в практике применяют 3 вида солей: натриевая (синонимы: натрия оксидат, натрия оксибутират, ГОМК), литиевая (синоним: лития оксидат), магниевая (синоним: магния оксидат). Из них только натриевая соль используется в медицинской практике. Две другие используют в ветеринарии. Механизм действия ГОМК аналогичен таковому естественного нейромедиатора ГАМК. В отличие от прямого аналога ГАМК (аминалона, гаммалона) ГОМК имеет более высокую проникающую способность через гематоэнцефалический барьер и не образует ГАМК-ергические комплексы. Эффекты ГОМК аналогичны эффектам ГАМК и заключаются в нейропротективном, антигипоксическом, кардиотропном, противошоковом, седативном и центральном миорелаксирующем действии. Согласно официальной инструкции, натриевая соль ГОМК относится к общим анестетикам. Широко применяется в неврологии, офтальмологии, анестезиологии и интенсивной терапии [9, 11—13, 21, 22].

Рацетамы — это класс психоактивных ноотропных препаратов, имеющих пирролидиновое ядро. Исходя из этого, синонимичными названиями данной группы явля-

ются производные пирролидина 2-го типа или циклические производные ГАМК. Механизм действия до сих пор полностью не изучен, известно лишь, что при воздействии на ЦНС рацетамы не связываются с рецепторами ГАМК. Предполагается, что рацетамы на нейрональном уровне, путем повышения чувствительности метаболотропных рецепторов ГАМК, улучшают синаптическую передачу, стимулируют синтез дофамина, увеличивают уровень норадреналина, ацетилхолина и плотность холинорецепторов. К эффектам данной группы препаратов относят следующие: нейропротективный, антигипоксический, антиоксидантный, психостимулирующий, мембраностабилизирующий, антиагрегантный. Широко применяются в неврологии и интенсивной терапии при лечении нарушений мозгового кровообращения. Но, согласно результатам Кокрановского обзора, имеется ряд спорных вопросов при лечении инсультов рацетамными [23, 24].

2. Вещества с прямым действием на ГАМК-ергические рецепторы

Влияние на рецепторы ГАМК_A

Возбуждающее влияние на специфические сайты рецепторов ГАМК_A оказывают следующие вещества.

Агонисты рецепторов ГАМК_A. Мусцимол (синонимы: агарин, пантерин) — основное психоактивное вещество грибов рода *Amanita* (мухомор). Мусцимол по механизму действия является селективным агонистом рецепторов ГАМК_A и частичным агонистом рецепторов ГАМК_C. По химической структуре — это производное иботеновой кислоты. Эффекты мусцимола: седативный, психодизлептический, галлюциногенный в зависимости от дозы, вплоть до летального. Для человека психоактивная доза мусцимола составляет около 10—15 мг. По эффектам влияния на организм человека его сравнивают с кетамином, что отражается в его схожести по диссоциативному характеру воздействия. При отравлении красным мухомором изначально бороться надо с воздействием мускарина, как угрожающего жизни токсина, а второстепенно уже рассматривать психоактивные компоненты мухомора, такие как мусцимол, буфотенин, которые надо учитывать, так как они могут отягчать течение отравления [13, 23]. К агонистам рецепторов ГАМК_A относится 3-АПС (3-амин-1-пропансульфоновая кислота) — аминокислотное пролекарство. Данный препарат имеет патент в Евразийской патентной организации, апробирован в эксперименте на животных; основное предполагаемое предназначение — профилактика и лечение болезни Альцгеймера [25]. Агонист рецепторов ГАМК_A габоксадол — это экспериментальный снотворный препарат. Механизм действия: частичный агонист рецепторов ГАМК_A и антагонист рецепторов ГАМК_C. Запатентован в Украине как препарат для перорального приема при лечении депрессий [18, 26, 27].

Антагонисты рецепторов ГАМК_A. Бикикулин — алкалоид, который выделяют из листьев растения *Dicentra cucullaria* семейства дьямянковых *Fumariaceae*, а также можно получить синтетическим путем. Механизм действия: конкурентный антагонист рецепторов ГАМК_A, который реализуется за счет блокады хлорных и калиевых каналов, что обеспечивает реполяризацию нейрона после его активации. Применяется в фармакологических экспериментах в качестве стандартного вещества, вызывающего у животных эпилептоидные судороги, на фоне которых проводится оценка эффективности противосудорожных препаратов, а также в научных исследованиях ЦНС в биологии. Эффекты бикику-

Классификация веществ и лекарственных препаратов, влияющих на ГАМК-каскад торможения ЦНС, согласно механизмам действия*

Общее название группы лекарственных средств и веществ, действующих на ГАМК-ергический каскад	Фармакодинамические параметры			Препараты и вещества		
	виды фармакодинамического действия	характер действия на точки приложения	типы действия на точки приложения			
1. Лекарственные препараты, действующие аналогично естественному нейромедиатору ГАМК	Прямое действие	<p>Возбуждающее действие на естественный нейромедиатор ГАМК</p> <p>Возбуждающее влияние на естественный нейромедиатор ГАМК через вторичные «мессенджеры»</p>	<p>Синергизм (суммация)</p> <p>Синергизм (потенцирование)</p> <p>Синергизм (суммация)</p>	<p>ГАМК: гаммалон, аминалон</p> <p>Соли гамма-оксималяной кислоты: натриевая соль; литиевая соль; магниевая соль</p> <p>Рацетамы: пирацетам, его гомологи и аналоги (небрацетам, изацетам, нефирацетам, леветирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, фенотропил и прочее)</p>		
2. Вещества и лекарственные препараты с прямым действием на ГАМК-ергические рецепторы	Прямое действие на рецепторы ГАМК _A	<p>Возбуждающее влияние на специфические сайты рецепторов ГАМК_A</p> <p>Угнетающее влияние на специфические сайты рецепторов ГАМК_A</p> <p>Возбуждающее влияние на неспецифические сайты рецепторов ГАМК_A</p>	<p>Агонисты рецепторов ГАМК_A</p> <p>Антагонисты рецепторов ГАМК_A</p> <p>Агонисты бензодиазепиновых сайтов рецепторов ГАМК_A</p> <p>Агонисты барбитуровых сайтов рецепторов ГАМК_A</p>	<p>Мусцимол, 3-АПС, габоксадол</p> <p>Биккулин, пикротоксин</p> <p>Транквилизаторы группы бензодиазепинов (диазепам, феназепам, мидазолам, лоразепам и др.)</p> <p>Анестетики группы барбитуратов (тиопентал натрия, фенобарбитал, гексобарбитал и прочее), карбамазепин, фенитоин</p> <p>Ганалоксон, пропофол</p>		
		Прямое действие на рецепторы ГАМК _B	Прямое действие на рецепторы ГАМК _C	<p>Возбуждающее влияние на рецепторы ГАМК_B</p> <p>Угнетающее влияние на рецепторы ГАМК_B</p> <p>Возбуждающее влияние на рецепторы ГАМК_B</p> <p>Угнетающее влияние на рецепторы ГАМК_B</p>	<p>Агонисты рецепторов ГАМК_B</p> <p>Антагонисты рецепторов ГАМК_B</p> <p>Частичный агонист рецепторов ГАМК_C</p> <p>Антагонисты рецепторов ГАМК_C</p>	<p>Спиртные напитки, содержащие этанол</p> <p>Баклофен, фенибут, цитрокард</p> <p>CGP 36742, CGP 51176</p> <p>Мусцимол;</p> <p>Габоксадол, ТРМРА, CGP 36742</p>
				Косвенное действие	<p>Угнетающее действие на ГАМК-каскад</p> <p>Тонизирующее или возбуждающее влияние на нейротрансмиттер ГАМК</p> <p>Возбуждающее влияние на нейротрансмиттер ГАМК</p>	<p>Антагонист (неконкурентный)</p> <p>Синергизм (аддитивное действие или суммация)</p> <p>Синергизм (суммация)</p>
	Прямое действие			<p>Возбуждающее влияние на нейротрансмиттер ГАМК и агонисты рецепторов ГАМК</p>	<p>Синергизм (суммация)</p>	<p>Пикамилон; гопантеповая кислота (пантогам) гаммалате В₆</p>
	Косвенное действие	<p>Возбуждающее влияние на нейротрансмиттер ГАМК</p>	<p>Синергизм (суммация)</p>	<p>Габапентин</p>		
	Прямое действие	<p>Седативное или угнетающее влияние на нейромедиатор ГАМК</p>	<p>Антагонист нейромедиатора ГАМК</p>	<p>Глутаминовая кислота</p>		

Примечание. * — классификацию составил К.В. Митрохин.

кулина: судорожный, рвотный, гипертензивный, тахипноэ за счет стимуляции рвотного, дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Является одним из самых токсичных ГАМК-литиков, характеризующихся высокой селективностью, но механизмы его токсического действия изучены недостаточно, и поэтому отсутствуют сведения о возможных путях дезинтоксикации [3–5].

Угнетающее влияние на специфические сайты рецепторов ГАМК_A оказывают следующие вещества.

Антагонисты рецепторов ГАМК_A. Пикротоксин — это вещество, получаемое из кукольника — ползучего растения *Anamirta cocculus* (синоним: «рыбья ягода»). Данное растение распространено в Восточной Индии и на Филиппинах. Механизм действия: неконкурентный антагонист неспецифических барбитуровых сайтов рецепторов ГАМК_A за счет блокады хлорных каналов. Основная область применения — исследования в экспериментальной медицине и частично — в гомеопатической медицине. Ранее, в 1988 г. в СССР была разрешена аналептическая смесь для инъекций, имеющая в своем составе пикротоксин, кофеин, стрихнин. Эффекты пикротоксина аналогичны бикуккулину [5, 15].

Возбуждающее влияние на неспецифические сайты рецепторов ГАМК_A оказывают следующие вещества.

Агонисты бензодиазепиновых сайтов рецепторов ГАМК_A. Транквилизаторы группы бензодиазепинов (диазепам, феназепам, мидазолам, лоразепам и др.) — это психоактивные вещества, которые созданы путем соединения бензольного и диазепинового кольца. Механизм действия: при воздействии на бензодиазепиновые сайты рецепторов ГАМК_A происходит увеличение проводимости для ионных каналов, что усиливает влияние нейромедиатора ГАМК на данные рецепторы. В результате происходит потенцирование действия бензодиазепинов при одновременном применении с аналогами или производными ГАМК. Эффекты бензодиазепинов: седативный, анксиолитический, противосудорожный, миорелаксирующий. Бензодиазепины широко применяются в анестезиологии как препараты первого выбора для премедикации и в интенсивной терапии для купирования судорожного синдрома [1, 16, 23, 28].

Агонисты барбитуровых сайтов рецепторов ГАМК_A. Анестетики группы барбитуратов (тиопентал натрия, фенобарбитал, тексобарбитал и др.) — это группа психоактивных веществ, производных барбитуровой кислоты. Механизм действия: воздействуя на барбитуровые сайты рецепторов ГАМК_A, эти вещества приводят к быстрому открытию ионных каналов, тормозят высвобождение возбуждающих нейромедиаторов: ацетилхолина, глутамата, аспарагината, блокируют рецепторы AMPA глутаминовой кислоты; предполагается также, что барбитураты увеличивают проницаемость мембран нейронов для ионов натрия, калия, кальция. Эффекты барбитуратов — седативный, противосудорожный, противоэпилептический, нейропротективный, антигипертензивный. Применяются в анестезиологии как анестетики-гипнотики для общей анестезии и в интенсивной терапии при лечении состояний с повышенным внутричерепным давлением, например на фоне черепно-мозговой травмы, кроме этого могут использоваться для купирования судорожного синдрома [1, 16, 23, 29].

Агонисты барбитуровых сайтов рецепторов ГАМК_A. Карбамазепин (финлепсин) и фенитоин (дифенин) — это противоэпилептические препараты, сходные по химической структуре с производными барбитуровой кислоты. Механизм действия полностью не определен. Известно,

что эти препараты уменьшают уровень глутаминовой кислоты (возбуждающего нейромедиатора) и повышают активность ГАМК-ергической системы в ЦНС (за счет опосредованного влияния на рецепторы ГАМК_A); предполагается, что активация происходит на уровне барбитуровых сайтов. За счет общности химической структуры и механизма модуляторного влияния на ГАМК-ергический процесс часть авторов относят эти препараты к группе барбитуратов, что не имеет достаточного обоснования. Эффекты препаратов: тонизирующий, противосудорожный, седативный, противоэпилептический, гепатотоксический и гематотоксический. Применяются препараты чаще в комбинированной терапии эпилепсии, как взаимозаменяющиеся в неврологии, и психиатрии, так как по результатам Кокрановского обзора не обнаружено различия в использовании карбамазепина или фенитоина, как по основному, так и по побочным эффектам [29–32]. Следует отметить, что оба препарата занесены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный Распоряжением Правительства РФ от 23.10.2017 № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [30].

Агонисты нейростероидных сайтов рецепторов ГАМК_A. Ганалоксон — нейростероидный препарат, аналог метаболита прогестерона аллопрегнанолон, широко исследован в моделях на животных. Нейростероиды, в том числе ганалоксон, могут иметь преимущества по сравнению с другими модуляторами рецептора ГАМК, в частности бензодиазепинами, поскольку к ним, по всей видимости, не развивается толерантность при длительном использовании. Проведены исследования с целью подтверждения концепции эффективности препарата при эпилепсии, посттравматическом стрессовом расстройстве и синдроме Мартина—Белла. В ряде пилотных исследований на стадии апробации ганалоксона определены следующие эффекты: противоэпилептический, цитопротективный, антиоксидантный [33].

Агонисты нейростероидных сайтов рецепторов ГАМК_A. Пропофол (распространенные официальные препараты: диприван, дипрофол) — это анестетик-гипнотик, производный фенола. Механизм действия полностью не определен, известно, что пропофол улучшает ГАМК-ергическую передачу посредством влияния на модуляторные сайты рецепторов ГАМК_A (предположительно, на стероидные сайты). По результатам пилотных исследований высказано предположение, что он влияет и на рецепторы ГАМК_B, кроме этого усиливает тормозное воздействие на ЦНС через рецепторы глицина. Эффекты пропофола: гипнотический, седативный, амнестический, миорелаксирующий, апнейстический, отрицательный хроно- и батмотропный. Используется в анестезиологии и интенсивной терапии [29, 34, 35].

Вещества, влияющие на этаноловые сайты рецепторов ГАМК_A. Спиртные напитки, содержащие этил, — одна из форм этилового спирта, предназначенная для перорального употребления. Врачи анестезиологи-реаниматологи часто оказывают помощь пациентам с острым отравлением напитками, содержащими этиловый спирт, например при хроническом алкоголизме. Механизм действия реализуется путем воздействия данных веществ на этаноловые сайты рецепторов ГАМК_A, в результате усиливается средство и повышается уровень нейромедиатора ГАМК. Эффекты этано-

ла: седативный, мембраностабилизирующий (пример: этиловый спирт 15% и 30% используется в комплексной терапии отека легких как противоотечное средство) [36, 37].

Влияние на рецепторы ГАМК_B

Агонисты рецепторов ГАМК_B. Баклофен (распространенное официальное название баклосан) — лекарственное средство, по химической структуре — фенильный производный ГАМК, отличается от фенибута наличием атома хлора в пара-положении фенильного ядра. Согласно официальной инструкции, миорелаксант центрального действия. Механизм действия состоит в стимуляции пресинаптических рецепторов ГАМК_B и угнетении высвобождения возбуждающих аминокислот: глутамата, аспартата. В дальнейшем, спустя несколько часов после приема препарата, наблюдается угнетение моно- и полисинаптических спинальных рефлексов, что связано с высвобождением аккумулярованного чрезмерного потенциала ГАМК-ергической тормозной системы. Эффекты баклофена: антиспастический, анальгетический, седативный. Широко применяется в неврологии, травматологии, онкологии при лечении болевого синдрома как часть комплексной терапии [5, 11, 36].

Агонисты рецепторов ГАМК_B. Фенибут (фенигама, буфенил) (официальные названия ноофен, бифрен) — бета-фенильный производный ГАМК. Согласно официальной инструкции, относится к ноотропным средствам, влияющим на метаболизм. Механизм действия: прямое воздействие на специфические сайты рецепторов ГАМК_A. Эффекты фенибута: транквилизирующий, антиагрегантный и антиоксидантный. Широко применяется в неврологии для лечения когнитивных нарушений, при поражениях сердца, желудка неврогенного характера, а также в психиатрии для лечения абстинентного синдрома у алкоголиков [20, 23, 38, 39]. К агонистам рецепторов ГАМК_B относится также цитрокард — лекарственное средство, по химической структуре являющееся солью лимонной кислоты, фенильное производное ГАМК. По механизму действия аналогичен фенибуту. Официально заявлено, что препарат относится к классу ноотропов и по оказываемым эффектам должен быть схож с фенибутом, за исключением психостимулирующего действия [20, 38, 39].

Антагонисты рецепторов ГАМК_B. CGP36742 — лабораторное название экспериментального препарата, по химической структуре являющегося производным фосфорной кислоты. Механизм действия: антагонист рецепторов ГАМК_B и ГАМК_C. Используется в экспериментальной медицине. Эффект при изучении на крысах и обезьянах — по типу ноотропного, проявляющийся улучшением памяти и ускорением способностей к обучению. CGP 51176 — экспериментальный препарат, аналогичный CGP 36742, единственное отличие — это неизвестное воздействие данного средства на рецепторы ГАМК_C [40].

Вещества с прямым действием на рецепторы ГАМК_C

Агонист (частичный) рецепторов ГАМК_C. — мусцимол (описание в разделе Влияние на специфические сайты рецепторов ГАМК_A).

Антагонист рецепторов ГАМК_C — габоксадол (описание в разделе Агонисты рецепторов ГАМК_A).

Антагонист рецепторов ГАМК_C — 1,2,5,6-тетрагидропирид-4-метилфосфиновая кислота (TRMPA) (синоним: α-гидразинофосфиновая кислота) — это вещество, аналогичное ГАМК по химической структуре. Механизм действия: селективный антагонист рецепторов ГАМК_C. В экс-

периментах на крысах и курицах данный препарат улучшал память, обучаемость и приводил к более быстрому запоминанию. Кроме того, TRMPA ингибирует апоптоз нейронов гиппокампа, индуцированный аммиаком, и регулирует выброс гормонов в толстом кишечнике [7, 41].

Антагонист рецепторов ГАМК_C — CGP36742 (описание в разделе Антагонисты рецепторов ГАМК_B).

3. Вещества и лекарственные препараты с непрямым (косвенным) действием на ГАМК-ергический процесс торможения в ЦНС

Тетанотоксин (синонимы: тетаноспазмин, TeTx, TeNT) — нейротоксин, который вырабатывается анаэробным возбудителем столбняка *Clostridium tetani*. Смертельная для человека доза тетанотоксина равна 0,2—0,3 мг. Механизм действия: на уровне ЦНС приводит к необратимой блокаде высвобождения тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина путем расщепления белка-синаптобrevина, который отвечает за высвобождение нейромедиаторов из везикул в синаптическую щель. Эффекты: судорожный, кардиолитический, апнейстический вплоть до остановки сердечной деятельности и дыхания. Применяется тетанотоксин только в ветеринарной практике как анестезирующее средство [3, 42].

Глицин (распространенное официальное название препарата глицисед) — препарат, являющийся аналогом второго по значимости тормозного нейромедиатора ЦНС. Механизм действия связан с общностью локализации и транспорта двух тормозных нейромедиаторов ЦНС: глицина и ГАМК. Глицин и ГАМК имеют общий транспортер VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporter), доставляющий эти вещества в везикулы синаптической терминали, что делает возможным образование везикулы, содержащей оба эти нейромедиатора. Накопление и высвобождение данных нейромедиаторов происходит одновременно посредством везикулярного транспорта, и в результате могут возникнуть 3 варианта механизма торможения в ЦНС: 1) происходит активация глициновых и рецепторов ГАМК_A; 2) происходит активация только глициновых рецепторов; 3) происходит активация только рецепторов ГАМК. Эффекты глицина: седативный, снотворный, противоэпилептический, адаптогенный. Применяется препарат глицин в неврологии, психиатрии и терапии [43, 44].

Вальпроаты — это группа препаратов, включающая в свой состав вальпроевую кислоту, в частности натриевую соль вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота — лекарственное средство из группы производных жирных кислот, в основном используемое как противоэпилептический препарат. Вальпроевую кислоту используют также для лечения биполярных расстройств и предотвращения мигрени. Наиболее распространенные официальные названия препаратов данной группы: натрия вальпроат, депакин, конвулекс. Механизм его терапевтического действия до конца не ясен. По основной гипотезе, вальпроевая кислота увеличивает содержание ГАМК в ЦНС за счет ингибирования фермента ГАМК-трансферазы. Дополнительным механизмом повышения ГАМК-ергической активности является непосредственное воздействие вальпроевой кислоты на постсинаптические рецепторы, прежде всего на рецепторы ГАМК_A, которые имитируют либо усиливают воздействие ГАМК. Кроме того, вальпроевая кислота оказывает непосредственное воздействие на потенциалзависимые натриевые каналы и может влиять на активность мембран, изменяя проводимость для ионов калия. Оказывает противосудорожный, центральный миорелаксиру-

ший, седативный и антиаритмический эффекты. Применяются вальпроаты в психиатрии, неврологии и интенсивной терапии [45].

4. Лекарственные препараты комбинированного действия на ГАМК-ергические связи

Пикамилон (натриевая соль никотиноил ГАМК) — это препарат является сочетанием молекулы ГАМК и никотиновой кислоты; согласно официальной инструкции, относится к ноотропным препаратам. Препарат сочетает основные фармакологические свойства своих компонентов и отражает их эффекты. Включение в структуру препарата никотиновой кислоты определяет его эндотелиопротективный эффект и улучшает фармакокинетику ГАМК. Применяется в психиатрии, неврологии и интенсивной терапии. Этот препарат синтезирован в 1970 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте витаминов (Москва) и является первым оригинальным отечественным ноотропом [45].

Гопантеповая кислота (кальциевая соль D-α, γ-диоксидимелбутирил-аминоасляной кислоты, или кальциевая соль D-гопантотеновой кислоты). Распространенный официальный препарат — пантогам. По химической структуре кальция гопантенат можно рассматривать как видоизмененную молекулу пантотеновой кислоты, включающую остаток ГАМК, который заменяет фрагмент аланина. Гопантеповая кислота — ноотропное средство, оказывает нейрометаболическое, нейропротективное и нейротрофическое действие. Основные эффекты препарата: антигипоксический, токсикоустойчивый, противосудорожный, седативный, адаптогенный, аналгезирующий. Применяется в неврологии и интенсивной терапии (в комплексной терапии нейролептического экстрапирамидного синдрома) [46].

Габапентин (синоним: нейронтин) — лекарственное средство, являющееся антиконвульсантом на центральном и периферическом уровне (противоэпилептическим препаратом). По строению сходен с ГАМК, однако механизм его действия не связан с прямым воздействием на рецепторы ГАМК и выяснен не полностью. В терапевтических концентрациях габапентин усиливает образование ГАМК, но не связывается с ГАМК-рецепторами бензодиазепиновыми, NMDA и глициновыми. При повышении синтеза ГАМК в ЦНС и увеличении ее концентрации в цитоплазме нейрона происходит повышение количества плазменного серотонина, при этом одновременно препарат подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, взаимодействуя с высокоспецифичными белковыми мишенями в неокортексе. Противосудорожное и анальгетическое действие препарата основано на устранении глутаматзависимой гибели нейрональных клеток путем ингибирования синтеза глутамата. В ходе метаболизма габапентин не связывается с плазменными протеинами, непосредственно проникает через ГЭБ. В неизмененном виде выводится почками. Препарат широко применяется в неврологии для лечения эпилепсии и нейропатической боли [47, 48].

Гамалате В₆ — это комбинированный препарат, содержащий ГАМК, аминок-β-оксималяную кислоту, витамин В₆, которые являются естественными компонентами тканей головного мозга. Препарат оказывает нейрорегулирующее действие на процессы в головном мозге, вызывает легкий седативный и церебротонический эффекты. Механизм действия препарата достаточно сложный и определяется механизмами действия всех его составляющих. Применяется широко в психиатрии и неврологии [49].

5. Естественный прямой антагонист нейромедиатора ГАМК

Глутаминовая кислота (синоним: 2-аминопентандиовая кислота) — органическое соединение, алифатическая дикарбоновая аминокислота, являющаяся одной из основных возбуждающих аминокислот ЦНС. Механизм действия ГАМК — основной тормозной аминокислоты ЦНС, за счет взаимодействия по следующему принципу: если уменьшается уровень глутаминовой кислоты, то происходит относительное или абсолютное увеличение уровня ГАМК. По своей природе ГАМК и глутаминовая кислота являются антагонистами аналогично глицину и аспарагиновой кислоте. Основные эффекты: нейротрофический, дезинтоксикационный, антигипоксический, гепато- и гастропротективный. Применяется широко в педиатрии, неврологии и в комплексной интенсивной терапии различного вида интоксикаций, в том числе и нейроинтоксикаций [44].

Выводы

В обзоре объединены и систематизированы общедоступные данные литературы ряда исследований о токсических веществах и лекарственных препаратах, влияющих на ГАМК-ергические связи. Предложенная классификация дополнена кратким описанием химической структуры, механизмов действия, оказываемых эффектов, сферы применения. Надеемся, что использование данной классификации в практике даст возможность врачу анестезиологу-реаниматологу в полном объеме представить картину действия и взаимодействия веществ, влияющих на ГАМК-ергический тормозной процесс ЦНС и определить наиболее правильную тактику в индивидуальном подходе к лечению пациентов.

Многообразие существующих и разрабатываемых препаратов, влияющих на ГАМК-ергические связи ЦНС, говорит о том, что эра ГАМК не завершилась, и в дальнейшем мы можем увидеть новые препараты — производные ГАМК.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Л.К. Касимовой и Ю.И. Налапко, которые помогли определить направление поиска темы обзора.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шиллов Г.Н., Бубель О.Н., Шабанов П.Д. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016; 14(3):34-45.

Shilov GN, Bubel' ON, Shabanov PD. A new approach to understanding the structure, function and classification of GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2016;14(3):34-45. (In Russ.).

2. Шурыгин И.А. Оксипутират натрия: недокументированные свойства препарата (о чем молчит Машковский). *Медицина неотложных состояний*. 2008;2:15.
Shurygin IA. Sodium oxybutyrate: undocumented properties of the drug (what Mashkovsky is silent about). *Meditsina neotlozhnyh sostojanij*. 2008; 2:15. (In Russ.).
3. Lalli G, Gschmeissner S, Schiavo G. Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons. *Journal of Cell Science*. 2003;116(22):4639-4350.
4. Haller C, Thai D, Jacob P, Dyer JE. GHB Urine Concentrations after Single-Dose Administration in Humans. *Journal of Analytical Toxicology*. 2006;30(6):360-364.
5. Woodward RM, Polenzani L, Milei R. Characterization of bicuculline/baclofen-insensitive (rho-like) gamma-aminobutyric acid receptors expressed in *Xenopus* oocytes. II. Pharmacology of gamma-aminobutyric ACID_A and gamma-aminobutyric ACID_B receptor agonists and antagonists. *Molecular Pharmacology*. 1993;43(4):609-625.
6. Zvosec DL, Smith SW. Response to Editorial: «Xyrem safety: The debate continues». *Sleep Meditsine*. 2009;11(1):108-109.
7. Matveeva ED, Podrugina TA, Tishkovskaya EV, Tomilova LG, Zefirov NS. Novel Catalytic Three Component Synthesis (Kabachnik-Fields Reaction) of α -Aminophosphonates from Ketones. *Synlett*. 2003;15:2321-2324.
8. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin. *Sleep*. 2007;30(12):1705-1711.
9. Frucht SJ, Houghton WC, Bordelon Y, Greene PE, Louis ED. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology*. 2012;65(12):1967-1969.
10. Karila L, Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug testing and analysis*. 2011;3(9):552-559.
11. Silberstein SD, Robbins MS. Targeting sleep disruption using sodium oxybate in chronic cluster headache prophylaxis. *Neurology*. 2011;77(1):16-17.
12. Wang YG, Swick TJ, Carter LP, Thorpy M., Benowitz NL. Safety Overview of Postmarketing and Clinical Experience of Sodium Oxybate (Xyrem): Abuse, Misuse, Dependence, and Diversion. *Journal of Clinical Sleep Meditsine*. 2009;5(4):365-371.
13. Саульская Н.Б., Виноградова Е.В. Влияние активации и блокады ГАМК_A-рецепторов на активность нитрергической системы прилежащего ядра (*n. accumbens*). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(7):791-801.
Saul'skaja NB, Vinogradova EV. Effect of activation and blockade of GABA receptors on the activity of the nitrenergic system of the nucleus accumbens (*n. accumbens*). *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014; 100(7):791-801. (In Russ.).
14. Шабанов П.Д., Вислобоков П.Д., Шилов Г.Н., Булай П.М., Луговский А.П. Изменение внутриклеточных потенциалов и ионных токов нейронов моллюсков и активности Cl-каналов под влиянием некоторых тормозных аминокислот и новых литийсодержащих соединений на их основе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015;3(3):39-47.
Shabanov PD, Vislobokov PD, Shilov GN, Bulay PM, Lugovskij AP. Izmeneenie vnutrikletocnyh potencialov i ionnyh tokov neironov molluskov i aktivnosti Cl-kanalov pod vlijaniem nekotoryh tormoznyh aminokislot i novyh litijsoderzhashhij soedinenij na ih osnove. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2015;3(3):39-47. (In Russ.).
15. Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABA_A receptors. *Progress in Neurobiology*. 2002;67:113-159.
16. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brunig I. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature*. 1999; 401:796-800.
17. Klein M, Kramer F. Rave drugs: Pharmacological considerations. *AANA Journal*. 2004;72(1):61-67.
18. Gaboxadol. Food and Drug Administration Substance Registration System — Unique Ingredient Identifier. 16.10.2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022006s000_pharmr.pdf
19. McElroy SL, Guerdjikova AI, Winstanley EL, O'Melia AM, Mori N, Keck PE Jr, Hudson JI. Sodium oxybate in the treatment of binge eating disorder: An open-label, prospective study. *The International Journal of Eating Disorders*. 2011;44(3):262-268.
20. Щербакова Т.Н., Озерова П.А. Изучение противоотечного действия действия фенибута и новых производных ГАМК. *Фармация и фармакология*. 2015;3(10):72-74.
Sherbakova TN, Ozerova PA. Study of the decongestant action of phenibut and new GABA derivatives. *Farmatsija i farmakologija*. 2015;3(10):72-74. (In Russ.).
21. Lammers GJ, Bassetti C, Billiard M, Black J, Broughton R, Dauvilliers Y, Ferini Strambi L, Garcia-Borreguero D, Goswami M, Högl B, Iranzo A, Jennum P, Khatami R, Lecendreux M, Mayer G, Mignot E, Montplaisir J, Nevsimalova S, Peraita-Adrados R, Plazzi G, Scammell T, Silber M, Sonka K, Tafti M, Thorpy M. Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. *Sleep Meditsine*. 2009;11(1):105-106.
22. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clinical Toxicology*. 2012;50(6):458-470.
23. Прозорский В.Б. Тормозные аминокислоты (лекции). *Химия и жизнь*. 2006;7:46-49.
Prozorskij VB. Inhibitory amino acids (lectures). *KHimija i zhizn'*. 2006;7:46-49. (In Russ.).
24. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001; Issue 2:CD001011.
25. Ксянки Конг, Атафани Мохамед, Бачанд Бенуа, Боузиде Абдеррахим, и др. *Способы, соединения, композиции и носители для доставки 3-амино-1-пропансульфоновой кислоты*. Патент СН В1 016568; 2012.
Ksjanki Kong, Atfani Mohamed, Bachand Benua, Bouzide Abderrahim i soavt. *Sposoby, soedinenija, kompozicii i nositeli dlja dostavki 3-amino-1-propan'sul'fonovoj kisloty*. Patent CN B1 016568; 2012 (In Russ.).
26. Луннбек Х. *Габаксадол для лечения депрессии*. Патент UA, C2 90656; 2010.
Lunnbek H. *Gabaksadol dlya lecheniya depressii*. Patent UA, C2 90656; 2010. (In Russ.).
27. Wafford KA, Ebert B. Gaboxadol — a new awakening in sleep. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006;6(1):30-36.
28. Бельшев С.Ю., Левит А.Л. Седация в интенсивной терапии. Обзор современного состояния проблемы. *Общая реаниматология*. 2012;8(3):56-62.
Belyshev SYu, Levit AL. Sedation in intensive care. Review of the current state of the problem. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;8(3):56-62. (In Russ.).
29. Maldifassi MC, Baur R, Sigel E. Functional sites involved in modulation of the GABA receptor channel by the intravenous anesthetics propofol, etomidate and pentobarbital. *Neuropharmacology*. 2016;105:207-214.
30. Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 N 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 г., а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Ссылка активна на 25.11.2018. Доступно по: <http://sudact.ru/law/rasporiazhenie-pravitelstva-rf-ot-23102017-n-2323-r/>
Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 23.10.2017 N 2323-r «Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov na 2018 god, a takzhe perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». Accessed November 20, 2018. (In Russ.). Available at: <http://sudact.ru/law/rasporiazhenie-pravitelstva-rf-ot-23102017-n-2323-r/>
31. Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur SC. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; Issue 2:CD001911.
32. Трембач Н.В. Анестезия у пациентов с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;3:19-34.
Trembach NV. Anesthesia in patients with concomitant diseases of the central nervous system: a review of the literature. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2017;3:19-34. (In Russ.).
33. Белоусов Д.Ю. Побочные эффекты противоэpileптических препаратов второго поколения. *Качественная клиническая практика*. 2008;2:79-81.
Belousov DYU. Side effects of second-generation antiepileptic drugs. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. 2008;2:79-81. (In Russ.).
34. Баландин В.В., Горобец Е.С. Безопиоидная анестезия, аналгезия и седация в хирургии опухолей головы и шеи. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(6):39-42.
Balandin VV, Gorobets ES. Bezopioid anesthesia, analgesia and sedation in the surgery of head and neck tumors. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2015; 60(6):39-42. (In Russ.).
35. Конопля А.И., Сумин С.А., Гаврилюк В.П., Авдеева Н.Н., Комиссинская Л.С. Взаимосвязь иммунных и метаболических нарушений при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;61(6):417-422.

- Konoplya AI, Sumin SA, Gavriyuk VP, Avdeeva NN, Komissanskaya LS. Interrelation of immune and metabolic disorders using various methods of multicomponent general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61(6):417-422. (In Russ.).
36. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcoholism — Clinical and Experimental Research*. 2010;34:1-9.
37. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness and alcohol use. *Alcohol Research & Health*. 2001;25(2):101-109.
38. Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренок И.Н. Влияние фенибута и цитрокарда на неконкурентное и конкурентное поведение в условиях спровоцированной агрессии у животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: Международный научно-практический журнал*. 2015;1:56-61.
Bagmetova VV, Krivitskaya AN, Tyurenkov IN. The influence of fenibut and citricarpa on a non-competitive and competitive behavior under conditions of provoked aggression in animals. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny: Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny: Mezhdunarodnyj nauchno- prakticheskij zhurnal*. 2015;1:56-61. (In Russ.).
39. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): A tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Reviews*. 2001;7(4):471-481.
40. Nowak G, Partyka A, Pałucha A, Szewczyk B, Wierońska JM, Dybała M, Metz M, Librowski T, Froestl W, Papp M, Pilc A. Antidepressant-like activity of CGP 36742 and CGP 51176, selective GABA_B receptor antagonists, in rodents. *British Journal of Pharmacology*. 2006;149(5):581-590.
41. Matveeva ED, Podrugina TA, Taranova MA, Borisenko AA, Mironov AV, Rolf Gleiter, Zefirov NS. Photochemical Synthesis of Phosphinolines from Phosphonium-Iodonium Ylides. *The Journal of Organic Chemistry*. 2011; 76(2):566-572.
42. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry CM. Tetanus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2000;69(3):292-301.
43. Амахин Д.В., Веселкин Н.П. Взаимодействие эффектов нейромедиаторов Глицина и ГАМК в центральной нервной системе. *Цитология*. 2012;54(6):469-477.
Amakhin DV, Veselkin NP. Interaction of effects of Glycine and GABA neurotransmitters in the Central nervous system. *Tsitologiya*. 2012;54(6):469-477. (In Russ.).
44. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование—сон. *Физиология человека*. 2011;37(4):124-134.
Koval'zon VM. Central mechanisms of regulation of the sleep wakefulness cycle. *Fiziologija cheloveka*. 2011;37(4):124-134. (In Russ.).
45. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилаона и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 3(108):50-53.
Ershov IN, Luchkina EV, Pokrovskij MV, Pokrovskaja TG. Study of endothelial and cardioprotective effects of lamotrigine, picamilon and valproates in experimental endothelial dysfunction. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*. 2009;3(108):50-53. (In Russ.).
46. Burke D, Henderson DJ. Chirality: a blueprint for the future. *British Journal of Anesthesiology*. 2002;88:563-576.
47. Баялиева А.Ж., Хусаинова И.И., Габитов Н.А., Филиппова Н.Е. Возможность упреждающей аналгезии габапентином при лапароскопических операциях в онкогинекологии. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):909-912.
Bajalievva AZh, Husainova II, Gabitov NA, Filippova NE. The possibility of pre-emptive analgesia by gabapentin in laparoscopic operations in gynecological Oncology. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2016; 97(6):909-912 (In Russ.).
48. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; Issue 1: CD012188.
49. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Евтушенко О.С., Евтушенко И.С., Савченко Е.А., Морозова А.В. Применение комбинированного препарата Гамалате-В6 при функционально-органических заболеваниях нервной системы у детей и взрослых (Обзор литературы и личные наблюдения). *Международный неврологический журнал*. 2015;75:23-30.
Evtushenko SK, Filimonov DA, Evtushenko OS, Evtushenko IS, Savchenko EA, Morozova AV. The use of the combined drug Gamalate-B6 in functional organic diseases of the nervous system in children and adults (literature Review and personal observations). *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*. 2015;75:23-30. (In Russ.).

Поступила 05.07.2018

Received 05.07.2018

Принята к печати 06.10.2018

Accepted 06.10.2018

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ –

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

В статье рассмотрены основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Приведены результаты наблюдательной программы «Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию». Показано, что Тиоцетам оказывает благоприятное влияние в отношении умеренных когнитивных расстройств, астенических расстройств, легких и умеренных эмоциональных нарушений в исследуемой популяции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, астения, когнитивное расстройство, эмоциональные нарушения, пирацетам, тiotриазолин, Тиоцетам.

I.A. SCHUKIN, PhD in medicine, A.V. LEBEDEVA, MD, Prof., M.S. FIDLER
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES: PATHOGENETIC MANAGEMENT

The article considers the key issues of the clinical pattern, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. The results of the observation program “Thiocetam for focal neurological, mild cognitive, asthenic and emotional disorders accompanying chronic organic disease of the central nervous system - discirculatory encephalopathy.” The article demonstrates that Thiocetam has a beneficial effect against mild cognitive impairment, asthenic disorders, light and moderate emotional disorders in the studied population.

Keywords: chronic cerebral ischemia, asthenia, cognitive impairment, emotional disorders, piracetam, thiotriazoline, Thiocetam.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех цереброваскулярных заболеваний ведущее место занимают хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным отдела статистики Департамента здравоохранения, в Москве ежегодно регистрируется в среднем от 35 до 40 тыс. новых инсультов, в то время как пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями зарегистрировано порядка 800 тыс. [1].

До настоящего времени остаются открытыми вопросы диагностики и терминологии хронических цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, существенно различаются, но не противоречат друг другу отечественные и зарубежные подходы к диагностике и лечению данной группы заболеваний. Несмотря на присутствие в МКБ-10 термина «хроническая ишемия головного мозга», найти зарубежные публикации, посвященные данному состоянию, практически не представляется возможным, как правило, все ограничивается рассмотрением проблемы когнитивных расстройств. Синдромологическое многообразие клинической картины хронических цереброваскулярных заболеваний никак не может быть ограничено лишь когнитивными расстройствами того или иного генеза. Поэтому представляется наиболее целесообразным использование диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» как понятия, объединяющего все клинические и

морфологические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом в 1958 г., авторы указывают, что морфологически – это множественное мелкоочаговое поражение вещества головного мозга сосудистого генеза. Клинически дисциркуляторная энцефалопатия – это состояние, проявляющееся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения. Среди состояний, наиболее близких по клинической картине, в МКБ-10 упоминаются «церебральный атеросклероз», «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», «гипертензивная энцефалопатия», «другие уточненные поражения сосудов мозга», в т. ч. «ишемия мозга (хроническая)», «цереброваскулярная болезнь неуточненная».

Патофизиология хронических цереброваскулярных заболеваний, как правило, базируется на двух взаимосвязанных процессах – ухудшении кровоснабжения мозга и прогрессировании нейродегенерации. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга обычно возникают, если приток крови к мозгу снижается ниже порога 45–30 мл/100 г/мин. При постоянном поступлении крови в мозг в пределах 35–20 мл/100 г/мин развивается дисциркуляторная энцефалопатия. Критическим признается регионарный кровоток в мозге в пределах 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабже-

ния мозга), при котором уже оказываются нарушенными функции соответствующих участков мозга. Последующее снижение кровотока приводит к необратимым инфарктным изменениям [2]. В последующем включаются универсальные механизмы гибели нейронов, такие как эксайтотоксичность, апоптоз и оксидантный стресс. Процессы нейродегенерации наиболее изучены на модели болезни Альцгеймера и включают в себя ферментативное расщепление регуляторного белка предшественника амилоида с формированием типичных амилоидных бляшек и внутриклеточное накопление тау-клубков, образующихся при гиперфосфорилировании тау-белков, стабилизирующих структуру микротрубочек [3].

Клинически в развитии дисциркуляторной энцефалопатии выделяют три стадии: на I стадии доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения чаще несистемного характера, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна. На II стадии симптомы сходны с таковыми при I стадии, в то же время нарастает частота нарушений памяти, снижения трудоспособности, усугубляется головокружение, неустойчивость при ходьбе, астенический синдром, появляется невыраженная очаговая неврологическая симптоматика. На III стадии на первый план выступают когнитивные расстройства, зачастую достигая уровня деменции, и очаговая неврологическая симптоматика. С точки зрения синдромологического подхода представляется целесообразным при постановке диагноза хронической цереброваскулярной болезни или хронической ишемии головного мозга выделять тот синдром, который является ведущим у каждого конкретного пациента, что в первую очередь позволит оптимизировать подход к терапии. Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются: когнитивные нарушения, астенический синдром, те или иные разновидности головокружения, что требует проведения особого дифференциального диагноза, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит.

Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются когнитивные нарушения, астенический синдром, головокружение, расстройства сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний в первую очередь должно включать коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, назначение препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови и т. д., с другой стороны, залогом успеха является эффективная коррекция ведущих клинических синдромов – когнитивных расстройств, астении, головокружения,

нарушений сна, эмоциональных нарушений. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению. Кроме этого, не стоит забывать о немедикаментозных подходах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, тренировка когнитивной сферы и т. д.

В настоящее время количество препаратов, обладающих той или иной нейротропной активностью, колоссально, что, естественно, ставит специалиста перед проблемой выбора. При этом разобраться в этом массиве бывает достаточно сложно. У препаратов с высокой доказательной базой, например антагонистов NMDA-рецепторов или антихолинэстеразных препаратов, спектр показаний существенно лимитирован. Еще больше средств, активно используемых в клинической практике, эффективность, а зачастую и безопасность которых недостаточно изучены. Кроме того, назначение комбинаций ноотропных препаратов нередко вызывает ряд вопросов: широко практикуется одновременное использование 3, 4 и более препаратов с похожими показаниями, наряду с базовой терапией, что приводит к очевидной полипрагмазии. Оценить эффективность лечения в этом случае не представляется возможным. Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам, который выпускается в двух формах: Тиоцетам, ампулы 5 мл №10 (25 мг Тиотриазолина + 100 мг Пирацетама в 1 мл); Тиоцетам, таблетки №60 (50 мг Тиотриазолина + 200 мг Пирацетама)

Пирацетам – производное тормозного нейротрансмиттера – гамма-аминомасляной кислоты (GABA). Пирацетам – первый ноотропный препарат, появившийся на рынке в 1971 г. Несмотря на структурное сходство с GABA, пирацетам не обладает эффектами, характерными для данного нейротрансмиттера. В ряде исследований было выявлено, что молекулы пирацетама способны образовывать подвижные связи с головками фосфолипидов мембран [4, 5], приводя к функциональной перестройке мембраны клетки, а также изменению ее проницаемости. В одном из экспериментальных исследований было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран нейронов в условиях церебральной ишемии [6], в другом исследовании выявлена способность пирацетама уменьшать дезорганизацию фосфолипидов мембран, обусловленную влиянием бета-амилоида [7]. В исследовании влияния пирацетама у пациентов с болезнью Альцгеймера также было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран [8]. Кроме того, пирацетам улучшал способность животных к запоминанию, при этом такой эффект наблюдался только у старых крыс [6]. В исследовании Мюллера и коллег было показано, что пирацетам улучшает пластичность мембран тромбоцитов, что оказывает существенное антиагрегантное действие [9]. Помимо влияния на мембраны клеток, пирацетам также оказывает влияние на нейротрансмиссию, в частности на холинерги-

ческую, серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую передачу. При этом данные эффекты реализуются за счет способности пирацетама увеличивать количество постсинаптических рецепторов либо за счет модифицирования их работы [10–13]. Как раз влияние пирацетама на работу холинергических и глутаматергических систем и приводит к улучшению когнитивных функций. В эксперименте показано, что пирацетам изменяет уровни ацетилхолина в нейронах гиппокампа и увеличивает количество м-холинорецепторов в лобной коре старых крыс на 40%, при этом у молодых животных такого влияния не выявлено [14]. Также экспериментальное лечение пирацетамом в течение 14 дней старых лабораторных животных приводило к увеличению количества NMDA-рецепторов на 20% [15]. Кроме вышеописанных, в целом ряде работ выявлено благоприятное влияние пирацетама на нейропротекцию, нейропластичность и выраженное антиэпилептическое действие [16–18]. Особого внимания заслуживают сосудистые эффекты пирацетама, в частности снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов, вазодилатирующее действие и стимуляция синтеза простаглицина [19, 20]. Также выявлено, что даже однократный прием пирацетама в дозе от 3,2 до 9,6 г приводит к выраженному снижению уровня фибриногена плазмы и фактора Виллебранда на 40% [21]. Кроме того, показано, что пирацетам увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральной ишемией [21, 22]. Положительное влияние пирацетама на когнитивные функции доказано в целом ряде метаанализов, включивших около 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [23].

Базируясь на современных представлениях о патогенезе ишемических нарушений (дискоординация в цикле Кребса, активация анаэробного гликолиза, инициирование реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение активности антиоксидантных ферментов), был создан оригинальный препарат Тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,3-триазолин-5 тиаоацетат). Препарат быстро занял достойное место среди метаболических средств с выраженным антиоксидантным действием. Как представитель группы метаболических препаратов, благодаря наличию в химической структуре серы, триазолового кольца и метильной группы, Тиотриазолин имеет широкий спектр фармакологической активности, что является особенно важным для клинической фармакологии. Тиотриазолин проявляет антиоксидантную, противоишемическую, мембраностабилизирующую, антиаритмическую, иммуномоделирующую, противовоспалительную, гепатопротекторную, кардиопротекторную, нейропротекторную активность.

Тиотриазолин вошел в состав комплексного препарата Тиоцетам, который улучшает общее состояние больных с цереброваскулярной болезнью, перенесенным инсультом, положительно влияет на мнестические функции, двигательную активность, церебральную гемодинамику, снижает уровень депрессии, беспокойства, нормализует показатели нуклеинового обмена.

В ходе изучения механизма действия тиотриазолина в период с 1983 по 2005 г. было установлено, что в основе

эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный запас АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбонном участке и влияния на активацию дикарбонного участка), стабилизировать метаболизм клетки [24].

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний включает прежде всего коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, и использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови

В условиях экспериментального моделирования *in vitro* подтвержден ряд важных свойств тиотриазолина: низкая токсичность, высокая цитопротективная активность независимо от типа клеток (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны и др.), модулирующее действие при условиях нормы и развития патологии, что является отображением универсальности механизма действия препарата [25].

В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината. Одновременно он уменьшает гиперпродукцию лактата, снижает явления некомпенсированного ацидоза и его прооксидантного действия. Интенсификация тиотриазолином окислительного углеводного метаболизма приводит к повышению содержимого АТФ на фоне увеличенного запаса АДФ и, что принципиально важно, к снижению уровня АМФ [26].

Тиотриазолин при развитии ишемии, во-первых, содействует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малатаспартатном шунте митохондрий, во-вторых, активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле. Положительно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, тиотриазолин значительно тормозит пути образования активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. Защитное действие тиотриазолина в условиях ишемии реализуется путем активации малатаспартатного «челночного» механизма, который обеспечивает протонами электронно-транспортную цепь. При этом компенсаторное возрастание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (в пируватдегидрогеназной реакции), что при ишемии влияет на синтез свободных жирных кислот. Активация малатаспартатного механизма под влиянием тиотриазолина содействует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза [24, 25].

В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот, увеличивает уровень РНК, активизирует процесс протеинового синтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, которые обеспечивают перестройку метаболизма в ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и образования свободных радикалов.

Таким образом, тиотриазолин в условиях ишемии влияет на окислительную продукцию энергии за счет активации малатаспартатного шунта, обеспечивая протонами транспортную цепь, повышая утилизацию восстановленных пиридиннуклеотидов, тормозя образование АФК в биоэнергетических реакциях, снижая патологический синтез липидов и значительно стимулируя адаптивный синтез протеинов.

Антиоксидантное действие тиотриазолина, по мнению ряда авторов, заключается в том, что препарат активирует антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, содействует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – альфа-токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, триенкетон и малонового диальдегида [27]. В последнее время появились публикации об ингибирующем действии тиотриазолина на процессы окислительной модификации белка. Значительная антиоксидантная активность препарата, которая реализуется на инициальных этапах свободно-радикального окисления и постоянно регистрируется при условиях моделирования разных патологических процессов, выявляет наличие в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина способности захватывать АФК. Исследованиями *in vitro* было установлено, что тиотриазолин снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O_2^-) и пероксинитрит (ОМО). Подобное действие тиотриазолина проявляется благодаря наличию в структуре тиольной группы, которая наделяет молекулу высокими восстановительными свойствами и способностью принимать от АФК электроны, при этом сера в тиольной группе переходит от двух- к четырехвалентному состоянию [28].

Тиотриазолин не только захватывает АФК благодаря сильным восстановительным свойствам тиольной группы, но и тормозит главные пути их образования. Прежде всего, тиотриазолин уменьшает образование АФК в митохондриях за счет утилизации восстановленных форм пиридиннуклеотидов и сохранения окислительной продукции энергии, а также влияет на этот процесс в ксантинооксидазной реакции как за счет нормализации обмена адениловых нуклеотидов, так и за счет торможения окисления ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу под действием АФК. Тиотриазолин ограничивает выработку АФК в митохондриях за счет прямого ингибирующего действия на НАДН-оксидазные системы митохондрий и уменьшает активирующее влияние метаболического ацидоза на АФК-образующие системы. Тиотриазолин, снижая гиперпродукцию супер-оксидрадикала и пероксинитрита, предупреждает окислительную модификацию белковых структур

рецепторов, ионных каналов, ферментов, факторов транскрипции и др. [29].

Более эффективным является действие тиотриазолина относительно необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко окисляются, оказывая тормозящее влияние на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов белковых молекул [25].

Было установлено, что тиотриазолин проявляет антиапоптотическое действие [25]. Свойство тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие как при прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и при условиях активизирующего действия на систему глутатионпероксидаза – глутатионредуктаза, содействует сохранению равновесия пары тиоредоксин окисленный – тиоредоксин восстановленный при условиях избытка АФК. Тиотриазолин уменьшает накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, тормозит MAP-киназный каскад проапоптотической системы и тем самым снижает иницирование апоптоза.

Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикала и пероксинитрита) как за счет прямого взаимодействия, так и за счет торможения путей их образования, тиотриазолин снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (антиоксидантных ферментов, рецепторов, ферментов энергетических реакций), сохраняет тиосульфидное равновесие в системе, способствует увеличению синтеза факторов (антиоксидантных ферментов, факторов транскрипции, белков транспортной системы), которые повышают резистентность клетки к влиянию экстрактивных факторов [30–33].

Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам

С учетом всего вышеизложенного, представляется актуальным исследование возможностей коррекции проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности с помощью препарата Тиоцетам.

Целью настоящей наблюдательной программы было оценить эффективность препарата Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В программе приняли участие 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин) с достоверным диагнозом хронической ишемии головного мозга 1–2-й стадии, ведущим клиническим синдромом у которых был синдром умеренных когнитивных расстройств. Возраст исследуемой популяции составил от 51 до 80 лет ($64,26 \pm 8,27$ года). Основными критериями участия были следующие: мужчины или женщины в возрасте от 50 до 80 лет, достоверный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, наличие умеренного когнитивного расстройства, балл по Монреальской шкале когнитивной дисфункции – от 20 до 26 баллов, наличие астенического состояния на момент включения в исследование, в соответствии с диагностическими критериями, на включении пациент должен быть стабилен по клиническому, неврологическому или гемодинамическому статусу в течение 28 дней. Основными критериями исключения были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе, тяжелая степень инвалидизации (неспособность к самостоятельному передвижению, проблемы в самообслуживании), тяжелая депрессия/тревога, требующая консультации психиатра, повышенная чувствительность к Тиоцетаму или его компонентам, прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию и когнитивную функцию, за исключением используемых для терапии основного заболевания. Период наблюдения за пациентами составил 60 ± 3 дня. Количество визитов – 3, при этом визит селекции и визит 1 проводились в один день. На визите селекции пациента проводилась оценка психического статуса по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA test) для выявления умеренного когнитивного снижения и исключения пациентов с деменцией, оценка степени выраженности депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1, который проводился в один день с визитом селекции, пациент заполнял субъективную шкалу утомляемости (MIF-20), визуальную аналоговую шкалу утомляемости, субъективный опросник неврологических расстройств и европейский опросник качества жизни (EQ5D). Также на визите 1 включенному в программу пациенту назначался Тиоцетам – по 2 таблетки три раза в день – за 30 мин до еды. На визите 2, который проводился через две недели после включения в программу, оценивались жизненно важные функции, а также побочное действие препарата. На визите 3 проводилась заключительная оценка пациента по тем же шкалам, что и на визите 1.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска: 43 пациента имели диагноз артериальной гипертензии, у 27 пациентов была достоверная дислипидемия, большинство получали статины, 7 страдали от сахарного диабета 2-го типа, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 7 пациентов, курило 17 больных, инсульт в анамнезе был у 3 пациентов. Кроме того, у многих больных отмечено сочетание двух и более факторов риска. Средний показатель выраженности когнитивных расстройств по шкале MoCA

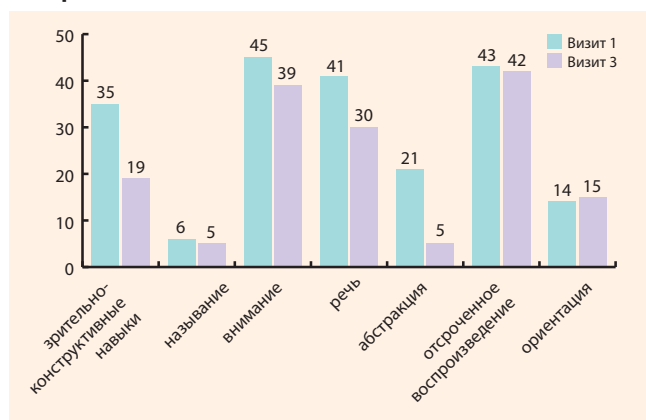
на момент начала лечения составил $22,84 \pm 1,63$ (20–26 баллов). Статистически значимых различий по выраженности когнитивных расстройств между мужчинами и женщинами не было: у мужчин средний балл составил $23,03 \pm 1,52$, у женщин – $22,98 \pm 1,76$ ($p = 0,71$). Степень выраженности эмоциональных расстройств по ГШ на визите 1 составила $15,38 \pm 5,06$ балла (6–30 баллов), при этом средний балл по подшкале депрессии был $7,74 \pm 2,65$ балла (3–14), а по подшкале тревоги – $7,74 \pm 3,31$ балла (2–16). Средний балл по модифицированной шкале астении был $75,64 \pm 9,26$ балла (48–95), что соответствовало выраженной астении. При оценке качества жизни по европейскому опроснику EQ5D на включении в исследование 68,0% пациентов испытывали проблемы с мобильностью, 54,0% имели сложности с самообслуживанием, 94,0% не могли в полной мере справляться с повседневной деятельностью, у 82,0% отмечался болевой синдром или дискомфорт, 86,0% жаловались на тревогу или депрессию, 100,0% не почувствовали улучшения своего состояния за последние 12 мес. и медиана общего уровня здоровья составила 40,0%. Однако следует отметить, что, несмотря на низкие показатели качества жизни в исследуемой популяции, практически все ответы соответствовали умеренным нарушениям показателей по опроснику EQ5D.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутригруппового анализа) и Манна – Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с

Таблица. Динамика показателей по шкале MoCA

Показатель (сфера)	Визит 1 медиана (25, 75 процентили)	Визит 3 медиана (25, 75 процентили)	p
Общий балл	23,00 (21,00, 25,00)	26,00 (24,00, 27,00)	$p < 0,001$
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,0 (3,00, 5,00)	5,0 (4,00, 5,00)	$p < 0,001$
Называние	3,00 (3,00, 3,00)	3,0 (3,00, 3,00)	$p = 0,257$
Внимание	4,00 (3,00, 5,00)	5,00 (4,00, 5,50)	$p = 0,001$
Речь	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 3,00)	$p < 0,000$
Абстракция	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 2,00)	$p < 0,000$
Отсроченное воспроизведение (память)	3,50 (2,75, 4,00)	4,0 (3,00, 4,00)	$p = 0,038$
Ориентация	6,00 (5,00, 6,00)	6,00 (5,00, 6,00)	$p = 0,414$

Рисунок 1. Изменение количества пациентов, имеющих когнитивные нарушения в какой-либо когнитивной сфере на фоне лечения тиоцетамом

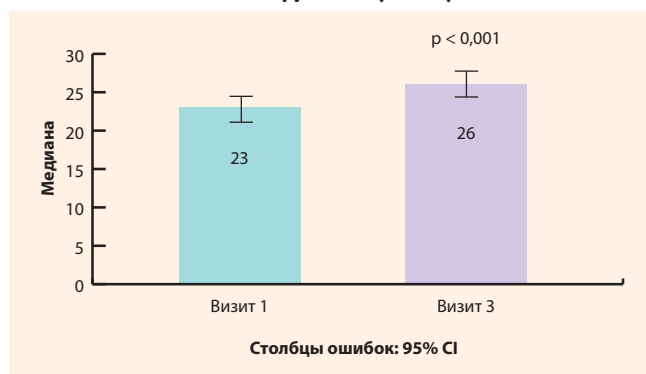


применением таблиц 2×2 . Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25, и 75 перцентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Практически все пациенты жаловались на снижение памяти, что позволило предположить наличие УКР амнестического типа, в пользу этого свидетельствует невысокий балл (медиана 3,5 балла) по разделу «отсроченное воспроизведение» на визите 1. При анализе других когнитивных сфер следует отметить, что по показателям ориентации, гнозиса и абстрактного мышления медиана балла соответствовала норме (табл.), однако при анализе количества пациентов у которых имелись нарушения со стороны той или иной сферы, было выявлено, что 14 пациентов имели нарушения со стороны сферы ориентации, у 21 имелись нарушения абстрактного мышления, а гнозис был

Рисунок 2. Динамика общего балла по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (МОСА)



нарушен у 6 пациентов (рис. 1). На фоне терапии Тиоцетамом выявлено статистически значимое улучшение большинства показателей (данные приведены в виде: медиана (25 и 75 перцентили)). Степень выраженности когнитивных расстройств по шкале МОСА на визите 1 составила – 23 балла (21,00, 25,00), на визите окончания лечения – 26 баллов (24,00, 27,00) $p < 0,001$ (рис. 2). При детальном анализе той или иной когнитивной сферы было выявлено, что наиболее существенное улучшение отмечено со стороны зрительно-конструктивных/исполнительных навыков – на момент включения пациентов в исследование медиана балла по этой части шкалы МОСА составляла 4,0 балла (3,0, 5,00), через два месяца 5,0 балла (4,0, 5,0) соответственно, $p < 0,001$. Также отмечено достоверное улучшение со стороны сфер внимания, речи, отсроченного воспроизведения/памяти, в остальных сферах статистически значимый результат не был достигнут (табл.).

На момент включения в исследование выраженность астении по шкале MFI 20 составляла 73,5 балла (70,0, 84,0), при максимально возможном количестве – 100 баллов, минимально возможном – 20 баллов. Степень астении по визуальной аналоговой шкале составила 80,0 (25% – 70,0, 75% – 80,0), что говорит в пользу объективности оценки данного состояния, кроме того, между ними выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы ($r = 0,335$, $p = 0,017$). На фоне терапии Тиоцетамом через 2 мес. отмечается статистически значимое уменьшение проявлений астении – медиана балла по шкале MFI 20 составила 54,00 (49,0, 61,25) (рис. 3). На визите 3 появляется корреляционная связь средней силы между баллом по шкале астении и баллом по шкале HADS ($r = 0,368$ $p = 0,009$), указывающая на негативное влияние этих показателей друг на друга.

К визиту 3 отмечено достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1 медиана балла составила 16,0 балла, что соответствует клинически выраженной тревоге/депрессии, при этом обращает на себя внимание достаточно широкий диапазон разброса данного показателя от 11,0 до 19,0 балла. К визиту 3 показатель выраженности эмоциональных расстройств по шкале HADS статистически значимо уменьшается ($p < 0,0001$), медиана составляет 10,0 балла, что соответствует субкли-

Рисунок 3. Динамика общего балла по модифицированной шкале астении (MFI)

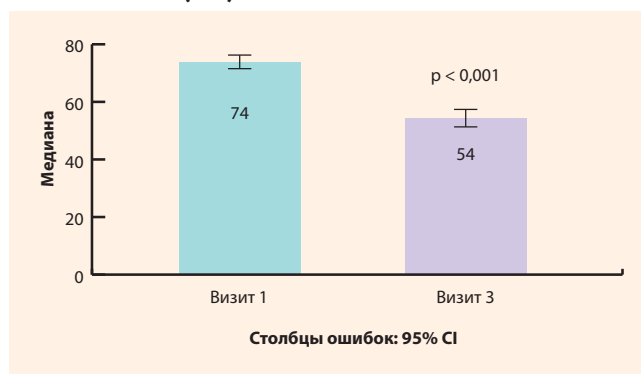


Рисунок 4. Динамика балла по шкале тревоги и депрессии (HADS)

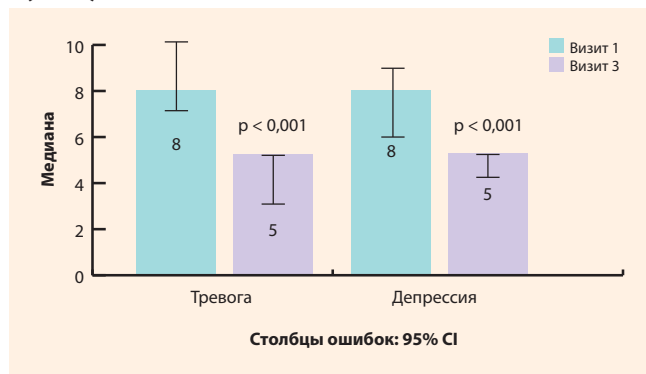
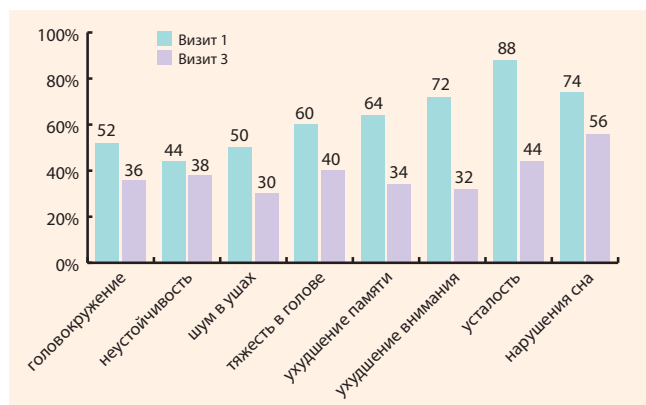


Рисунок 5. Динамика жалоб пациентов



нически выраженной тревоге/депрессии, а разброс от 7,0 балла – 25% до 13,0 балла – 75%. При детальном анализе эмоциональных нарушений выявлено, что на визите 1 в исследуемой популяции выраженность и тревоги и депрессии была приблизительно одинаковая – медиана балла для обоих состояний составила 8,0. К визиту 3 отмечается статистически значимое уменьшение как тревоги, так и депрессии, медиана балла для обоих состояний также составила 5,0 (рис. 4).

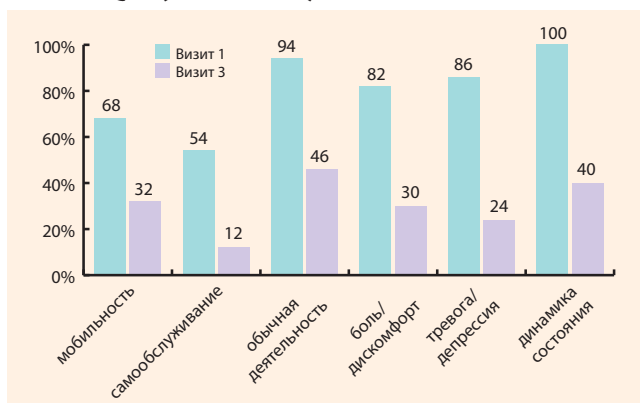
Субъективный опросник неврологических расстройств представляет из себя набор визуально-аналоговых шкал с градацией от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию жалоб, а 10 – максимально выраженным жалобам. Оценивались следующие субъективные клинические проявления: головокружение, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, тяжесть в голове, память, внимание, утомляемость и сон. Данные по динамике субъективных жалоб – процент пациентов, у которых интенсивность тех или иных жалоб по визуально-аналоговым шкалам была от 6 до 10, что соответствовало клинически значимым жалобам, представлены на рисунке 5. На фоне терапии Тиоцетамом отмечается существенное уменьшение количества пациентов с выраженными жалобами. В особенности благоприятное влияние препарата проявляется в отношении шума в ушах – одного из наиболее стойких и трудно курабельных симптомов,

тяжести в голове – жалобы, которую больные с хронической ишемией головного мозга предъявляют очень часто. Также пациенты реже стали жаловаться на выраженные нарушения памяти и внимания, кроме того, значительно уменьшилась усталость. Такие показатели, как головокружение, шаткость при ходьбе и сон, тоже имели тенденцию к регрессу и стабилизации, но статистически не значимо.

На фоне терапии Тиоцетамом отмечено отчетливое улучшение качества жизни пациентов (рис. 6). Достоверно нарастает количество пациентов, у которых увеличивается мобильность, самообслуживание, обычная деятельность, уменьшается выраженность болевого синдрома, тревоги и депрессии. Также общий уровень здоровья, оцениваемый по визуальной аналоговой шкале, входящей в состав европейского опросника качества жизни, статистически значимо нарастает к визиту 3, медиана на визите 1 составляет 40%, на визите 3 – 60% (p < 0,001). Выявленные корреляционные связи указывают на то, что астения негативно влияет на общий уровень здоровья, оцениваемый пациентами самостоятельно на визите 1 (r = -0,49 p = 0,000), на визите 3 эта связь утрачивается, что возможно свидетельствует в пользу благоприятного влияния терапии Тиоцетамом. В то же время появляется обратная корреляционная связь средней интенсивности между баллом по шкале HADS и общим качеством жизни по визуальной аналоговой шкале EQ5D (r = -0,5 p = 0,000), что, скорее всего, указывает на существенное влияние эмоционального состояния, на качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга и УКР.

Таким образом, на фоне терапии Тиоцетамом отмечается достоверное улучшение большинства показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга 1–2-й стадии, ведущими клиническими синдромами которой являлись умеренные когнитивные расстройства, астения и эмоциональные нарушения. На это указывает статистически значимое нарастание баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, модифицированной шкале оценки когнитивных функций, модифицированной шкале астении и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Косвенным указанием на эффективность Тиоцетама могут служить показатели качества жизни, улучшение которых

Рисунок 6. Динамика показателей качества жизни по шкале EQ5D (% пациентов)



также отмечено на фоне проводимой терапии. Похожие результаты были выявлены в исследовании Л.А. Дзяк и А.Г. Сирко (2007), авторы выявили улучшение нейропсихологического статуса и показателей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии [34]. Однако в указанном исследовании применялась внутривенная форма Тиоцетама. Наши данные показывают, что таблетированная форма также обладает эффективным терапевтическим потенциалом в отношении ведущих клинических синдромов, входящих в структуру хронической ишемии головного мозга. Уменьшение астенических проявлений на фоне терапии Тиоцетамом, вероятно, обусловлено входящим в состав препарата пирацетамом. В одной из последних работ Н.А. Антоновой и коллег (2014) оценивалось влияние внутривенной формы Тиоцетама на астенические и эмоциональные расстройства у пациентов, перенесших ишемический каротидный инсульт в позднем восстановительном периоде. Авторы показали, что у больных, получавших Тиоцетам, отмечалось уменьшение уровня общей астении, общего балла по шкале астении, тревожности и депрессии.

Добавление Тиоцетама в дозе 20 мл в 100 мл физиологического раствора один раз в сутки внутривенно капельно курсом 14 дней повышает эффективность лечения пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии в позднем восстановительном периоде [35].

Резюмируя все вышеизложенное, рекомендуем препарат Тиоцетам в комплексной терапии умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга, т. к. данный препарат достаточно эффективен, оказывает положительное влияние как на когнитивную, так и на эмоциональную сферы. Учитывая результаты нашей работы, а также данные предшествующих исследований, очевидно, что наибольшей эффективностью у пациентов с хронической ишемией головного мозга могла бы быть т. н. ступенчатая терапия, где назначению таблетированной формы предшествует внутривенное введение Тиоцетама. Кроме того, Тиоцетам обладает небольшим спектром побочных реакций и хорошо переносится пациентами.



ЛИТЕРАТУРА

- Сборник среднесекторских показателей деятельности медицинских организаций ДЗМ за 2013-2014 гг.
- Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: «ГОЭТАР-Медиа», 2008, 24.
- Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*, 2009, 338.
- Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol*, 1995, 50: 1129–1134.
- Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47–51.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53:135–140.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110–118.
- Eckert GP, Cairns NJ, Müller WE. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1999, 106: 757–761.
- Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32 (1): 2–9.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. *Int Acad Biomed Drug Res*. Basel: Karger 1992, 2: 35–40.
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150–156.
- Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249–251.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217–222.
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74–78.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217–222.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239–249.
- Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 1986, 74(Suppl 109): 113–116
- Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834–838.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110–118.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35–36.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73:195–202.
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35:790–792.
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13:217–224.
- Салеган Й.Д. Экспер. и клин. фармакол. 2002. 2. 35-37.
- Тиотриазолин И.А., Мазур Н.А., Волошин И.С. и др. Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- Беленічев ІФ, Стець ВЕ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 1: 7-11.
- Беленічев ІФ, Кучеренко ЛІ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 12: 24-29.
- Беленічев ІФ, Губський ЮІ, Левицький ЄЛ. *Совр. пробл. Токсикол*, 2002, 3: 24-31.
- Беленічев ІФ, Коваленко СІ, Дунаєв ВВ. *Ліки*, 2002, 1: 25-30.
- Визир А.Д. и соавт. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. Запорожье, 2002. Вип.VIII. 3–11.
- Бибик В.В., Болгов Д.М. Тиотриазолин: фармакологія і фармакотерапія. *Укр. мед. Альманах*, 2000, 4: 226–229.
- Дунаєв В.В. и соавт. Фармако-біохімічні аспекти противоішемічного дії препарату тиотриазолин в умовах експеримента. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*: зб. наук. ст. Запорожье, 2002. Вип. VIII. 73–81.
- Болгов Д.М. Вплив тиотриазоліну на перебігівально радикальних реакцій у структурах мозку щурів з компресійною травмою. *Ліки*, 2001, 5–6: 18–23.
- Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии вследствие атеросклероза сосудов головного мозга. *Международный неврологический журнал*, 5(15), 2007.
- Антонова Н.А., Чижова К.Е., Шоломов И.И., Применение препарата Тиоцетам у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. *Неврологический вестник*, 2014, XLVI, вып. 1: 86–88.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ФИЗИОЛОГИЯ****ФИЗИОЛОГИЯ****ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ
НА ПРОЦЕСС ПОЛ В МЕМБРАНАХ МИТОХОНДРИЙ**

Абдуллаева Гулбохор Толибжановна

*ст. науч. сотр., Институт биофизики и биохимии при НУУз,
Узбекистан, г. Ташкент*

Асраров Музаффар Исламович

*д-р биол. наук, профессор, Институт биофизики и биохимии при НУУз,
Узбекистан, г. Ташкент*

Файзиева Захро Шухрат кизи

*магистрант, Национальный Университет Узбекистана,
Узбекистан, г. Ташкент*

Исамухамедова Дилдора Рахматилева

*магистрант, Национальный Университет Узбекистана,
Узбекистан, г. Ташкент*

Шодмонова Мухлиса Комиловна

*магистрант, Национальный Университет Узбекистана,
Узбекистан, г. Ташкент*

**STUDY OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SOME POLYPHENOLS ON THE PROCESSES
OF LPO IN MITOCHONDRIAL MEMBRANES**

Gulbakhor Abdullayeva

*Senior researcher, Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Muzaffar Asrarov

*professor, DcS, Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Zaxro Fayziyeva

*magistrate, National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Dildora Isamuxamedova

*magistrate, National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Muhlisa Shodmonova

*magistrate, National University of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

В данной статье изучена антиоксидантная активность некоторых полифенольных соединений ПОЛ митохондрий печени крыс. Установлено, что фенольные соединения: рутин, эуфорбин и мегосин оказывают протекторное действие на митохондрии, уменьшая повреждающее действие Fe^{2+} /аскорбат.

ABSTRACT

In this article concentration and structure-activity relationship of antioxidant activity of phenolic compounds, as well as their effect on lipid peroxidation on rat liver mitochondria was investigated. It was established that all phenol compounds: rutin, euphorbin and megosinium inhibit nonfermentative Fe^{2+} /ascorbate-dependent peroxide oxidation of mitochondrial membrane lipids.

Ключевые слова: антиоксиданты, Fe^{2+} /аскорбат, полифенольные соединения, митохондрий, ПОЛ.

Keywords: antioxidant, Fe^{2+} /ascorbate, polyphenolic compounds, mitochondria, lipid peroxidation.

Введение. Многие распространенные болезни и осложнения связаны с дефицитом в организме человека эндогенных антиоксидантных веществ [Harman, 2006; Анисимов, 2008]. Дисбаланс показателей антиоксидантной и прооксидантной систем, приводит к нарушению регуляции клеточного гомеостаза [Хавинсон и соавт., 2003; Дубинина, 2006].

Одним из важнейших компонентов нарушения антиоксидантных систем организма является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно, что антиоксидантные препараты регулируют процессы ПОЛ создавая оптимальные условия для нормального метаболизма и функционирования клеток и тканей.

Известно, что растительного соединения являются основным источником биологического материала при производстве лекарственных препаратов с антиоксидантными свойствами [Стоник В.А., 2004]. В настоящее время проводится интенсивное изучение антиоксидантных свойств некоторых растительного соединения происхождения входящих в группу ОН-содержащих полифенолы [Потапович, 2003]. Основным механизмом воздействия полифенолов являются антиоксидантное, антирадикальное и антигипоксическое.

В этой связи актуален поиск новых с антиоксидантными свойствами из растительного соединения является перспективным.

В данной работе представлены результаты исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной коррекция с помощью некоторых полифенольных соединений (рутин, эуфорбин и галловая кислота).

Материалы и методы. Анализы проводили на митохондрий печени крыс. Митохондрии выделяли из печени крыс массой 150-200 гр. методом дифференциального центрифугирования [Schneider., 2001]. Среда выделения митохондрий содержала 250 мМ сахарозы, 10 мМ трис-хлорида, 1 мМ ЭДТА, pH 7,4.

Индукцию неферментативного Fe^{2+} /аскорбат-зависимого ПОЛ проводилис добавлением 10 мкМ $FeSO_4$ и 600 мкМ аскорбата. Инкубационная среда содержала 125 мМ KCl, 10мМ трис-HCl, pH 7,4. Количество белка митохондрий составляло 0,5мг на 1 мл среды инкубации.

Антиоксидантную активность исследуемых соединений измеряли по ингибированию Fe^{2+} /аскорбат-зависимого набухания митохондрий

печени крыс при длине волны 540 нм на фотометре ЛМФ-69. Выбор такого методического подхода обусловлен тем, что ранее была установлена линейная корреляционная взаимосвязь между интенсификацией процессов ПОЛ, индуцированного системой Fe^{2+} /аскорбиновая кислота и набуханием митохондрий [Takei., 1994]. Пероксидация липидов в системе Fe^{2+} /аскорбат на митохондриальной мембране оценивалась также другими авторами, измерением набухания митохондрий в условиях активации процессов ПОЛ [Almeida., 2006], что свидетельствует о пригодности использования этой модели, как тест-системы для изучения антиоксидантных свойств различных веществ.

Белок определяли по биуретовой реакции [Gornal., 1949].

Структурные формулы фенольных соединений приведены в таблице 1.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью программы "Origin 6.1". Данные оценивали, используя параметрический t-критерий Стьюдента, выражали в виде $M \pm m$. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Исследование роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в регуляции важнейших функций клетки представляет интерес по ряду причин. Индукция ПОЛ в Мх приводит к изменению проницаемости мембран, снижению мембранного потенциала, разобщению ОФ и гидролизу АТФ [Владимиров, 1998]. Влияние ПОЛ на функции Мх реализуется как на уровне прямого влияния продуктов ПОЛ на липидный матрикс мембран, так и различных опосредованных эффектов [Уткина., 2004; Оковитый., 2003]. Антиоксиданты способны нейтрализовать активность свободных радикалов, защищают фосфолипиды мембран клеток от окисления [Потапович, 2003; Уткина., 2005].

Нами было изучено действие фенольных соединений – рутин, эуфорбин, кверцетин на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах митохондрий печени крыс в экспериментах *in vitro*.

В качестве индуктора ПОЛ была использована Fe^{2+} /аскорбат.

В результате проведенных исследований обнаружено, что добавление Fe^{2+} +аскорбата в среду инкубации увеличивало скорость набухания митохондрий

на (t-300 сек) 45.3 ± 1.76 (100%) по сравнению с контролем. Эксперименты показали, что внесение в среду инкубации Fe^{2+} +аскорбата вызывает набухание митохондрий по сравнению с контролем, что указывает на ПОЛ и пермеабиллизацию мембран митохондрий.

Исследование действия рутина на Fe^{2+} /аскорбат индуцированного набухания митохондрий (табл.1)

показало, что препарат в концентрации 1 мкМ ингибировал набухание митохондрий на 91.8 ± 1.73 (8.20%). Значительное ингибирование набухания митохондрий отмечено при концентрациях рутина $2 < 5$ мкМ, соответственно. Эксперименты показали, рутин оказывает концентрационно-зависимое ингибирующее влияние на набухание митохондрий (табл.1.).

Таблица 1.

Анализ антиоксидантной активности рутина при Fe^{2+} /аскорбат-индуцированном набухании митохондрий печени крыс в условиях *in vitro*

Условия эксперимента	Fe^{2+} /аскорбат-индуцированное набухание митохондрий в (%)	Ингибирование Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного набухания митохондрий (%)	(IC ₅₀) (мкМ)
Контроль (Fe^{2+} /аскорбат)	100	-	-
1 мкМ рутин	91.8 ± 1.7	8.20 ± 0.5	3.8 ± 0.1
2 мкМ рутин	71.9 ± 2.1	28.1 ± 1.1	
3 мкМ рутин	51.8 ± 0.7	48.2 ± 2.2	
4 мкМ рутин	30.9 ± 1.1	69.1 ± 3.2	
5 мкМ рутин	7.5 ± 0.4	92.5 ± 4.5	

СИ: KCl - 125 мМ, трис-HCl - 10 мМ, pH 7,4; Концентрации: $FeSO_4$ – 10 мкМ, аскорбата – 600 мкМ; белок митохондрий 0,5 мг/мл., контроль - Fe^{2+} /аскорбат. n = 5.

Добавление рутина в среду инкубации в концентрации 2 мкМ на 71.9 ± 2.14 (28.1%), 3 мкМ на 51.8 ± 0.74 (48.2)%, 4 мкМ на 30.9 ± 1.12 (69.1%) предотвращает эффект Fe^{2+} /аскорбата на ПОЛ. Эксперименты показали, что максимальная эффективность наблюдается при концентрации 5 мкМ рутина и при этом составила IC₅₀ = 3.08 мкМ (табл.1.).

А также, аналогичные результаты были получены при действии эуфорбина на Fe^{2+} /аскорбат-

индуцированное набухание митохондрий. Эуфорбин также эффективно ингибирует Fe^{2+} /аскорбат-индуцированное набухание митохондрий. При исследовании эуфорбина в концентрациях 1 мкМ < 10 мкМ его ингибирующее действие на Fe^{2+} -аскорбат-индуцированное набухание митохондрий оказался концентрационно-зависимым. С IC₅₀, равной $3,7 \pm 0,15$ мкМ, что свидетельствует о наличии у исследуемого полифенола антиоксидантные свойства (рис.1.).

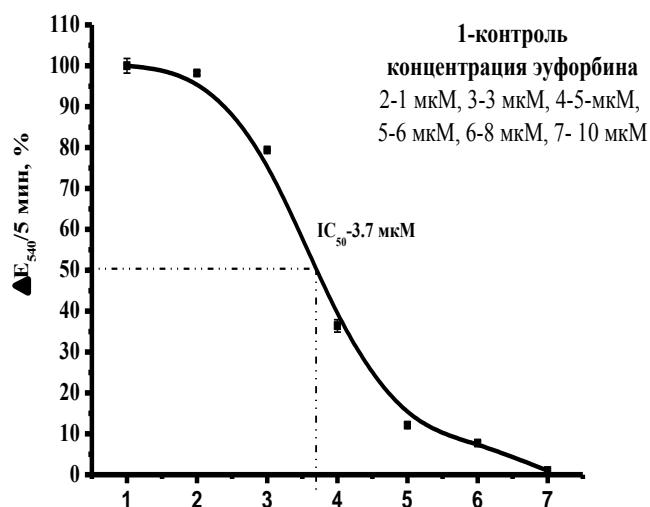


Рисунок 1. Действие эуфорбина на ПОЛ-индуцированное набухание митохондрий печени крыс

СИ: KCl - 125 мМ, трис-HCl - 10 мМ, pH 7,4; Концентрации: $FeSO_4$ – 10 мкМ, аскорбата – 600 мкМ; белок митохондрий 0,5 мг/мл., контроль - Fe^{2+} /аскорбат.

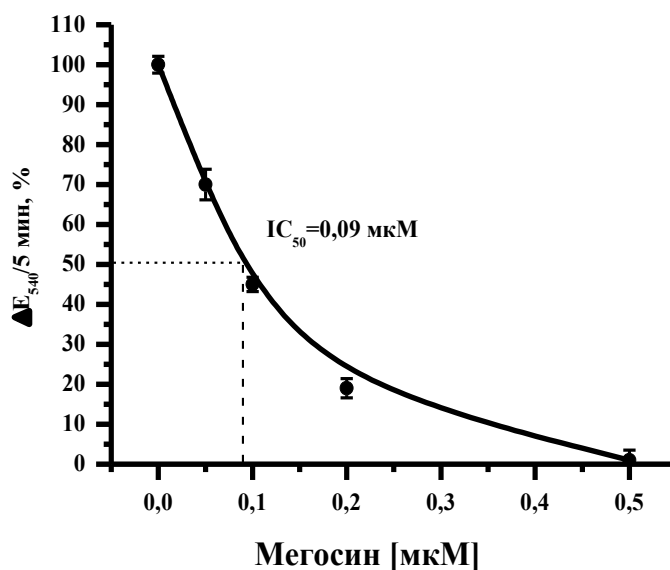


Рисунок 2. Действие мегосина на ПОЛ-индуцированное набухание митохондрий печени крысы

СИ: KCl - 125 мМ, трис-HCl - 10 мМ, pH 7,4; Концентрации: FeSO₄ – 10 мкМ, аскорбата – 600 мкМ; белок митохондрий 0,5 мг/мл., контроль - Fe²⁺/аскорбат.

В дальнейшем мы изучали действие мегосина на систему ПОЛ, индуцированную Fe²⁺-аскорбатом (рис.3.). Мегосин также, предотвращал эффект Fe²⁺-аскорбата на набухание митохондрий печени крысы. При исследовании флавоноида мегосин в концентрациях 0,05-0,5 мкМ его ингибирующее действие на Fe²⁺-аскорбат-индуцированное набухание митохондрий оказался концентрационно-зависимым. Эксперименты показали, что максимальная эффективность

наблюдается при концентрации 0,5 мкМ мегосина, при этом составила IC₅₀ = 0,9 мкМ (рис.2).

Таким образом, нами установлено, что фенольные соединения: рутин, эуфорбин, галловая кислота оказывают протекторное действие на митохондрии, уменьшая повреждающее действие Fe²⁺/аскорбат.

Список литературы:

1. Анисимов, В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н. Анисимов // Успехи физиологических наук. 2008. Т. 39., №4. - С. 40-65.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. // Вестник РАМН. - 1998. - №8. - С.43-51.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические/клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. — СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
4. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Гепатология. ФАРМиндекс. Практик. – 2002. – № 3. – С. 30-39.
5. Потапович А.И., Костюк В.А. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов // Биохим. – 2003. – 68, №5. – С. 632-638.
6. Уткина Е.А. Зависимость антиоксидантной активности флавоноидов от физико-химических характеристик в различных системах: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. – Москва, 2005. – 25 с.
7. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение -СПб.: «Наука». 2003. -223 с.
8. Almeida A.M., Bertoncini C.R. Mitochondrial DNA damage associated with lipid peroxidation of the mitochondrial membrane induced by Fe²⁺-citrate // An. Acad. Bras. Cienc. – 2006. – 78. – P.505-514.
9. Gornal A.G., Bardawill C.J., David M. Determination of serum protein by means of biuret reaction // J. Biol. Chem. – 1949. – 177. – P. 751-766.
10. Harman, D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span / D. Harman // Ann N.Y. Acad. Sci. 2006. - Vol.1067. - P. 1021.
11. Takei M., Hiramatsu M., Mori A. Inhibitory effects of calcium antagonists on mitochondrial swelling induced by lipid peroxidation or amchidonic acid in the rat brain in vitro // Neurochem. Res. – 1994. - 19. – P. 1199-1206.
12. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues: the isolation of cell components by differential centrifugation // Cancer. Res. – 1951. – 11. – P. 1-22.

Новые фитопрепараты с церебропротективным эффектом

Буркова В.Н.¹, Венгеровский А.И.¹, Суслов Н.И.², Кайгородцев А.В.¹, Насанова О.Н.¹,
Яценков А.И.¹, Гришина Е.И.³, Мелик-Гайказян Е.В.¹, Фисанова Л.Л.¹

New plant agents with cerebroprotective effect

Burkova V.N., Vengerovsky A.I., Suslov N.I., Kaigorodtsev A.V., Nasanova O.N.,
Yatsenkov A.I., Grishina Ye.I., Melik-Gaikazyan Ye.V., Fisanova L.L.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

³ Омская государственная медицинская академия, г. Омск

© Буркова В.Н., Венгеровский А.И., Суслов Н.И. и др.

Экстракт лабазника обыкновенного в большей степени, чем экстракт валерианы, улучшает в головном мозге белых крыс кинетические характеристики дыхательной активности митохондрий, увеличивает сопряженность субстратного окисления с фосфорилированием при экспериментальной постгипоксической энцефалопатии. Экстракт крапивы двудомной эффективнее силибинина повышает в головном мозге белых крыс скорость утилизации субстратов цикла Кребса, сопряженность окислительного фосфорилирования при модели ингибирования β -окисления жирных кислот, вызванного 4-пентеновой кислотой. Экстракты лабазника и крапивы оказывают выраженное антиоксидантное действие.

Ключевые слова: экспериментальная постгипоксическая энцефалопатия и ингибирование β -окисления жирных кислот, митохондрии головного мозга, перекисное окисление липидов, экстракты лабазника обыкновенного, крапивы двудомной и валерианы.

The meadowsweet (*Filipendula vulgaris*) extract in a greater degree, than valerian extract improves in albino rat's brain the kinetic characteristics of mitochondrion respiratory activity, increases the association of substrate oxidation with ADP phosphorylation in experimental posthypoxic encephalopathy. The nettle (*Urtica dioica*) extract increases in albino rat's brain the rate of cycle Krebs substrate utilization and oxidative phosphorylation coupling in experimental inhibition of fatty acids β -oxidation caused with 4-pentenoic acid. The meadowsweet and nettle extracts possess the expressed antioxidant effect.

Key words: experimental posthypoxic encephalopathy and inhibition of fatty acids β -oxidation, brain mitochondrion, lipoperoxidation, meadowsweet and nettle extracts.

УДК 615.322:615.21.038

Введение

Кафедра фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ, г. Томск) является известным центром по изучению лекарственных растений Сибири. Исследования в этом направлении ведутся со времени открытия в 1888 г. Императорского Томского университета. Интенсивнее они развернулись после 1917 г. и особенно в годы Великой Отечественной войны, когда наша страна испытывала острую потребность в лекарственном сырье. В 1947 г. фармаколог Н.В. Вершинин, ботаник В.В. Ревердатто и терапевт Д.Д. Яблоков были удостоены Государственной (Сталинской)

премии II степени «за разработку методов извлечения новых лечебных препаратов из лекарственных растений Сибири и внедрение их в практику здравоохранения». В 1950—2000 гг. лечебное действие сибирских растений изучали профессора Е.М. Думенова, А.С. Саратиков, Л.А. Усов, доценты Т.Ф. Марина, Л.П. Алексеева, Л.И. Желнович, В.П. Агаркова [1]. В настоящее время сотрудники кафедры исследуют фармакологические свойства гепатопротекторов, психотропных, антиэстрогенных, сахароснижающих средств растительного происхождения. Фитопрепараты эффективны для профилактических целей и лечения нетяжелых хронических заболеваний. Зачастую они вызывают большее доверие

у пациентов, что является важным фактором, определяющим успех терапии.

В данной статье приведены результаты выполненных в последние годы на кафедре фармакологии СибГМУ исследований влияния на биоэнергетику головного мозга нового противотревожного средства — экстракта лабазника обыкновенного и антиоксидантного средства — экстракта крапивы двудомной.

Материал и методы

Сухие экстракты получали из надземной части лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris*, сем. *Rosaceae*) и крапивы двудомной (*Urtica dioica* L., сем. *Urticaceae*). Растения заготавливали в экологически чистом районе Томской области. Измельченное воздушно-сухое сырье настаивали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин при температуре 80 °С. Соотношение сырья и дистиллированной воды составляло 1 : 15. Экстракцию проводили трехкратно, после чего объединяли полученные порции и удаляли экстрагент при температуре не выше 60 °С. В надземной части лабазника суммарное количество флавоноидов составляло $(1,71 \pm 0,12)\%$. Надземная часть крапивы содержала $(78,0 \pm 6,0)$ мг% каротиноидов в пересчете на β -каротин и $(0,0128 \pm 0,002)$ мкмоль/г хлорофилла в пересчете на хлорофилл *a*.

Эксперименты проводили на 80 аутбредных белых крысах-самцах массой 200—220 г, выращенных в конвенциональных условиях в клинике лабораторных животных НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Энерготропные эффекты экстракта лабазника изучали при экспериментальной энцефалопатии, вызванной у крыс гипоксией головного мозга, влияние экстракта крапивы исследовали при энцефалопатии, развивающейся при интоксикации ингибитором β -окисления жирных кислот — 4-пентеноевой кислотой. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств [5].

Постгипоксическую энцефалопатию моделировали помещением крыс в гермокамеру объемом 3 л до появления первого агонального вдоха, после чего животных извлекали и обеспечивали им свободное дыхание [7]. Начиная с 14-х сут после гипоксической травмы крысам в течение 5 сут вводили в желудок в водных растворах экстракт лабазника обыкновенного в эффективной

терапевтической дозе 50 мг/кг массы тела, определенной по противотревожной активности в эксперименте с «конфликтной ситуацией», или препарат сравнения — экстракт корня и корневища валерианы («Дальхимфарм», Россия) в той же дозе.

Для ингибирования β -окисления жирных кислот животные в течение 7 сут получали ежедневные внутрибрюшинные инъекции 4-пентеноевой кислоты (ISN, США) в дозе 20 мг/кг массы тела [13]. С 8-х сут эксперимента на протяжении 14 сут крысам вводили в желудок экстракт крапивы двудомной в дозе 100 мг/кг массы тела в водном растворе или силибинин («Madaus», Германия) в дозе 200 мг/кг массы тела в виде суспензии на 1%-й крахмальной слизи. В этих дозах фитопрепараты оказывают максимальное антиоксидантное действие [2].

Контрольные животные получали растворители препаратов в эквивалентных количествах.

Крыс декапитировали под эфирным наркозом через 12 ч после последнего введения экстрактов или силибина.

Функциональное состояние митохондрий гомогената головного мозга исследовали полярографическим методом (полярограф «Эксперт-001», Россия) по скорости потребления кислорода в различных метаболических состояниях по Б. Чансу. Рассчитывали скорости потребления кислорода до (V_{4n}), во время (V_3) и после (V_{4o}) цикла фосфорилирования добавленного аденозиндифосфата (АДФ) (50 мкмоль) при окислении эндогенных субстратов, ФАД-зависимого субстрата сукцината (1 ммоль) и НАД-зависимых субстратов малата и глутамата (по 3 ммоль). Вклад ФАД-зависимого дыхания при окислении митохондриями НАД-зависимых субстратов оценивали по изменению скоростей фосфорилирования после добавления ингибитора сукцинатдегидрогеназы (СДГ) малоната (2 ммоль). Для оценки энергетического статуса митохондрий вычисляли коэффициент сопряженности окислительного фосфорилирования (АДФ/О) и время фосфорилирования добавленного АДФ [4]. Интенсивность липопероксидации оценивали по скорости образования малонового диальдегида (МДА) в присутствии инициатора окисления аскорбата, содержанию диеновых конъюгатов и оснований Шиффа [8].

Статистическую обработку результатов проводили методом парных сравнений с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ($p \leq 0,05$) [6]. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное значение, m — ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Таблица 1

Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на митохондриальное дыхание и перекисное окисление липидов в гомогенате головного мозга при постгипоксической энцефалопатии ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные	Постгипоксическая энцефалопатия	Постгипоксическая энцефалопатия +	
			экстракт лабазника	экстракт валерианы
Окисление эндогенных субстратов				
V_{4n}	5,2 ± 0,6	10,2 ± 0,1 ¹	10,1 ± 0,3 ¹	9,5 ± 0,2 ^{1,3}
V_3	14,7 ± 0,9	16,8 ± 2,0	20,1 ± 1,0 ^{1,2}	19,6 ± 0,7 ¹
V_{4o}	4,6 ± 0,2	8,1 ± 0,4 ¹	8,7 ± 0,4 ¹	10,0 ± 0,5 ^{1,3}
АДФ/О	2,8 ± 0,2	2,3 ± 0,2 ¹	2,4 ± 0,1 ¹	2,5 ± 0,1
T_p	40,5 ± 2,3	41,3 ± 2,1	34,5 ± 2,0 ^{1,2}	38,3 ± 1,7
Окисление сукцината				
V_{4n}	12,6 ± 0,6	17,4 ± 1,1 ¹	18,6 ± 1,0 ¹	15,5 ± 0,5 ^{1,3}
V_3	26,4 ± 1,3	32,3 ± 1,7 ¹	37,1 ± 0,6 ^{1,2}	33,5 ± 1,2 ^{1,3}
V_{4o}	11,0 ± 0,8	14,2 ± 0,8 ¹	18,9 ± 1,9 ¹	15,3 ± 0,7 ^{1,3}
АДФ/О	1,5 ± 0,2	2,2 ± 0,1 ¹	2,2 ± 0,1 ¹	2,0 ± 0,2 ¹
T_p	39,1 ± 5,2	23,5 ± 3,3 ¹	20,4 ± 2,1 ¹	28,0 ± 1,4 ^{1,3}
Окисление малата и глутамата				
V_{4n}	8,6 ± 0,1	11,1 ± 0,7 ¹	8,4 ± 1,6 ²	12,1 ± 0,6 ^{1,3}
V_3	23,4 ± 1,1	24,8 ± 0,9	26,8 ± 1,2 ¹	24,1 ± 2,0
V_{4o}	9,2 ± 0,4	14,5 ± 1,3 ¹	12,5 ± 0,6 ¹	13,4 ± 1,1 ¹
АДФ/О	2,9 ± 0,2	2,4 ± 0,1 ¹	2,7 ± 0,1 ²	2,5 ± 0,1 ¹
T_p	27,6 ± 1,0	31,5 ± 1,8 ¹	25,9 ± 2,2 ²	31,1 ± 1,7 ^{1,3}
Окисление малата и глутамата в присутствии малоната				
V_{4n}	10,2 ± 0,3	14,2 ± 0,1 ¹	11,4 ± 1,2 ²	12,1 ± 0,6 ^{1,2}
V_3	20,7 ± 0,2	18,3 ± 0,1 ¹	23,8 ± 0,3 ²	20,1 ± 1,3 ¹⁻³
V_{4o}	14,6 ± 1,3	15,4 ± 0,5	16,7 ± 0,3 ¹	11,4 ± 1,1 ¹⁻³
АДФ/О	2,7 ± 0,1	2,2 ± 0,2 ¹	2,9 ± 0,1 ²	2,4 ± 0,1 ^{1,3}
T_p	33,2 ± 1,2	43,7 ± 1,5 ¹	30,4 ± 2,1 ²	38,9 ± 2,4 ^{1,3}
Перекисное окисление липидов				
МДА, нмоль/мг белка · мин:				
спонтанный	0,19 ± 0,02	0,39 ± 0,01 ¹	0,25 ± 0,02 ^{1,2}	0,30 ± 0,04 ^{1,2}
аскорбат-зависимый	0,45 ± 0,03	0,96 ± 0,02 ¹	0,58 ± 0,02 ^{1,2}	0,66 ± 0,05 ¹⁻³
Диеновые конъюгаты, ед. опт. пл./мг липидов	0,26 ± 0,03	0,63 ± 0,04 ¹	0,42 ± 0,04 ^{1,2}	0,51 ± 0,02 ¹⁻³
Основания Шиффа, ед. опт. пл./мг липидов	1,04 ± 0,06	2,60 ± 0,10 ¹	1,72 ± 0,06 ^{1,2}	1,94 ± 0,09 ¹⁻³

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с показателями ¹ — у интактных животных; ² — при постгипоксической энцефалопатии; ³ — при введении экстракта лабазника. Приведены средние данные 10 измерений; размерности единиц в табл. 1 и 2: скорости дыхания (V_{4n} , V_3 , V_{4o}) — нанограмм-атом O_2 /мин/мг белка митохондрий, время фосфорилирования добавленного АДФ (T_p) — с/мг белка митохондрий.

Повреждение головного мозга при гипоксии обусловлено истощением энергетических ресурсов, нарушением ионного гомеостаза, эксайтотоксическим действием возбуждающих нейромедиаторов и гиперпродукцией активных форм кислорода [7, 10]. В экспериментах энцефалопатия, вызванная гипоксической травмой, сопровождалась существенными изменениями энергопродукции в головном мозге (табл. 1).

При окислении эндогенных субстратов скорости окислительного фосфорилирования V_{4n} и V_{4o} возрастали вдвое, скорость V_3 повышалась на 14% по сравнению со скоростями у интактных животных. Коэффициент АДФ/О снижался на 18%. При субстратной нагрузке сукцинатом активное фосфорилирование V_3 ускорялось на 22%, сопряженность окисления с синтезом аденозинтрифосфата (АТФ) возрастала в 1,5 раза, время фосфорилирования уменьшалось на 40%. НАД-зависимое дыхание характеризовалось ростом скоростей V_{4n} и V_{4o} в 1,2 и 1,6 раза соответственно и тенденцией к увеличению V_3 . Коэффициент АДФ/О снижался на 17%. Малонат замедлял активное фосфорилирование на 26% по сравнению с интенсивностью этого процесса в тесте без ингибирования СДГ. В присутствии малоната время фосфорилирования добавленного АДФ увеличивалось на 32% по сравнению со временем фосфорилирования в контроле.

При модели постгипоксической энцефалопатии значительно усиливалось перекисное окисление липидов головного мозга (табл. 1). Спонтанное и аскорбат-зависимое образование МДА ускорялось в 2,1 раза. Количество диеновых конъюгатов и оснований Шиффа повышалось в 2,4—2,5 раза.

Таким образом, нарушения биоэнергетики при постгипоксической энцефалопатии характеризуются монополизацией дыхательной цепи митохондрий головного мозга сукцинатом — субстратом кинетически более выгодного для энергопродукции пути окисления. Это доказывается ускорением окислительного фосфорилирования при утилизации сукцината и одновременным увеличением его вклада в дыхание при НАД-оксидазном окислении. Состояние митохондриальной энергопродукции после гипоксической травмы можно охарактеризовать как переход в резистентную фазу функционирования [3].

Экспериментальная терапия постгипоксической энцефалопатии экстрактами лабазника обыкновенного и валерианы улучшала дыхательную функцию митохондрий головного мозга (табл. 1). Скорость дыхания V_3 при окислении эндогенных субстратов повышалась на 20% при введении экстракта лабазника и на 17% при введении экстракта валерианы по сравнению со скоростью, измеренной у крыс, перенесших гипоксию головного мозга и оставленных без лечения. В этом эксперименте прослеживалась тенденция к росту коэффициента АДФ/О в обеих группах животных, получавших фитопрепараты. Время окислительного фосфорилирования значительно уменьшалось на 16,5% только при лечении экстрактом лабазника.

В митохондриях головного мозга крыс, получавших экстракт лабазника, ФАД-зависимое дыхание сопровождалось ускорением активного фосфорилирования (V_3) на 15% по сравнению со скоростью при постгипоксической энцефалопатии. Введение экстракта валерианы не увеличивало данного показателя. Коэффициенты АДФ/О оставались такими же, как у животных с гипоксией, не защищенных фитопрепаратами. Окисление малата и глутамата не сопровождалось значимым изменением скорости фосфорилирования. Коэффициент АДФ/О возрастал на 13%, время фосфорилирования уменьшалось на 18% только при введении экстракта лабазника. Фосфорилирование в тесте с утилизацией НАД-зависимых субстратов на фоне ингибирования СДГ малонатом замедлялось на 17% при введении экстракта лабазника и на 11% под влиянием экстракта валерианы по отношению к данным показателям, определенным в суспензии митохондрий без добавления ингибитора. Лечение экстрактом лабазника сопровождалось ростом коэффициента АДФ/О и замедлением фосфорилирования АДФ в НАД-оксидазном пути окисления по сравнению с данными показателями при модели энцефалопатии. Терапия экстрактом валерианы лишь незначительно повышала коэффициент АДФ/О и уменьшала время фосфорилирования добавленной АДФ.

Экспериментальная фитотерапия ослабляла липопероксидацию, активированную в головном мозге при постгипоксической энцефалопатии (табл. 1). Экстракт лабазника снижал интенсивность спонтанной и аскорбатзависимой продукции МДА на 36 и 40%, содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа — на 33 и 34% соответственно. Антиоксидантный эффект экстракта валерианы был выражен слабее.

Такие результаты свидетельствуют о том, что введение экстракта лабазника обыкновенного и в меньшей степени экстракта валерианы вызывает регресс нарушений биоэнергетики головного мозга при модели постгипоксической энцефалопатии. Эти анксиолитики растительного происхождения активируют кинетику энергопродукции в головном мозге, повышают сопряженность окислительного фосфорилирования и скорости активного ФАД- и НАД-зависимого дыхания. При экспериментальной фитотерапии снижается вклад быстрого окисления сукцината в НАД-зависимое дыхание, что препятствует переходу системы энергопродукции в состояние истощения. Митохондрии головного мозга крыс, подвергнутых гипоксии, продолжают функционировать в фазе резистентности. Это позволяет удовлетворять энергетические запросы нейронов.

При ингибировании β -окисления жирных кислот в кровь поступают нейротоксические продукты — длинноцепочечные и дикарбоновые жирные кислоты, аммиак, фенолы, билирубин, вызывающие тяжелую энцефалопатию [12]. После завершения инъекций 4-пентеновой кислоты (острый период экспериментальной энцефалопатии) в митохондриях головного мозга крыс при окислении эндогенных субстратов, экзогенного сукцината и НАД-зависимых субстратов малата и глутамата в 1,3—1,7 раза снижались скорости дыхания во всех метаболических состояниях, увеличивалось время и уменьшалась сопряженность фосфорилирования добавленной АДФ. Ингибирование окисления сукцината было более выражено, чем торможение окисления смеси малата и глутамата (снижение V_3 на 35,4 и 16,0% соответственно), что обусловлено существенным вкладом СДГ по сравнению с ролью НАД-зависимых дегидрогеназ в энергообеспечение головного мозга и высокой чувствительностью СДГ к уровню энергизации митохондрий. Действительно, при утилизации эндогенных и НАД-зависимых субстратов утрачивался энергетический контроль дыхания с ростом скорости дыхания митохондрий после цикла фосфорилирования добавленной АДФ ($V_{40} > V_{4н}$) и значительным разобщением окислительного фосфорилирования (снижение коэффициента АДФ/О). Сукцинат в качестве субстрата частично восстанавливал энергетический контроль дыхания ($V_{40} = V_{4н}$) и нормализовал сопряженность окислительного фосфорилирования (табл. 2).

Таблица 2

Влияние экстракта крапивы двудомной и силибинина на митохондриальное дыхание и перекисное окисление липидов в гомогенате головного мозга на фоне экспериментального нарушения β -окисления жирных кислот, вызванного 4-пентеновой кислотой ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные	4-пентеновая кислота в течение 7 сут	4-пентеновая кислота спустя 14 сут	Экстракт крапивы + 4-пентеновая кислота	Силибинин + 4-пентеновая кислота
Окисление эндогенных субстратов					
V_{4n}	9,5 ± 0,4	5,7 ± 0,5 ¹	3,1 ± 0,3 ^{1,2}	6,8 ± 0,5 ¹⁻³	7,3 ± 0,3 ¹⁻³
V_3	13,2 ± 0,6	10,4 ± 0,6 ¹	7,9 ± 0,6 ^{1,2}	11,6 ± 0,5 ^{1,3}	12,6 ± 0,4 ^{2,3}
V_{4o}	9,6 ± 0,3	7,9 ± 0,7 ¹	3,5 ± 0,8 ^{1,2}	8,4 ± 0,6 ³	8,7 ± 0,4 ³
АДФ/О	1,7 ± 0,2	0,90 ± 0,04 ¹	0,9 ± 0,1 ¹	1,5 ± 0,1 ^{2,3}	1,6 ± 0,2 ^{2,3}
T_p	36,2 ± 1,1	69,3 ± 2,3 ¹	83,8 ± 3,1 ^{1,2}	39,3 ± 2,0 ^{2,3}	33,5 ± 1,7 ²⁻⁴
Окисление сукцината					
V_{4n}	9,5 ± 0,4	7,2 ± 0,4 ¹	4,1 ± 0,3 ^{1,2}	6,9 ± 0,3 ^{1,3}	8,3 ± 0,5 ^{3,4}
V_3	22,9 ± 0,9	14,3 ± 0,6 ¹	8,0 ± 0,4 ^{1,2}	16,9 ± 0,5 ¹⁻³	18,4 ± 0,5 ¹⁻³
V_{4o}	9,1 ± 0,3	6,4 ± 0,5 ¹	3,8 ± 0,4 ^{1,2}	7,7 ± 0,3 ^{1,3}	9,2 ± 0,4 ²⁻⁴
АДФ/О	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,35 ± 0,03 ¹	2,1 ± 0,1 ^{2,3}	2,1 ± 0,1 ^{2,3}
T_p	24,8 ± 1,2	48,9 ± 1,9 ¹	48,6 ± 2,2 ¹	25,4 ± 1,5 ^{2,3}	27,9 ± 2,1 ^{2,3}
Окисление малата и глутамата					
V_{4n}	8,4 ± 0,4	6,7 ± 0,4 ¹	4,1 ± 0,2 ^{1,2}	8,4 ± 0,3 ^{2,3}	8,6 ± 0,3 ^{2,3}
V_3	21,3 ± 1,2	17,9 ± 0,9 ¹	7,6 ± 0,5 ^{1,2}	15,6 ± 0,6 ^{1,3}	20,9 ± 0,8 ²⁻⁴
V_{4o}	7,5 ± 0,3	5,0 ± 0,5 ¹	4,1 ± 0,3 ^{1,2}	7,1 ± 0,3 ^{2,3}	7,5 ± 0,3 ^{2,3}
АДФ/О	2,70 ± 0,07	1,23 ± 0,04 ¹	0,9 ± 0,1 ^{1,2}	1,69 ± 0,02 ¹⁻³	1,8 ± 0,1 ¹⁻³
T_p	23,9 ± 1,8	39,3 ± 2,3 ¹	44,5 ± 2,5 ¹	34,1 ± 1,7 ¹⁻³	28,2 ± 1,7 ²⁻⁴
Окисление малата и глутамата в присутствии малоната					
V_{4n}	7,3 ± 0,5	5,7 ± 0,4 ¹	4,0 ± 0,2 ^{1,2}	7,1 ± 0,4 ^{2,3}	8,1 ± 0,3 ^{2,3}
V_3	17,7 ± 0,7	13,4 ± 1,0 ¹	7,0 ± 0,6 ^{1,2}	16,4 ± 0,4 ^{2,3}	17,5 ± 0,6 ^{2,3}
V_{4o}	7,4 ± 0,4	5,3 ± 0,3 ¹	3,5 ± 0,1 ^{1,2}	6,9 ± 0,5 ^{2,3}	7,2 ± 0,5 ^{2,3}
АДФ/О	2,0 ± 0,1	1,42 ± 0,04 ¹	1,27 ± 0,05 ^{1,2}	1,8 ± 0,1 ^{2,3}	1,9 ± 0,1 ^{2,3}
T_p	21,7 ± 1,8	24,2 ± 1,5	42,0 ± 2,4 ^{1,2}	25,1 ± 2,0 ³	24,6 ± 1,6 ³
Перекисное окисление липидов					
МДА, нмоль/мг белка · мин:					
спонтанный	0,25 ± 0,03	0,58 ± 0,01 ¹	0,98 ± 0,05 ^{1,2}	0,48 ± 0,01 ¹⁻³	0,44 ± 0,02 ¹⁻³
аскорбатзависимый	0,13 ± 0,01	0,28 ± 0,02 ¹	0,36 ± 0,04 ^{1,2}	0,21 ± 0,05 ¹⁻³	0,18 ± 0,02 ¹⁻³
Диеновые конъюгаты, ед. опт. пл./мг липидов	0,24 ± 0,03	0,51 ± 0,07 ¹	1,15 ± 0,09 ^{1,2}	0,55 ± 0,07 ¹⁻³	0,50 ± 0,06 ¹⁻³
Основания Шиффа, ед. опт. пл./мг липидов	1,85 ± 0,10	2,38 ± 0,12 ¹	2,85 ± 0,10 ^{1,2}	2,19 ± 0,09 ¹⁻³	2,05 ± 0,07 ¹⁻³

Примечание. $p < 0,05$: по сравнению с показателями ¹ — у интактных животных, ² — при введении 4-пентеновой кислоты в течение 7 сут, ³ — при введении 4-пентеновой кислоты спустя 14 сут после окончания инъекций, ⁴ — по отношению к экстракту крапивы. Приведены средние данные 10 определений.

Добавление в среду инкубации митохондрий головного мозга ингибитора СДГ малоната продемонстрировало при патологии β -окисления жирных кислот сохранение резерва сукцинатоксидазной активности, торможение сукцинатзависимой энергопродукции и неспособность системы переноса электронов дыхательной цепи выдерживать интенсивную нагрузку: на фоне значительного угнетения дыхания и фосфорилирования сопряженность окислительного фосфорилирования снижалась в присутствии малоната в 1,4 раза,

тогда как при утилизации НАД-зависимых субстратов и образующегося в цикле Кребса эндогенного сукцината (окисление без малоната в среде инкубации) она становилась в 2,2 раза меньше, чем в норме. При дефекте β -окисления жирных кислот образование в головном мозге спонтанного и аскорбатзависимого МДА ускориалось в 2,2—2,3 раза, содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа возрастало в 2,1 и 1,3 раза соответственно по сравнению с показателями липопероксидации у интактных животных (табл. 2).

При экспериментальной энцефалопатии, вызванной ингибированием β -окисления жирных кислот, в митохондриях головного мозга нарушается функционирование наиболее активного пути утилизации субстратов, связанного с образованием и окислением эндогенного сукцината [3], разобщается окислительное фосфорилирование, развивается деэнергизация, истощаются субстратные запасы, активируется перекисное окисление липидов. Судя по реакции на субстрат, функциональные изменения в митохондриях головного мозга носят обратимый характер и могут быть компенсированы после восстановления их энергетического потенциала.

К 14-м сут после окончания инъекций 4-пентеновой кислоты (отдаленный период ингибирования β -окисления жирных кислот) субъективное состояние животных ухудшалось, а метаболические расстройства в головном мозге прогрессировали. Дыхательная активность митохондрий при окислении флавин- и НАД-зависимых субстратов дополнительно снижалась в 1,3—2,4 раза, усиливалось разобщение окислительного фосфорилирования с уменьшением коэффициента АДФ/О и замедлением фосфорилирования добавленной АДФ. Продукция МДА ускорялась в 1,3—1,7 раза, количество диеновых конъюгатов и оснований Шиффа становилось выше в 2,3 и 1,2 раза соответственно, чем после окончания инъекций 4-пентеновой кислоты (табл. 2). Такие изменения характерны для первично поврежденных митохондрий и митохондрий новой генерации (как известно, обновление митохондрий происходит в течение недели). Митохондрии функционируют в условиях интенсивной продукции свободных радикалов и накопления свободных жирных кислот, разобщающих окислительное фосфорилирование [11]

Терапия экспериментальной энцефалопатии экстрактом крапивы и силибинином, проведенная в течение 14 дней, улучшала метаболические процессы в головном мозге. В митохондриях по сравнению с показателями в отдаленный период ингибирования β -окисления жирных кислот дыхательная активность повышалась в 1,5—2,7 раза во всех метаболических состояниях, фосфорилирование АДФ ускорялось в 1,4—2,5 раза, сопряженность окислительного фосфорилирования возрастала при окислении эндогенных, НАД-зависимых субстратов и сукцината. Коэффициент АДФ/О нормализовался в эксперименте с окислением эндогенных субстратов и добавленного сукцината, что

свидетельствует о сохранности под действием экстракта крапивы и силибина в мембраны митохондрий. Фитопрепараты (в наибольшей степени экстракт крапивы) не только сдерживали дальнейшее ухудшение биоэнергетики головного мозга в отдаленный период патологии β -окисления жирных кислот, но и вызывали регресс этих нарушений (табл. 2).

В головном мозге животных, получавших экстракт крапивы или силибинин, при окислении НАД-зависимых субстратов малата и глутамата в присутствии ингибитора малоната скорости дыхания, интенсивность фосфорилирования добавленной АДФ и сопряженность окислительного фосфорилирования не отличались от нормы, что указывает на отсутствие повреждения легко окисляемых тиоловых ферментов (дегидрогеназ, аминотрансфераз, аденозинтрифосфатаз). Образование аскорбатзависимого и спонтанного МДА, диеновых конъюгатов уменьшалось в 1,7—2,3 раза, оснований Шиффа — в 1,3—1,4 раза (табл. 2).

Таким образом, экстракт крапивы двудомной и силибинин ослабляют нарушения биоэнергетики головного мозга, вызванные экспериментальным дефектом β -окисления жирных кислот. Эти фитопрепараты восстанавливают энергетический потенциал митохондрий, скорости утилизации субстратов цикла Кребса, сопряженность окислительного фосфорилирования, нормализуют активность быстрого пути окисления сукцината. Оба фитопрепарата являются активными антиоксидантами — скэвенджерами свободных радикалов. Они также потенцируют эффекты эндогенных антиоксидантных систем (глутатион, витамин Е) [9].

Результаты проведенных экспериментальных исследований доказывают, что экстракты лабазника обыкновенного и крапивы двудомной нормализуют биоэнергетику головного мозга при моделях энцефалопатии. Терапевтическое влияние этих фитопрепаратов на функции митохондрий и синтез макроэргических фосфатов вносит вклад в их церебропротективное действие.

Выводы

1. Экстракт лабазника обыкновенного эффективнее экстракта валерианы оказывает антиоксидантный эффект и восстанавливает регуляцию энергетического обмена в головном мозге при модели постгипоксической энцефалопатии.

2. Экстракт крапивы двудомной в большей степени, чем силибинин, тормозит липопероксидацию и улучшает функции митохондрий головного мозга при экспериментальном ингибировании β-окисления жирных кислот, вызванном 4-пентеновой кислотой.

Литература

1. Венгеровский А.И. Первая кафедра фармакологии Сибири // Эксперим. и клинич. фармакология. 2008. Т. 71, № 2. С. 60—64.
2. Венгеровский А.И., Хазанов В.А., Шутов Д.В. Влияние гепатопротекторов, содержащих полифенолы, на биоэнергетику при экспериментальной токсической патологии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2008. Прил. 2. С. 59—62.
3. Кондрашова М.Н. Взаимодействие метаболической и гормональной регуляции (биоэнергетические аспекты) // Регуляторы энергетического обмена. Материалы симпозиума. М.; Томск: Изд-во Том. ун-та. 2001. С. 16—26.
4. Митохондрии в патологии / под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г. Каминского, Е.Г. Маевского. Пушино: Наука, 2001. 325 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств / под ред. Р.У. Хабриева М.: Медицина, 2005. 832 с.
6. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.
7. Busl K., Greer D. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms // NeuroRehab. 2010. V. 26, № 1. P. 5—13.
8. Catala A. An overview of lipid peroxidation // Intern. J. Biochem. Cell Biol. 2006. V. 38, № 9. P. 1482—1495.
9. Chrubasic J.E., Roufogalis B.D., Wagner H., Chrubasic S.A comprehensive review in the nettle effect and efficacy profiles. Part I. Herba urtica // Phytomedicine. 2007. V. 14, № 6. P. 423—435.
10. Greer D. M. Mechanisms of injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: implications to therapy // Semin. Neurol. 2006. V. 26, № 4. P. 373—379.
11. Rao K., Norenberg M. Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia // Metab. Brain Dis. 2001. V. 16, № 1. P. 67—78.
12. Rinaldo P., Matern D. Disorders of fatty acid transport and mitochondrial oxidation: challenges and dilemmas of metabolic evaluation // Genet. Med. 2000. V.2, № 4. P. 338—344.
13. Sakaida N., Senzaki H., Shikata N., Morii S. Microvesicular fatty liver in rats with resembling Reye's syndrome induced by 4-pentenoic acid // Acta Pathol. Jpn. 1990. V. 40, № 9. P. 635—642.

Поступила в редакцию 02.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

В.Н. Буркова — д-р хим. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

А.И. Венгеровский — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Н.И. Суслов — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

А.В. Кайгородцев — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

О.Н. Насанова — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

А.И. Яценков — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Е.И. Гришина — канд. биол. наук, доцент кафедры фармации Омской государственной медицинской академии (г. Омск).

Е.В. Мелик-Гайказян — канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

А.А. Фисанова — канд. биол. наук, ст. преподаватель кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Венгеровский Александр Исаакович, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.322:616.8

doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-103-114

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ИЗУЧЕНИЕ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ
ЭКСТРАКТА *SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI*
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
У КРЫС ПРИ ВЫРАБОТКЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ**

*Валерия Валерьевна Уранова¹, Наталья Аркадьевна Ломтева²,
Ольга Владимировна Близняк¹, Марина Владимировна Мажитова¹,
Елена Игоревна Кондратенко²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, Астрахань, Россия

Аннотация: Экспериментальное исследование посвящено изучению ноотропного действия экстракта Шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis Georgi*) в норме и при моделировании тревожно-депрессивных расстройств путем создания «социального» стресса у крыс при выработке условного рефлекса пассивного избегания. **Материалы и методы.** Проведено исследование экстракта, полученного мацерацией подземной части (корневища с корнями) растения *Scutellaria baicalensis Georgi*. Экспериментальная работа предполагала изучение поведенческих особенностей лабораторных животных (нелинейных крыс) в количестве 159 самцов в возрасте 7–9 месяцев, разделенных на группы в соответствии с этапами исследования. Изучение ноотропной активности в норме составляло основу первого этапа и предусматривало работу с животными, разделенными на 4 группы: получающими 1) воду для инъекций (интактные); 2) экстракт шлемника байкальского; 3) лекарственный препарат «Тетраметилтетраазобициклооктандион»; 4) лекарственный препарат «Пирацетам+Циннаризин». Создание условий, предусматривающих парный сенсорный контакт особей, способствующих развитию межсамцовых конфронтаций, достигалось моделированием «социального» стресса в группах, идентичных нормальному состоянию на втором этапе экспериментальной работы. Использование стандартной установки условного рефлекса пассивного избегания позволило осуществить анализ когнитивных функций животных. **Результаты исследования и их обсуждение.** Доказан ноотропный эффект экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi*. Показано снижение последствий стресса в виде ухудшения запоминания и воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания при введении извлечения лабораторным животным. Описано удлинение латентного периода захождения в темную камеру теста условного рефлекса пассивного избегания, увеличение суммарного времени пребывания в освещенном отсеке и уменьшение процента животных, посетивших темный «аверсивный» отсек, при воздействии экстракта. **Заключение.** Установлено сохранение памятного следа у лабораторных животных после введения им экстракта, изготовленного на основе *Scutellaria baicalensis Georgi*. Присутствие комплекса различных групп биологически активных веществ в составе шлемника байкальского определяет данный растительный объект как источник для получения новых препаратов, рекомендуемых к применению в качестве ноотропных лекарственных средств, снижающих реакции, развивающиеся при «социальном» стрессе.

Ключевые слова: ноотропы, нейпропротективный эффект, экстракт *Scutellaria baicalensis Georgi*, когнитивные функции, тревожно-депрессивные расстройства, «социальный» стресс, условный рефлекс пассивного избегания

Для цитирования: Уранова В. В., Ломтева Н. А., Близняк О. В., Мажитова М. В., Кондратенко Е. И. Изучение ноотропного действия экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* при моделировании тревожно-депрессивных расстройств у крыс при выработке условного рефлекса пассивного избегания // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 3. С. 103–114. doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-103-114.

Original article

STUDY OF THE NOOTROPIC EFFECT OF THE EXTRACT OF SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI IN MODELING ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN RATS DURING THE DEVELOPMENT OF A CONDITIONED REFLEX OF PASSIVE AVOIDANCE

Valeriya V. Uranova¹, Natal'ya A. Lomteva², Ol'ga V. Bliznyak¹, Marina V. Mazhitova¹, Elena I. Kondratenko²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, Russia

Abstract. Experimental study is devoted to the study of the nootropic effect of the extract *Scutellaria baicalensis Georgi* in normal conditions and in modelling anxiety-depressive disorders by creating "social" stress in rats during the development of a conditioned passive avoidance reflex. **Materials and methods.** The study was made of the extract obtained by maceration of the underground part (rhizomes with roots) of the plant *Scutellaria baicalensis Georgi*. The experimental work involved the study of the behavioural characteristics of laboratory animals (non-linear rats) in the amount of 159 males aged 7-9 months, divided into groups in accordance with the stages of the study. The study of nootropic activity in the norm formed the basis of the first stage and included work with animals divided into 4 groups: receiving water for injection (intact); *Scutellaria baicalensis Georgi* extract, medicinal product «Tetramethyltetraazocycloocyandione»; medicinal product «Piracetam+Cinnarizine». The creation of conditions providing for paired sensory contact of individuals, contributing to the development of inter-male confrontations, was achieved by modelling "social" stress in groups identical to the normal state at the second stage of experimental work. The use of the standard setting of the passive avoidance conditioned reflex made it possible to analyse the cognitive functions of the animals. **Results.** The nootropic effect of *Scutellaria baicalensis Georgi* extract has been proven. The decrease in the consequences of stress in the form of a deterioration in memorization and reproduction of a conditioned reflex of passive avoidance was shown when it was administered to laboratory animals. Extension of the latent period of entry into the dark chamber of the passive avoidance conditioned reflex test, an increase in the total time spent in the illuminated compartment, and a decrease in the percentage of animals that visited the dark "aversive" compartment under the influence of the extract were described. **Conclusion.** The preservation of a memory trace in laboratory animals after the introduction of an extract made on the basis of *Scutellaria baicalensis Georgi* has been established. The presence of a complex of various groups of biologically active substances in the composition of the *Scutellaria baicalensis Georgi* determines this plant object as a source of obtaining new drugs recommended for use as nootropic drugs that reduce the reactions that develop during "social" stress.

Keywords: nootropics, neuroprotective effect, *Scutellaria baicalensis Georgi* extract, cognitive functions, anxiety-depressive disorders, "social" stress, passive avoidance conditioned reflex.

For citation: Uranova V. V., Lomteva N. A., Bliznyak O. V., Mazhitova M. V., Kondratenko E. I. Study of the nootropic effect of the extract of *Scutellaria baicalensis Georgi* in modeling anxiety and depressive disorders in rats during the development of a conditioned reflex of passive avoidance. *Astrakhan Medical Journal*. 2023; 18 (3): 103–114. doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-103-114. (In Russ.).

Введение. Ноотропы представляют собой нейрометаболические стимуляторы, фармакологический эффект которых реализуется за счет восстановления когнитивных функций головного мозга, вследствие чего осуществляется направленное взаимодействие организма с поступающей информацией в следующей последовательности: восприятие → обработка → анализ → запоминание → хранение → интерпритация [1]. В медицинской практике данная группа лекарственных препаратов (ЛП) применяется как в монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами (ЛС), поскольку обладает выраженным нейпропротективным эффектом, направленным на повышение устойчивости головного мозга к нейротоксическим взаимодействиям и нейродегенеративным процессам. Ноотропные препараты имеют широкий спектр применения, но чаще всего их рекомендуют к назначению при нарушениях кровообращения головного мозга с последующей гипоксией, синдроме дефицита внимания, черепно-мозговых травмах, неврозах и состояниях, вызванных тревожно-депрессивными и иными расстройствами [2].

Современная фармацевтическая промышленность предлагает широкий спектр синтетических ноотропных препаратов, но ученые всего мира изучают различные растения для поиска природных альтернатив синтетическим препаратам. Одним из приоритетных растений для изучения является *Scutellaria baicalensis Georgi*, культивируемое на территории Астраханской области и входящее в семейство *Lamiaceae* [3].

В настоящее время продолжается изучение механизмов действия ноотропов на организм, так как данных об их биохимических основах недостаточно. Одной из основных функций ноотропных препаратов является активация гиппокампа и коры больших полушарий [4]. Изучены и описаны несколько механизмов действия препаратов данной группы, которые наблюдаются в центральной нервной системе (ЦНС) на клеточном уровне. Доказано улучшение процесса нейротрансдачи в центральные синапсы под действием ноотропов, путем облегчения распространения потенциалов в межполушарной зоне через мозолистое тело; активация функции нейронов и нейрореглиии. Нейрометаболические стимуляторы ускоряют синтез аденозинтрифосфорной кислоты и ее производных, увеличивают интенсивность процесса гликолиза [5]. Назначение ноотропов при нарушениях кровообращения в головном мозге с последующим развитием гипоксии, структуру которых составляет γ -аминомасляная кислота (ГАМК), обосновано ее способностью оказывать влияние на биохимический процесс превращения метаболитов цикла трикарбоновых кислот – α -кетоглутаровой и янтарной кислот, что составляет основу ГАМК-шунта. Известно, что превращение α -кетоглутаровой кислоты в янтарную кислоту при участии глутаматдегидрогеназы с последующим ее восстановительным аминированием, в ходе которого образуется глутаминовая кислота, а затем ГАМК, как продукт декарбоксилирования, вступающая в реакцию трансаминирования, продуктом которой является янтарный полуальдегид, окисляющийся дегидрогеназой до сукцината, представляют основные этапы альтернативного цикла Кребса варианта катаболического процесса. Определено, что образовавшийся янтарный полуацетальдегид может далее вступать в окислительно-восстановительные процессы и проявлять как окислительные, так и восстановительные свойства. Янтарный полуацетальдегид, окисляясь до янтарной кислоты или восстанавливаясь в γ -оксимаслянную кислоту (ГОМК), образует систему «ГОМК – янтарный полуацетальдегид», состоящую из продуктов окислительно-восстановительных реакций, которая является дополнительным источником никотинамида аденина динуклеотида (НАД⁺) в случаях недостатка кислорода. Показана способность НАД⁺ участвовать в процессе окисления молочной кислоты в соль пировиноградной кислоты, что приводит к снижению токсического воздействия лактата и накоплению избыточного количества аммиака [6].

Известно, что вещества, усиливающие когнитивные функции мозга, улучшают обмен веществ нейромедиаторов, инициируя биосинтез, выделение и кругооборот ГАМК, дофамина, ацетилхолина и норадреналина. Важным является ускорение образования рецепторов нейромедиаторов, провоцирующих деполяризацию пресинаптической мембраны нейронов и блокирующих калиевые каналы, и, как следствие, повышению выделения нейротрансмиттеров. Показано сбалансированное воздействие ноотропов на процессы глутаматергической синаптической передачи. Доказано, что глутаминовая кислота не только является одним из важных синаптических медиаторов, но и обладает эксайтотоксическим свойством в большой концентрации. Изучен процесс активации рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты и отмечено увеличение глутаматергической передачи при ее ослаблении в присутствии ноотропных препаратов [7].

Известно, что нейрометаболические стимуляторы инициируют циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ) – зависимый фактор транскрипции белка CREB, повышающий экспрессию генов, кодирующих экспрессию энкефалинов, нейротрофических факторов, соматостатина и этих белков, вследствие чего происходит предотвращение апоптоза нейронов. Доказано участие CREB белка в формировании долговременной памяти и нейропластичности. Установлено, что вещества, проявляющие ноотропный эффект, инициируя каскад генов нейронов, оказывают влияние на синтез белка, ДНК, РНК и информационных нейропептидов, способствуя повышению нейрогенеза. Показана способность ноотропов воздействовать на рост продукции нейротрофических факторов и увеличивать регенерацию нейронов в гиппокампе и коре больших полушарий [1, 2].

Показано улучшение мозгового кровотока и микроциркуляции в зонах ишемии мозга, и, как результат, повышение текучести и притока крови к мозгу вследствие расширения мозговых сосудов при воздействии нейрометаболических стимуляторов. Ноотропы обладают антиагрегационным действием, препятствуя агрегации тромбоцитов и увеличивают эластичность эритроцитов. Изучено влияние некоторых ноотропов на элиминацию свободных радикалов кислорода, что влияет на улучшение фиксации следов памяти [3, 4]. Однако установлено, что метаболическая активность ноотропных веществ, реализуемая при их проникании через гематоэнцефалический барьер, достигается только при длительном периоде применения [5, 7].

Актуальность изучения ноотропной активности при моделировании тревожно-депрессивных расстройств обоснована тем, что стресс различной этиологии влияет на терапевтическое действие ЛС при лечении различных функциональных систем, в том числе и ЦНС [8, 9]. Основным методом изучения ноотропной активности различных ЛВ на доклиническом этапе является исследование поведенческих реакций, которые проводят на лабораторных животных в норме и при моделировании стрессовых ситуаций [10, 11, 12]. Наиболее распространённым видом расстройств на сегодняшний день является стресс, имеющий социальную и информационную природу [13–16].

Многие работы направлены на поиск, изучение и создание ЛП растительного происхождения с ноотропным эффектом [17]. Эти эффекты обусловлены широким спектром их физиологического и фармацевтического действия, которое проявляется благодаря разнообразному составу биологически активных веществ (БАВ), при отсутствии выраженного побочного эффекта [18].

Согласно Государственной Фармакопее XIV, в России в качестве официального лекарственного растительного сырья применяют различные морфологические части лимонника, валерианы, мяты перечной, пустырника, мелисы, пиона и других растений [19]. Анализ литературных данных свидетельствует о перспективности применения растений семейства *Lamiaceae* в терапии улучшения работы мозга и кровообращения, что доказано в ходе доклинических и клинических исследований [20–27]. Основным недостатком, осложняющим терапевтическую стратегию лечения, является необходимость систематического применения лекарственных препаратов на их основе вследствие возникновения фармакологического эффекта только при накоплении веществ в организме [23–27]. Уникальный фитохимический состав Шлемника байкальского, включающий в себя смоляные соединения, биогенные элементы, полифенольные вещества, делает его перспективным объектом изучения при поиске веществ, проявляющих ноотропную активность [28, 29]. Установлено, что БАВ, содержащиеся в растении, проявляют тонизирующее, седативное, антиоксидантное, иммунотропное, антибактериальное и нейропротекторное действие [30]. Показано применение *Scutellaria baicalensis Georgi* в народной медицине для нормализации работы сердца и гипертонии. Отмечается широкий ареал произрастания растения на территории нашей страны. Анализ литературных данных свидетельствует о наибольшем содержании БАВ в подземной части *Scutellaria baicalensis Georgi*, в связи с чем она используется для приготовления настоев, отваров и экстрактов [31]. Экстракт, полученный из корней шлемника байкальского, рассматривали в качестве объекта для изучения ноотропного действия при исследовании процессов обучения и памяти испытуемых животных (белых крыс) в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [32–35].

Цель: изучить ноотропное действие экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* в норме и при моделировании тревожно-депрессивных расстройств у крыс при выработке условного рефлекса пассивного избегания.

Материалы и методы исследования. Для изготовления экстракта использовали подземную часть (корневища с корнями) растения *Scutellaria baicalensis Georgi*. Культивирование и заготовка сырья проведены на территории Астраханской области с последующим сбором (в начале сентября 2021 г.) после созревания семян и сушкой воздушным способом подземной части. Требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) 1.1.0011.15 руководствовались при хранении растительного сырья шлемника байкальского. Экстракт подземной части изготавливали методом мацерации в соответствии с ОФС «Экстракты», измельчая сырье до размера частиц не более 3 мм при просеивании на сите с диаметром отверстий 2–4 мм [19]. Спирт этиловый 70 % в соотношении 1 : 20 использован в качестве экстрагента. Удаление растворителя проводили выпариванием с применением ротационного испарителя под вакуумом при температуре, не превышающей 60° С. Изучение ноотропной активности экстракта осуществляли на лабораторных животных – нелинейных крысах (159 самцов) средней массой 299,8 г. Эксперимент предполагал стандартные условия вивария, свободный доступ к воде и пище. Животные были разделены в соответствии с целями исследования, которое проводилось в два этапа. Первый этап заключался в изучении ноотропной активности экстракта шлемника байкальского в норме (четыре группы животных), а второй – при моделировании «социального» стресса. Данный вид тревожно-депрессивного расстройства сформирован на развитии межсамцовых конфронтаций в условиях парного сенсорного контакта. Далее были определены сформированные типы поведения животных: агрессор и жертва, после чего животные были поделены на четыре группы [36].

Животные в норме и при стрессе получали воду для инъекций, экстракт и ЛП внутривенно один раз в сутки на протяжении 14 дней. Воду для инъекций («Гротекс» ООО, Россия) получали животные контрольных групп (норма и стресс). Экстракт *Scutellaria baicalensis Georgi* вводили в дозировке 100 мг/кг/сут в норме и при моделировании «социального» стресса. ЛП «Тетраметилтетраазобициклооктандион» («Татхимфармпрепараты» АО, Россия) и «Пирацетам+Циннаризин» («Балканфарма Дупница АД», Болгария) получали животные на двух этапах эксперимента (норма и стресс) в дозировках 25 и 45 мг/кг/сут,

соответственно. Определение зависимости ожидаемого эффекта от дозы позволило установить суточную концентрацию экстракта – 100 мг/кг/сут, при которой фармакологический эффект выражен в наименьшей степени. Все проводимые манипуляции с животными выполняли согласно Межгосударственному стандарту «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ 33044-2014). Изучение поведения проводили в зимний период во второй половине дня на половозрелых животных в возрасте 7–9 месяцев. Выбор времени был основан на физиологических особенностях экспериментальных особей ведущих ночной образ жизни и связан с переносимостью высоких и низких температур. Стандартную установку УРПИ использовали для анализа когнитивных функций белых нелинейных крыс [37]. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета «Statistica 10» по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждения. Согласно полученным данным, на этапе обучения латентный период захода в темную камеру у животных контрольной группы, пребывающих как в норме, так и при моделировании стресса, был самым минимальным, при этом данные значения в контроле статистически значимо отличались от всех экспериментальных групп ($p < 0,001$). В свою очередь, на этапе обучения время до захода животных в темную камеру, практически не различалось между группами крыс в норме и при моделировании стресса во всех изучаемых группах (табл. 1).

Таблица 1. Влияние экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* на латентные периоды захода животных в темный отсек камеры в тесте УРПИ

Table 1. Influence of *Scutellaria baicalensis Georgi* extract on the values of latent periods of animals entering the dark compartment of the chamber in the passive avoidance conditioned reflex test

Этапы теста	Этап анализа	Группы			
		Контрольная	Экстракт <i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	ЛП «Тетраметил тетраазобидцикло октандион»	ЛП «Пирацетам+ Циннаризин»
Этап выработки	Норма	7,4 ± 0,82	14,4 ± 1,46 ***	13,8 ± 1,55 ***	14,1 ± 1,14 ***
	Стресс	7,2 ± 0,77	12,4 ± 1,29 **	12,8 ± 1,43 **	13,2 ± 1,17 ***
После 24 ч	Норма	127,8 ± 9,03 ΔΔΔ	175,4 ± 4,76 *	162,3 ± 12,89 *	163,9 ± 13,01 *
	Стресс	99,6 ± 8,02 °ΔΔΔ	157,7 ± 7,26 *** °ΔΔΔ	130,2 ± 9,06 * °ΔΔΔ	132,9 ± 7,94** ° ΔΔΔ
На 5 сут	Норма	103,2 ± 6,09 ■	171,5 ± 5,21 *** ● #	142,3 ± 12,51**	152,6 ± 7,73 **
	Стресс	56,5 ± 6,02 ○○○ ■■■	155,8 ± 5,64 *** ●● ### °	110,5 ± 9,26 *** °	129,3 ± 8,38 *** °
На 7 сут	Норма	86,7 ± 5,05 ■■■	165,4 ± 10,07 *** ● #	132,4 ± 12,55 **	135,9 ± 10,05***
	Стресс	38,3 ± 4,21 ○○○ ■■■	138,4 ± 8,07 *** ●● ### °	83,5 ± 7,15 *** °○	110,5 ± 7,06 *** ° ■

Примечание: * – статистически значимые различия относительно контрольной группы * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$; # – статистически значимые различия относительно группы ЛП «Тетраметилтетраазобидциклооктандион» # – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$. ● – статистически значимые различия относительно группы ЛП «Пирацетам+Циннаризин» ● – при $p < 0,05$, ●● – при $p < 0,01$, ●●● – при $p < 0,001$. – статистически значимые различия относительно группы в норме и стрессе – при $p < 0,05$, ° – при $p < 0,01$, °° – при $p < 0,001$; Δ – статистически значимые различия между группой до обучения и через 24 часа после обучения Δ – при $p < 0,05$, ΔΔ – при $p < 0,01$, ΔΔΔ – при $p < 0,001$; ■ статистически значимые различия относительно группы 24 часа после обучения и 5, 7 суток после обучения; ■ – при $p < 0,05$, ■■ – при $p < 0,01$, ■■■ – при $p < 0,001$.

Note: * – statistically significant differences relative to the control group * – at $p < 0,05$, ** – at $p < 0,01$, *** – at $p < 0,001$; # – statistically significant differences relative to the group of medicinal product «Tetramethyltetraazocyclooctandione» # – at $p < 0,05$, ## – at $p < 0,01$, ### – at $p < 0,001$. ● – statistically significant differences relative to the group of medicinal product «Piracetam+Cinnarizine» ● – at $p < 0,05$, ●● – at $p < 0,01$, ●●● – at $p < 0,001$. ° – statistically significant differences relative to the group in the norm and stress ° – at $p < 0,05$, °° – at $p < 0,01$, °°° – at $p < 0,001$. Δ – statistically significant differences between the group before training and 24 hours after training Δ – at $p < 0,05$, ΔΔ – at $p < 0,01$, ΔΔΔ – at $p < 0,001$; ■ statistically significant differences relative to the group 24 hours after training and 5.7 days after training; ■ – at $p < 0,05$, ■■ – at $p < 0,01$, ■■■ – at $p < 0,001$

При сравнении латентного периода захода в темную камеру группы животных, которая получала экстракт, наблюдали незначительные изменения по сравнению с группами, принимавшими ЛС. После этапа обучения (при выработке у животных УРПИ) анализ данных показал, что во всех четырех группах латентные периоды начиная с 24 часов и по 7 сутки после этапа обучения, и в норме и при моделировании стресса уменьшаются. Установили, что в контрольной группе начиная с 24 часов после этапа обучения и по 7 сутки происходит статистически значимое уменьшение времени захода в темную камеру в норме и при воздействии «социального» стресса на 32,2 % ($p < 0,001$) и 61,5 % ($p < 0,001$), соответственно. То есть животные контрольной группы хорошо помнили об «опасном» темном отсеке и не заходили в него через 24 часа после обучения, тогда как со временем памятный след сохранялся хуже, что проявлялось сокращением времени латентации. Аналогичная тенденция была характерна и для группы стрессированных животных, однако снижение показателя было более значительным. В экспериментальных группах максимальное время латентного периода захода в темную камеру также проявлялось через 24 часа после обучения, но даже на 7 сутки данный показатель сохранял высокие значения и значимо не отличался от этой группы особей (24 часа после обучения), то есть УРПИ у животных сохранился. При этом лучше всего памятный след сохранялся у особей, получавших экстракт *Scutellaria baicalensis* Georgi, это проявлялось в незначительном изменении времени латентации захода в темный отсек между животными через 24 часа и на 7 сутки после обучения. Исключением являются группы, получавшие ЛП при моделировании стресса. Латентные периоды при моделировании стресса достоверно уменьшались в группах, принимавших ЛП «Тетраметилтетраазобициклооктандион» на 35,8 % ($p < 0,001$), а «Пирацетам+Циннаризин» на 16,9 % ($p < 0,05$) между группами 24 часа и 7 суток после обучения, но в сравнении с результатами контрольной группы наблюдали статистически значимое сохранение УРПИ на всех этапах начиная с 24 часов после обучения.

После 24 часов, на 5 и 7 сутки время захода в темную камеру было больше в группах, получавших «Тетраметилтетраазобициклооктандион» на 23,5 % ($p < 0,01$), 48,9 % ($p < 0,001$) и 54,1 % ($p < 0,001$), а «Пирацетам+Циннаризин» 25,1 % ($p < 0,01$), 56,3 % ($p < 0,001$) и 65,3 % ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем и в те же периоды после обучения у контрольной группы. На основании этих данных можно сделать вывод о статистически значимой сохранности УРПИ у групп, получавших экстракт и ЛП. После обучения, начиная с 24 часов и по 7 сутки, латентные периоды относительно нормы и стресса в изучаемых группах статистически значимо уменьшались, в контрольной группе на 70,0 % ($p < 0,001$), в группе, получавших экстракт, на 21,1 % ($p < 0,001$), в группе «Тетраметилтетраазобициклооктандион» на 48,5 % ($p < 0,001$), а в группе «Пирацетам+Циннаризин» на 32,6 % ($p < 0,001$). Установлено, что воздействие «социального» стресса минимально отразилось на изменении времени посещения темного отсека в группах экстракта и ЛП «Пирацетам+Циннаризин».

Определено, что латентные периоды после этапа обучения для экспериментальных групп в норме и стрессе были значительно выше относительно соответствующей группы контроля. По истечении 24 часов после обучения в норме относительно контроля наблюдали увеличение времени посещения темной камеры в группах на 27,1 % ($p < 0,001$) для экстракта, на 21,2 % ($p < 0,05$) для «Тетраметилтетраазобициклооктандион» и на 22,0 % ($p < 0,01$) для «Пирацетам+Циннаризин». На 5 сутки эффект стал более выраженным относительно контроля на 39,8 % ($p < 0,001$) для экстракта, на 27,4 % ($p < 0,001$) для «Тетраметилтетраазобициклооктандион» и на 32,4 % ($p < 0,001$) для «Пирацетам+Циннаризин». Согласно данным, на 7 сутки наблюдали максимальное увеличение латентных периодов относительно контрольной группы в норме на 47,6 % ($p < 0,001$) для экстракта, на 34,5 % ($p < 0,001$) для «Тетраметилтетраазобициклооктандион» и на 36,2 % ($p < 0,001$) для «Пирацетам+Циннаризин». Кроме того, рассматривая группу экстракта относительно ЛП, наблюдали тенденцию к повышению латентных периодов, а на 5 и 7 сутки установили их статистически значимое увеличение относительно «Тетраметилтетраазобициклооктандион» на 17,1 % ($p < 0,05$) и на 19,9 % ($p < 0,05$), а «Пирацетам+Циннаризин» на 11,1 % ($p < 0,05$) и на 17,9 % ($p < 0,05$), соответственно. При проверке рефлекса через 24 часа, на 5 и 7 сутки относительно контрольной группы при моделировании стресса применение экстракта и ЛП способствует увеличению латентных периодов. Для экстракта на 36,8 % ($p < 0,001$), 63,8 % ($p < 0,001$), 72,3 % ($p < 0,001$); «Тетраметилтетраазобициклооктандион» на 23,5 % ($p < 0,01$), 48,9 % ($p < 0,001$), 54,1 % ($p < 0,001$) и «Пирацетам+Циннаризин» на 25,1 % ($p < 0,01$), 56,3 % ($p < 0,001$), 65,3 % ($p < 0,001$), соответственно. Согласно данным, группа экстракта относительно ЛП отличалась увеличением латентных периодов, а на 5 и 7 сутки установили их статистически значимое повышение относительно «Тетраметилтетраазобициклооктандион» на 29,1 % ($p < 0,001$) и на 39,7 % ($p < 0,001$), а «Пирацетам+Циннаризин» на 17,0 % ($p < 0,01$) и на 20,2 % ($p < 0,01$), соответственно. При проверке

рефлекса через 24 часа, на 5 и 7 сутки применение ЛП «Пирацетам+Циннаризин» способствует большому восстановлению сохранности УРПИ по сравнению с «Тетраметилтетраазобициклооктандион», однако эта разница не несет статистически значимого характера. Таким образом, установили, что относительно ЛП в группе, получающей экстракт, лучше сохранился УРПИ.

После выработки рефлекса процент животных, которые зашли в «аверсивный» отсек установки, во всех экспериментальных группах снизился. При сравнении контрольной и экспериментальных групп в норме и стрессе определили, что при стрессе во всех группах происходит уменьшение процента животных с сохранившимся рефлексом. Угасание памятного следа максимально характерно для контрольной группы при воздействии на нее «социального» стресса. В этой группе 91 % животных не помнили о темном «опасном» отсеке и зашли в него вновь. При воспроизведении УРПИ для интактной группы наблюдали увеличение процента животных, посетивших темный отсек, после 24 часов он был равен 52,6 % в норме и 66,7 % при стрессе, а на 7 сутки он резко возрос до 73,7 и 90,5 %, соответственно (табл. 2), тогда как в группах животных, получавших экстракт и ЛП, памятный след сохранился лучше. У крыс, получавших экстракт, в норме на 7 сутки лишь 11 % животных заходили в «опасный» отсек установки, тогда как при моделировании стресса – 30 %, что значительно ниже по сравнению с контрольными животными.

Таблица 2. Влияние экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* на процент животных, посетивших темный отсек в норме и при моделировании стресса

Table 2. Influence of *Scutellaria baicalensis Georgi* extract on the percentage of animals visiting the dark compartment in normal and stress modeling

Группа	$\frac{n}{N} \cdot 100$ %, отношение количества животных, посетивших темный отсек к общему числу животных в группе (процент животных, посетивших темный отсек)					
	После 24 ч		На 5 сутки		На 7 сутки	
	Норма	Стресс	Норма	Стресс	Норма	Стресс
Контрольная	52,60	66,67	63,20	85,71	73,68	90,47
Экстракт <i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	5,30	20,00	10,50	25,00	10,50	30,00
ЛП «Тетраметилтетраазобициклооктандион»	30,00	45,00	30,00	60,00	35,00	70,00
ЛП «Пирацетам+Циннаризин»	26,30	30,00	21,10	35,00	31,50	45,00

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении количества особей, у которых сохранился памятный след в норме и при моделировании стресса – от 47,4 и 33,33 % до 26,32 и 9,52 % в контрольной группе (табл. 3). Показано минимальное изменение процента животных, получавших экстракт и зашедших в темный отсек, по сравнению с другими группами. Сохранение рефлекса на 7 день зафиксировано у 89,5 % в норме и у 70,0 % особей, пребывающих в стрессе. Полученные данные показывают существенное различие поведенческих реакций, регулируемых действием экстракта, по сравнению с состоянием животных контрольной группы.

Таблица 3. Влияние экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* на количество животных с сохранившимся памятным следом в норме и при моделировании стресса

Table 3. Influence of *Scutellaria baicalensis Georgi* extract on the number of animals with a preserved memory trace in normal conditions and under stress modeling

Группа	Количество животных с сохранившимся рефлексом, %					
	После 24 ч		На 5 сутки		На 7 сутки	
	Норма	Стресс	Норма	Стресс	Норма	Стресс
Контрольная	47,4	33,33	36,8	14,29	26,32	9,52
Экстракта <i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	94,7	80,00	89,5	80,00	89,5	70,00
ЛП «Тетраметилтетраазобициклооктандион»	70,00	55,00	70,0	35,00	65,00	30,00
ЛП «Пирацетам+Циннаризин»	73,70	70,00	78,9	75,00	68,50	55,00

Выводы. Анализ результатов, полученных при проведении теста условного рефлекса пассивного избегания, свидетельствует о проявлении экстрактом, приготовленным из подземной части *Scutellaria baicalensis Georgi*, ярко выраженной ноотропной активности, проявление которой установлено в норме и при моделировании «социального» стресса. Показано, что по степени фармакологического эффекта экстракт может быть сравним с лекарственными препаратами «Тетраметилтетраазобициклооктандион» и «Пирацетам+Циннаризин», а в некоторых случаях оказывает более выраженное ноотропное действие. Способность экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* оказывать протекторную активность при ухудшении запоминания и воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания как последствий стресса, способствовать удлинению латентного периода захождения животного в темную камеру теста условного рефлекса пассивного избегания, увеличению суммарного времени его пребывания в освещенном отсеке и уменьшению процента особей, посетивших темный «авersive» отсек, – позволяет говорить о наличии у него эффекта сохранения памятного следа. Вещества, относящиеся по химическому строению к различным группам биологически-активных веществ, входящие в состав *Scutellaria baicalensis Georgi*, обуславливают ноотропный эффект, вследствие чего данное растение можно рассматривать в качестве источника при получении новых препаратов, предотвращающих протекание постстрессовых реакций, в том числе развивающихся при «социальном» стрессе.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Косарев В. В., Бабанов С. А. Клинико-фармакологические подходы к применению ноотропов при неврологических заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. 2010. № 16. С. 16–21.
2. Слободенюк Т. Ф. Нейропротекторные свойства ноотропов при черепно-мозговой травме в условиях нормобарической гипоксической тренировки // Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 1. С. 128–136. doi: 10.52485/19986173_2017_1_128.
3. Gaire B. P., Moon S. K., Kim H. *Scutellaria baicalensis* in stroke management : nature's blessing in traditional Eastern medicine // Chinese Journal of Integrative Medicine. 2014. no. 20 (9). P. 712–720. doi: 10.1007/s11655-014-1347-9.
4. Гандгорн Е. В., Макляков Ю. С., Хлопонин Д. П. Морфологический анализ нейропротекторной активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при экспериментальной ишемии головного мозга // Биомедицина. 2014. № 3. С. 97.
5. Бочкарев В. К., Файзуллоев А. З., Куликова Т. Ю. Электроэнцефалографическая характеристика действия ноотропов и их комбинации с иммуномодулятором у больных с астеническими расстройствами // Российский психиатрический журнал. 2009. № 3. С. 62–70.
6. Савенков А. А., Бадалян О. Л., Авакян Г. Н. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 6. С. 26–34.
7. Arjmandi B. H., Ormsbee L. T., Elam M. L., Campbell S. C., Rahnama N., Payton M. E., Brummel-Smith K., Daggy B. P. A combination of *Scutellaria baicalensis* and *Acacia catechu* extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee // Journal of Medicinal Food. 2014. no. 17. P. 707–713.
8. Разуваева Я. Г., Николаев С. М., Кабачук Н. В., Нагаслаева О. В. Влияние соплодий хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus L.*) на функциональное состояние нервной системы у белых крыс // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 92. № 1. С. 115–117.
9. Разуваева Я. Г., Убашеев И. О., Лоншакова К. С., Жапова В. В. Нейропротекторное действие комплексного растительного средства Ноофит при алкогольной интоксикации у белых крыс // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т. 51, № 2. С. 67–70.
10. Колесникова Л. Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т. 17, № 4. С. 30–36.

11. Van Doeselaer L., Yang H., Bordes J., Brix L., Engelhardt C., Tang F., Schmidt M. V. Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects // *Stress*. 2021. Vol. 24, no. 2. P. 168–180. doi: 10.1080/10253890.2020.1864319.
12. Galluzzi L., Yamazaki T., Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018. Vol. 19, no. 11. P. 731–745. doi: 10.1038/s41580-018-0068-0.
13. Kruk J., Aboul-Enein B. H., Bernstein J., Gronostaj M. Psychological stress and cellular aging in cancer : A Meta-Analysis // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. Vol. 2019. P. 1270397. doi: 10.1155/2019/1270397.
14. Nakagawa H., Matsunaga D., Ishiwata T. Effect of heat acclimation on anxiety-like behavior of rats in an open field // *Journal of Thermal Biology*. 2020. Vol. 87. P. 102458. doi: 10.1016/j.jtherbio.2019.102458.
15. Ridout K. K., Ridout S. J., Guille C., Mata D. A., Akil H., Sen S. Physician-training stress and accelerated cellular aging // *Biological Psychiatry*. 2019. Vol. 86, no. 9. P. 725–730. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.04.030.
16. Мурталиева В. Х., Цибизова А. А., Сергалиева М. У., Самогтруева М. А. Влияние экстракта Астрагала вздутого (*Astragalus sphyodes*) на поведенческие реакции животных в условиях «социального» стресса // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022. Т. 42, № 3. С. 52–57. doi: 10.18699/SSMJ20220306.
17. Ловкова М. Я., Бузук Г. Н., Соколова С. М., Деревяго Л. Н. О возможности использования лекарственных растений для лечения и профилактики микроэлементозов и патологических состояний // *Микроэлементы в медицине*. 2005. Т. 6, № 4. С. 3–10.
18. Маняхин А. Ю., Зорикова С. П., Зорикова О. Г. Биологическая активность сухого экстракта шлемника Байкальского // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. № 2 (40). С. 66–69.
19. Государственная фармакопея XIV издание. 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
20. Дудецкая Н. А., Теслов Л. С., Сипкина Н. Ю. Состав и содержание фенольных соединений в надземной части *Scutellaria galericulata* (Lamiaceae) // *Растительные ресурсы*. 2011. Т. 47, № 4. С. 95–104.
21. Пиранер Е. Г., Бузук Г. Н. Изучение микроскопических признаков травы шлемника обыкновенного // *Вестник фармации*. 2015. № 3 (69). С. 46–49.
22. Уранова В. В., Ломтева Н. А., Близняк О. В. Обзор антиоксидантной активности флавоноидов растительного сырья рода шлемник (*Scutellaria*) // *Естественные науки*. 2021. № 4 (5). С. 27–35.
23. Чирикова Н. К., Оленников Д. Н., Танхаева Л. М. Определение количественного содержания флавоноидов в надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) // *Химия растительного сырья*. 2009. № 4. С. 99–105.
24. Оленников Д. Н., Чирикова Н. К., Танхаева Л. М. Фенольные соединения шлемника байкальского (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) // *Химия растительного сырья*. 2009. № 4. С. 89–98.
25. Дудецкая Н. А., Теслов Л. С., Анисимова Н. А. Флавоноидный состав видов рода *Scutellaria* (Lamiaceae) флоры России // *Растительные ресурсы*. 2010. Т. 46, № 2. С. 159–174.
26. Абрамчук, А. В. Продуктивность подземной биомассы шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) // *Аграрное образование и наука*. 2019. № 1. С. 24.
27. Абрамчук А. В., Карпухин М. Ю. Биологическая продуктивность надземной биомассы шлемника Байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) // *Аграрное образование и наука*. 2019. № 2. С. 11.
28. Cao H., Jiang Y., Chen J., Zhang H., Huang W., Li L., Zhang W. Arsenic accumulation in *Scutellaria baicalensis* Georgi and its effects on plant growth and pharmaceutical components // *Journal of Hazardous Materials*. 2009. no. 15. P. 508–513. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.06.022.
29. Ji B. Y., Liu M., Pei L. X., Yang L. L. Ecologically suitable areas for growing *Scutellaria baicalensis* worldwide : an analysis based on GMPGIS // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021. no. 46 (17). P. 4389–4394. Chinese. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210625.101.
30. Lee S. J., Jin J. S., Shin S. C. Determination of polyphenol components of Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: contribution to overall antioxidant activity // *Journal of Functional Foods*. 2013. Vol. 5, no. 4. P. 1741–1750.
31. Шишмарев В. М., Шишмарева Т. М., Оленников Д. Н. Ресурсные характеристики *Scutellaria baicalensis* (Lamiaceae) в природных популяциях и в условиях интродукции // *Растительные ресурсы*. 2022. Т. 58, № 1. С. 29–42.
32. Асякина Л. К., Федорова А. М., Дышлюк Л. С. Оптимизация параметров экстракции корневых культур *in vitro* шлемника байкальского, шлемника обыкновенного и лапчатки белой // *Пищевая промышленность*. 2021. № 10. С. 82–85. doi: 10.52653/PPI.2021.10.10.001.
33. Потапова А. А., Доркина Е. Г., Сергеева Е. О., Саджая Л. А. Влияние сухого экстракта из корней шлемника Байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на развитие окислительного стресса, вызванного циклофосфаном // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 667.
34. Liao H., Ye J., Gao L., Liu Y. The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review // *Biomed Pharmacother*. 2021. no. 133. P. 110917. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110917. Epub 2020 Nov 17.
35. Wang M. H., Li L. Z., Sun J. B., Wu F. H., Liang J. Y. A new antioxidant flavone glycoside from *Scutellaria baicalensis* Georgi // *Natural Product Research*. 2014. no. 28 (20). P. 1772–1776. doi: 10.1080/14786419.2014.931391.
36. Ross S. M. Resistance for strength: the role of phytomedicine adaptogens in stress management // *Holistic Nursing Practice*. 2020. Vol. 34, no. 5. P. 314–317. doi: 10.1097/HNP.0000000000000408.

37. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 253–263.

References

1. Kosarev V. V., Babanov S. A. Clinical and pharmacological approaches to the use of nootropics in neurological diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010; (16): 16–21. (In Russ.).
2. Slobodenyuk T. F. Neuroprotective properties of nootropics in traumatic brain injury under conditions of normobaric hypoxic training. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017; (1): 128–136. doi: 10.52485/19986173_2017_1_128. (In Russ.).
3. Gaire B. P., Moon S. K., Kim H. *Scutellaria baicalensis* in stroke management: nature's blessing in traditional Eastern medicine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2014; 20 (9): P. 712–720. doi: 10.1007/s11655-014-1347-9.
4. Gantsgorn E. V., Maklyakov Yu. S., Khloponin D. P. Morphological analysis of the neuroprotective activity of nootropics and their combinations with melaxen in experimental cerebral ischemia. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2014; (3): P. 97. (In Russ.).
5. Bochkarev V. K., Fayzulloev A. Z., Kulikova T. Yu. Electroencephalographic characteristics of the action of nootropics and their combination with an immunomodulator in patients with asthenic disorders. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Psychiatric Journal*. 2009; (3): 62–70. (In Russ.).
6. Savenkov A. A., Badalyan O. L., Avakyan G. N. The use of nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic post-traumatic epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. C.C. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov*. 2013; 113 (6): 26–34. (In Russ.).
7. Arjmandi B. H., Ormsbee L. T., Elam M. L., Campbell S. C., Rahnama N., Payton M. E., Brummel-Smith K., Daggy B. P. A combination of *Scutellaria baicalensis* and *Acacia catechu* extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee. *Journal of Medicinal Food*. 2014; (17): 707–713.
8. Razuvaeva Ya. G., Nikolaev S. M., Kabachuk N. V., Nagaslaeva O. V. Influence of common hop (*Humulus lupulus* L.) seedlings on the functional state of the nervous system in white rats. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2010; 92 (1): 115–117. (In Russ.).
9. Razuvaeva Ya. G., Ubasheev I. O., Lonshakova K. S., Zhapova V. V. Neuroprotective action of the complex herbal remedy Noofit in alcohol intoxication in white rats. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2005; 51(2): 67–70. (In Russ.).
10. Kolesnikova L. R. Stress-induced changes in the vital activity of the body. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2018; 17 (4): 30–36. (In Russ.).
11. Doeselaar L., Yang H., Bordes J., Brix L., Engelhardt C., Tang F., Schmidt M.V. Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects. *Stress*. 2021; 24(2): P. 168–180. DOI: 10.1080/10253890.2020.1864319.
12. Galluzzi L., Yamazaki T., Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018; 19(11): P. 731–745. doi: 10.1038/s41580-018-0068-0.
13. Kruk J., Aboul-Enein B. H., Bernstein J., Gronostaj M. Psychological stress and cellular aging in cancer: A Meta-Analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019; 2019: 1270397. doi: 10.1155/2019/1270397.
14. Nakagawa H., Matsunaga D., Ishiwata T. Effect of heat acclimation on anxiety-like behavior of rats in an open field. *Journal of Thermal Biology*. 2020; 87: 102458. doi: 10.1016/j.jtherbio.2019.102458.
15. Ridout K. K., Ridout S. J., Guille C., Mata D. A., Akil H., Sen S. Physician-training stress and accelerated cellular aging. *Biological Psychiatry*. 2019; 86 (9): 725–730. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.04.030.
16. Murtaliev V. Kh., Tsibizova A. A., Sergaliev M. U., Samotrueva M. A. Influence of *Astragalus physodes* extract on behavioral reactions of animals under conditions of “social” stress. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42 (3): 52–57. doi: 10.18699/SSMJ20220306. (In Russ.).
17. Lovkova M. Ya., Buzuk G. N., Sokolova S. M., Derevyago L. N. On the possibility of using medicinal plants for the treatment and prevention of microelementitis and pathological conditions. *Mikroelementy v meditsine = Microelements in medicine*. 2005; 6 (4): 3–10. (In Russ.).
18. Manyakhin A. Yu., Zorikova S. P., Zorikova O. G. Biological activity of dry extract of *Scutellaria baicalensis*. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2010; 2 (40): 66–69. (In Russ.).
19. State Pharmacopoeia XIV edition. 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (In Russ.).
20. Dudeczkaya N. A., Teslov L. S., Sipkina N. Yu. Composition and content of phenolic compounds in the aerial part of *Scutellaria galericulata* (Lamiaceae). *Rastitel'nye resursy = Plant Resources*. 2011; 47 (4): 95–104. (In Russ.).
21. Piraner E. G., Buzuk G. N. Izuchenie mikroskopicheskikh priznakov travy shlemnika obyknovennogo. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2015; 3 (69): 46–49. (In Russ.).
22. Uranova V. V., Lomteva N. A., Bliznyak O. V. Review of the antioxidant activity of flavonoids from plant materials of the genus *Scutellaria*. *Natural Sciences = Estestvennye nauki*. 2021; (4 (5)): 27–35. (In Russ.).
23. Chirikova N. K., Olennikov D. N., Tanxaeva L. M. Determination of the quantitative content of flavonoids in the aerial part of the Baikal skullcap (*Scutellaria Baicalensis* Georgi). *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of plant raw materials*. 2009; (4): 99–105. (In Russ.).

24. Olennikov D. N., Chirikova N. K., Tanxaeva L. M. Phenolic compounds of the Baikal skullcap (*Scutellaria Baicalensis* Georgi). *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* = Chemistry of plant raw materials. 2009; (4): 89–98. (In Russ.).
25. Dudetskaya N. A., Teslov L. S., Anisimova N. A. Flavonoid composition of species of the genus *Scutellaria* (Lamiaceae) of the Russian flora *Rastitel'nye resursy* = Plant Resources. 2010; 46 (2): 159–174. (In Russ.).
26. Abramchuk A. V. Productivity of underground biomass of the *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Agrarnoe obrazovanie i nauka* = Agrarian education and science. 2019; (1): 24. (In Russ.).
27. Abramchuk A. V., Karpukhin M. Yu. Biological productivity of above-ground biomass of the *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Agrarnoe obrazovanie i nauka* = Agrarian education and science. 2019; (2): 11.
28. Cao H, Jiang Y, Chen J, Zhang H, Huang W, Li L, Zhang W. Arsenic accumulation in *Scutellaria baicalensis* Georgi and its effects on plant growth and pharmaceutical components. *Journal of Hazardous Materials*. 2009; (15): 508–513. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.06.022.
29. Ji B. Y., Liu M., Pei L. X., Yang L. L. Ecologically suitable areas for growing *Scutellaria baicalensis* worldwide: an analysis based on GMPGIS. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021; 46 (17): 4389–4394. doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210625.101.
30. Lee S. J., Jin J. S., Shin S. C. Determination of polyphenol components of Korean *Scutellaria baicalensis* Georgi using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: contribution to overall antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*. 2013; 5 (4): 1741–1750.
31. Shishmarev V. M., Shishmareva T. M., Olennikov D. N. Resource characteristics of *Scutellaria baicalensis* (Lamiaceae) in natural populations and under conditions of introduction. *Rastitel'nye resursy* = Plant Resources. 2022; 58 (1): 29–42. (In Russ.).
32. Asyakina L. K., Fedorova A. M., Dyshlyuk L. S. Optimization of in vitro extraction parameters of root cultures of Baikal skullcap, common skullcap and white cinquefoil. *Pishchevaya promyshlennost'* = Food industry. 2021; 10: 82–85. doi: 10.52653/PPI.2021.10.10.001. (In Russ.).
33. Potapova A. A., Dorkina E. G., Sergeeva E. O., Sadzhaya L. A. Influence of dry extract from the roots of Baikal skullcap (*Scutellaria baicalensis* Georgi) on the development of oxidative stress caused by cyclophosphamide. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2013; (6): 667. (In Russ.).
34. Liao H., Ye J., Gao L., Liu Y. The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2021; (133): 110917. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110917.
35. Wang M. H., Li L. Z., Sun J. B., Wu F. H., Liang J. Y. A new antioxidant flavone glycoside from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Natural Product Research*. 2014; 28 (20): P. 1772–1776. doi: 10.1080/14786419.2014.931391.
36. Ross S. M. Resistance for strength: the role of phytomedicine adaptogens in stress management. *Holistic Nursing Practice*. 2020; 34 (5): 314–317. doi: 10.1097/HNP.0000000000000408.
37. Voronina T. A., Seredenin S. B. Guidelines for study of tranquilizing (anxiolytic) action of pharmacological substances. *Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. Moscow. 2005. 253–263.

Информация об авторах

В.В. Уранова, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: fibi_cool@list.ru.

Н.А. Ломтева, доктор биологических наук, доцент, и.о. заведующей кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: molecula01@yandex.ru.

О.В. Близняк, студентка IV курса фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: olhabliznyak@yandex.ru.

М.В. Мажитова, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

Е.И. Кондратенко, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: cond70@mail.ru.

Information about the authors

V.V. Uranova, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: fibi_cool@list.ru.

N.A. Lomteva, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, acting head of Department, Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, Russia, e-mail: molecula01@yandex.ru.

O.V. Bliznyak, fourth-year student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: olhabliznyak@yandex.ru.

M.V. Mazhitova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

E.I. Kondratenko, Dr. Sci. (Biol.), Professor of Department, Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, Russia, e-mail: cond70@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.11.2022; одобрена после рецензирования 03.09.2023; принята к публикации 29.09.2023.

The article was submitted 01.11.2022; approved after reviewing 03.09.2023; accepted for publication 29.09.2023.

УДК 574+615.322+615.076.9

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ЭНЕРГОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИПРЕНОЛОВ ИЗ ХВОИ ПИХТЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФАКТОРОВ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

© 2009 Е.М. Карпова¹, Н.К. Мазина¹, П.И. Цапок¹, Е.В. Новичков¹,
В.Г. Хоробрых¹, А.В. Кучин², И.В. Шешунов¹

¹ Кировская государственная медицинская академия

² Институт химии Коми НЦ УрО РАН

Статья получена 08.10.2009 г.

Полипренолы из хвои пихты обладают антиоксидантным и энергопротекторным действием в условиях моделирования факторов экологического неблагополучия. На основании результатов многофакторного анализа установлено, что способность к фармакологической коррекции разных патологических состояний проявляется у полипренолов в равной мере, как при неблагоприятных воздействиях физической природы, так и при их комбинации с повреждающим химическим фактором.

Ключевые слова: *полипренолы, экологическое неблагополучие, многофакторный анализ*

В настоящее время известно, что более 4000 известных нозологических форм заболеваний являются производными от экологического напряжения, вызванного естественными и антропогенными факторами [2]. Являясь неотъемлемой частью современного этапа развития общества, современное и непрерывное влияние неблагоприятных воздействий различного происхождения обладает способностью суммировать свои негативные последствия для организма, что ведет к значительному снижению его адаптационных ресурсов. Кроме того, в условиях экологического неблагополучия многие предпатологические и патологические состояния вызваны дисрегуляцией энергетического обмена и чрезмерной активизацией процессов свободно радикального окисления, дополнительно усугубляющих течение заболевания [5, 19, 22]. В связи с этим поиск фармакологически активных соединений, способных корректировать состояния экпатологии, сочетающих адаптогенное действие с антиоксидантным и способностью регулировать энергетический обмен, является весьма актуальным. Перспективны в данном аспекте полипренолы (ПП) из хвои пихты, для которых уже известны многие виды фармакологической активности: адаптогенная, иммуномодулирующая, гепатопротекторная, противовирусная и другие [7, 12, 18]. Также для ПП установлен

антирадикальный эффект в отношении алкильных радикалов [11]. На основании этого предполагается, что реализация перечисленных видов фармакологической активности ПП может осуществляться за счет их антиоксидантных свойств и способности оказывать энергопротекторный эффект - защитное действие на системы энергопродукции для поддержания активности процессов энергетического обмена в соответствии с актуальными потребностями организма в зависимости от условий внешней среды.

Цель работы состояла в комплексном изучении антиоксидантных и энергопротекторных свойств ПП из хвои пихты при моделировании комбинаций неблагоприятных факторов в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на беспородных половозрелых крысах-самцах весом 200 ± 15 г. по 5 животных в группе сравнения. Сумму ПП, выделенную из нейтральной части эмульсионного экстракта хвои пихты [17], вводили внутрипищеводно ежедневно за 5 суток до воздействий в максимально эффективной адаптогенной дозе 5 мг/кг [12]. Комбинацию неблагоприятных факторов имитировали путем острого охлаждения при ограничении подвижности [10] с последующей предельной физической нагрузкой в тесте принудительного плавания (ХП) [4]. В качестве химического фактора на фоне охлаждения и принудительного плавания осуществляли токсическое поражение печени по типу острого гепатита (ТХП) [16], являющееся общепринятой моделью свободно радикальной (СР) патологии.

Прооксидантно-антиоксидантный статус крыс оценивали по интенсивности СР-процессов в плазме крови крыс (I_{\max} – максимальной вспышке Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции и светосумме свечения за 30

Карпова Евгения Михайловна, научный сотрудник.

E-mail: karpova@kigovgma.ru

Мазина Надежда Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии

Цапок Петр Иванович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биохимии

Новичков Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии

Хоробрых Василий Геннадьевич, ассистент кафедры патологической анатомии

Кучин Александр Васильевич, доктор химических наук, директор

Шешунов Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, ректор

сек. (Σ_{30}) [23], ее антирадикальной активности ($АРА=I_{\max}/\Sigma_{30}$) [13, 23], содержанию малонового диальдегида (МДА) [1], активности каталазы крови ($K_{кр}$), сердца (K_c), печени (K_p) и почки ($K_{пчк}$) [24].

Энергетический статус лимфоцитов периферической крови изучали цитохимически по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [20], оценивая суммарную активность СДГ (Q) в 50 клетках [3] и среднюю площадь депозитов СДГ-реакции (S), характеризующих структурно-функциональную организацию систем энергопродукции лимфоцитов в виде митохондриального ретикулума [9]. Процессы окисления энергетических субстратов в тканях внутренних органов (сердца, печени и почки) изучали с помощью закрытого кислородного датчика гальванического типа [14]. Градации метаболических состояниях митохондрий (МХ) имитировали в виде цикла «эндогенное дыхание → максимальная активность СДГ» [15] и определяли скорости поглощения O_2 при окислении эндогенных субстратов ($V_э$) и экзогенной янтарной кислоты ($V_я$) для каждого вида ткани. По коэффициенту стимуляции дыхания (СД) – соотношению скоростей дыхания в момент перехода ($V_я/V_э$) исследовали регулирующее действие экзогенного субстрата на активность «нативных» МХ тканей. Комплексную оценку фармакологической активности ПП осуществляли с использованием многофакторного анализа методом главных компонент (ГК), реализованного в программе STATISTICA 6.0 [8, 21].

Результаты и их обсуждение. Для оценки антиоксидантных свойств ПП по совокупности разнокачественных показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса массивы данных, состоящие из значений показателей I_{\max} , Σ_{30} , АРА, МДА, $K_{кр}$, K_c , K_p и $K_{пчк}$, формировали с выделением входящих группирующих факторов «Воздействие» и «Защита», формализовано отражающих действие неблагоприятных факторов на данную гомеостатическую систему и эффективность фармакологической коррекции последствий моделируемых воздействий. После факторизации матриц множественных корреляций выделилось 3 ГК, поглощающих более 70% общей дисперсии массива, что соответствовало критерию адекватности математико-статистической модели [6]. Об информативности показателей, диапазоне и направлении взаимодействия группирующих факторов судили по величинам их нагрузок на ведущую ГК (F_1), вследствие более значимого ее вклада в общую изменчивость (46%). Все показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса (кроме $K_{кр}$) отличались высокой информативностью, поскольку оказывали значимые (более 0,5) факторные нагрузки на F_1 [8]. При этом показатели I_{\max} , Σ_{30} , МДА в большей степени были ассоциированы с фактором «Воз-

действие», а показатели АРА, K_c , K_p и $K_{пчк}$ – с фактором «Защита» (рис. 1), что указывало на активизацию прооксидантной системы в ответ на неблагоприятные воздействия и усиление антиоксидантной защиты организма под влиянием ПП. Наряду с этим антиоксидантный эффект ПП, заключающийся в мобилизации каталазы тканей сердца, печени и почки, повышении АРА плазмы крови и противодействии развитию негативных последствий в прооксидантно-антиоксидантной системе в виде чрезмерной инициации СР-процессов и перекисного окисления липидов неблагоприятными воздействиями, характеризовала противоположная направленность формализованных векторов «Защита» и «Воздействие» относительно ведущей F_1 .

Формализованное представление животных по совокупности показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса в виде точек в координатах ГК не привело к четкому разграничению всех групп сравнения. Однако сообщества точек, представляющих крыс контрольных групп (ХП и ТХП), существенно отдалялись от интактной группы в соответствии с направлением вектора «Воздействие» и располагались в области отрицательных проекций по оси F_1 , что явилось подтверждением негативных изменений в данной системе организма в результате действия комбинаций неблагоприятных факторов. Под влиянием ПП сообщества точек, представляющие соответствующие группы сравнения (ХП ПП и ТХП ПП), «продвигались» по направлению вектора «Защита» в положительную область вдоль F_1 к интактной группе. Совпадение локализации «групп» ХП ПП и Инт, разграничение расположения «группы» ТХП ПП от соответствующей контрольной «группы» ТХП с «возвращением» к сообществу точек интактной группы отражает, на наш взгляд, антиоксидантные свойства ПП в равной степени эффективные при обеих комбинациях неблагоприятных воздействий.

Значительное «продвижение» сообщества точек биомоделей с введением ПП в состоянии «нормы» (И ПП) относительно интактной группы вдоль оси F_2 (в ее положительную область), указывает на перестройку прооксидантно-антиоксидантной системы, которая при действии неблагоприятных факторов способствует преодолению гиперактивации СР-процессов и ее последствий в виде перекисного окисления липидов. По нашему мнению, установленное позитивное влияние ПП на ключевые компоненты антиоксидантной защиты одновременно в разных системах (крови, сердце, печени, почке) на фоне неблагоприятных факторов свидетельствует о множественности проявления антиоксидантных свойств данного вещества.

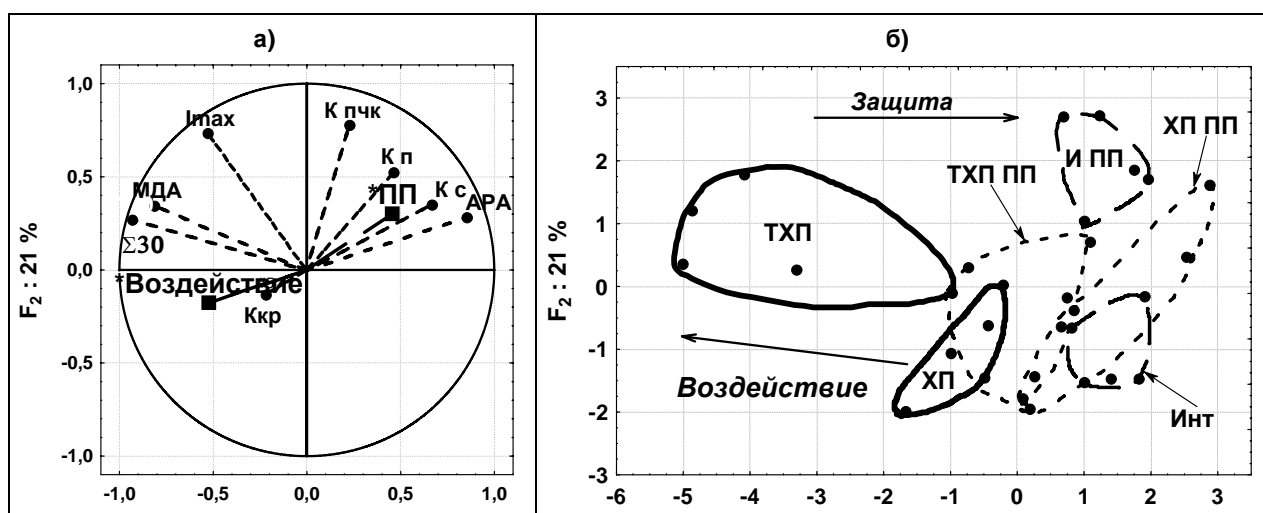


Рис. 1. Проявление антиоксидантного действия ПП по совокупности показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса.

Обозначения: а) факторные нагрузки показателей-откликов и входящих факторов, F_{1-2} – ГК, • – параметры-отклики, ■ – входящие факторы;

б) дифференциация групп сравнения в координатах F_1 и F_2 . Маркировка групп сравнения: Инт – интактные животные; ХП – контроль (группа охлаждение-плавание); ТХП – контроль (группа токсикант-холод-плавание); для групп с профилактическим введением ПП первые буквы (ХП, ТХП) указывают вид неблагоприятного воздействия или его отсутствие (И); точки представляют животных в группах сравнения; стрелками указаны векторы группирующих факторов

С целью изучения влияния ПП на энергетический обмен массивы, содержащие значения показателей Q , S , $V_{эс}$, $V_{яс}$, $СДс$, $V_{эп}$, $V_{яп}$, $СДп$, $V_{эпчк}$, $V_{япчк}$ и $СДпчк$ группировали по типу комбинации неблагоприятных факторов (ХП или ТХП). При обеих комбинациях первые три ГК удовлетворяли критерию адекватности математико-статистической модели [6]. Однако вследствие невыполнения условия $F_1 > F_2 + F_3$ не удалось определить ведущую ГК, поэтому каждый входящий группирующий фактор был ассоциирован с определенной ГК: «Защита» - с

F_1 , «Воздействие» с F_2 , согласно величинам их факторных нагрузок на F_1 и F_2 (рис. 2). При сочетании острого охлаждения с предельной физической нагрузкой наименее информативным показателем оказался показатель $V_{яс}$ (рис. 2а), а при том же сочетании неблагоприятных воздействий на фоне острого гепатита – показатель S (рис. 2б), что свидетельствует о менее значимом вкладе соответствующих процессов при формировании ответной реакции систем энергообеспечения на моделируемые воздействия и профилактическое введение ПП.

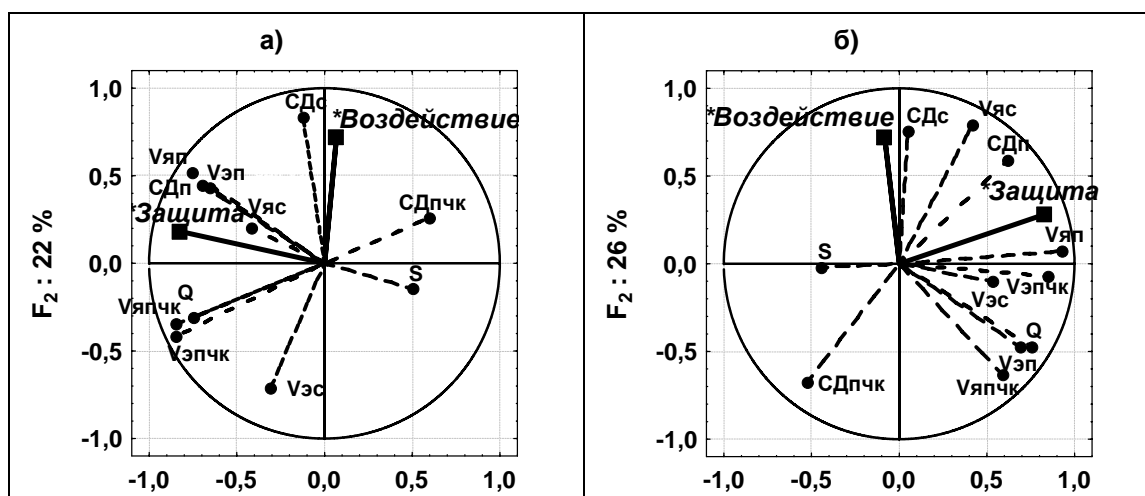


Рис. 2. Проявление энергопротекторного действия ПП по совокупности показателей энергетического статуса лимфоцитов и сукцинатоксидазной активности тканей внутренних органов при неблагоприятных воздействиях физической природы (а) и их сочетании с химическим фактором (б). Обозначения – как на рис. 1.

Исходя из реципрокных взаимоотношений факторов «Воздействие» и «Защита», ПП оказывают защитное действие на системы энергопродукции (энергопротекторное) с различной локализацией (МХ иммунокомпетентных клеток, тканей сердца, печени и почки). При этом выраженность энергопротекторного действия ПП не зависит от комбинации неблагоприятных факторов, поскольку в обоих случаях входящие факторы оказывают одинаковые факторные нагрузки на ГК, ассоциированные с «Воздействием» и «Защитой» (таблица).

Таблица. Сопоставление силы энергопротекторного действия ПП в зависимости от комбинаций неблагоприятных воздействий

Вид комбинации неблагоприятных воздействий	Модули проекций входящих факторов	
	абсолютные значения проекции «Воздействие» на F_2	абсолютные значения проекции «Защита» на F_1
ХП	0,72	0,83
ТХП	0,72	0,83

Кроме того, формализованная «сила» энергопротекторного эффекта ПП, воплощенная в отклике показателей функциональной активности МХ лимфоцитов и тканей внутренних органов, на 15% превышала «силу» неблагоприятных воздействий, что следует из соотношения значений проекций фактора «Защита» на F_1 и фактора «Воздействие» на F_2 . Следовательно, ПП обладают способностью полностью нивелировать негативные последствия для процессов энергетического обмена, как при неблагоприятных воздействиях физической природы, так и при их комбинации с патогенным фактором.

Выводы: на основании результатов многофакторного анализа показателей прооксидантно-антиоксидантной системы и энергетического обмена в крови и тканях внутренних органов экспериментальных животных показано, что ПП сочетают антиоксидантные и энергопротекторные свойства. Благодаря этому ПП способны в равной мере эффективно нивелировать негативные последствия неблагоприятных воздействий физической и химической природы. Установленный тип фармакологической активности позволяет рекомендовать ПП в качестве фармацевтических субстанций для разработки лекарственных форм лечебно-профилактических средств коррекции экологического неблагополучия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кимкун // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
2. Афонин, Д.Г. Особенности адаптации организма человека к техногенным факторам современного мегаполиса / Д.Г. Афонин, М.В. Рагульская // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. - №5. - С. 29-40.
3. Василев, С.Ц. Возможности цитоморфометрического анализа лимфоцитов в диагностике и лечении митохондриальных кардиомиопатий / С.Ц. Василев, С.В. Петричук, И.А. Себелева и др. // Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С. 32-35.
4. Волчегорский, И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 167 с.
5. Величковский, Б.Т. О патогенетическом направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения // Вестн. РАМН. – 2003. - №3. – С. 3-12.
6. Григорьев, С.Г. Многомерное математико-статистическое моделирование сложных медицинских систем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 2003. – 42 с.
7. Деева, А.В. Фоспренил-противовирусный препарат широкого спектра действия / А.В. Деева, С.В. Ожерелков, А.Ю. Новиков и др. // Ветеринария. – 1998. - №3. – С. 15-21.
8. Жуковская, В.М. Факторный анализ в социально-экономических исследованиях / В.М. Жуковская, И.Б. Мучник. – М.: Статистика, 1976. – 151 с.
9. Жукоцкий, А.В. О проблеме объективизации цитологической диагностики с помощью оптоэлектронных систем / А.В. Жукоцкий, А.С. Строгалов, Э.М. Коган и др. // Интеллектуальные системы. – 1998. - №3, вып. 3-4. – С. 233-259.
10. Иванов, К.П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т.3. Современные проблемы, загадки и парадоксы регуляции энергетического баланса. – СПб.: Наука, 2001. – 278 с.
11. Карпицкий, В.И. Состав и антиоксидантная активность ацетатов полипренолов, выделенных из древесной зелени хвойных пород / В.И. Карпицкий, Л.Г. Карпицкая // Материалы IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». – Барнаул, 2009. – С. 124-125.
12. Карпова, Е.М. Оценка адаптивных свойств экстрактивных веществ древесной зелени пихты по параметрам функциональной активности гомеостатических систем *in vivo* и *in vitro* / Е.М. Карпова, Н.К. Мазина, О.Г. Новоселова и др. // Вятский медицинский вестник. – 2008. - №1. – С. 35-41.
13. Клебанов, Г.И. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г.И. Клебанов, Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова и др. // Вестн. РАМН. – 1999. - №2. – С. 15-22.
14. Коваленко, Е.А. Полярографическое определение кислорода в организме / Е.А. Коваленко, В.А. Березовский, И.М. Эпштейн. – М.: Медицина, 1975. – 231 с.

15. Кондрашова, М.Н. Обследование состояния выделенных митохондрий / М.Н. Кондрашова, А.А. Ананенко // В кн.: Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М.: Наука, 1973. – С. 106-129.
16. Косых, А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации: Дис. ... д-ра мед. наук. - Киров, 1992. – 475 с.
17. Кучин А.В., Карманова Л.П., Хуршайнен Т.В. Способ выделения биологически активной суммы кислот из древесной зелени пихты. Патент РФ № 2161149. Бюлл. изобрет. - 2000. – №36.
18. Лаптева, Е.Н. Специфическая активность полипренольного препарата "Ропрен" при токсическом поражении печени в эксперименте / Е.Н. Лаптева, В.И. Рошин, В.С. Султанов // Клиническое питание. – 2007. - № 3. – С. 28-32.
19. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. - М.: «Слово», 2006. – 556 с.
20. Нарциссов, Р.П. Цитохимическая экспертиза качества жизни – вчера, сегодня, завтра / Р.П. Нарциссов, С.В. Петричук, З.Н. Духова и др. // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве.–Пушино, 1997. – С. 155-164.
21. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002.–312 с.
22. Хазанов, В.А. Регуляторы энергетического обмена – новый класс препаратов //Регуляторы энергетического обмена. Материалы симпозиума X Российского национального конгресса «Человек и лекарство».–Томск. – 2003. – С. 3-18.
23. Цапок, П.И. Хемилюминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови / П.И. Цапок, А.А. Галкин // Инф. листок № 175-98 Кировского ЦНТИ. - Киров. – 1998. – 3 с.
24. Lessler, M.A. Adaptation of polarographic oxygen sensors for biochemical assays // Methods of biochemical analysis. – 1980. – V. 28. – P. 175-199.

ANTIOXIDANT AND ENERGYPROTECTIVE PROPERTIES OF POLYPRENOLS FROM FIR NEEDLES AT MODELLING FACTORS OF ECOLOGICAL TROUBLE

© 2009 E.M. Karpova¹, N.K. Mazina¹, P.I. Tsapok¹, E.V. Novichkov¹,
V.G. Horobryh¹, A.V. Kuchin², I.V. Sheshunov¹
¹ Kirov State Medical Academy
² Institute for Chemistry of Komi SC UB RAS
Article is received 10/8/2009

Polyprenols from fir needles possess antioxidant and energyprotective action in conditions of modelling factors of ecological trouble. On the basis of results of the multifactorial analysis it is established, that ability to pharmacological correction of different pathological conditions is shown at polyprenols in equal measure, both at adverse influences of the physical nature, and at their combination with the damaging chemical factor.

Key words: *polyprenols, ecological trouble, multifactorial analysis*

Elena Karpova, Research Fellow. E-mail: karpova@kirovgma.ru

Nadezhda Mazina, Doctor of Medicine, Head of the Pharmacology Department

Petr Tsapok, Doctor of Medicine, Head of the Medical Biochemistry Department

Evgeniy Novichkov, Candidate of Medicine, Head of the Pathological Anatomy Department

Vasily Horobryh, Assistant at the Pathological Anatomy Department

Alexander Kuchin, Doctor of Chemistry, Director

Igor Sheshunov, Doctor of Medicine, Rector

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА МОРФОЛОГИЮ МИТОХОНДРИЙ И ДРУГИХ КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ ГЕПАТОЦИТА

М. Н. Курбат (vwmisha@mail.ru), Р. И. Кравчук (rimma.kravchuk@yandex.ru),
О. Б. Островская (astrowskaja@gmail.com)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Мелатонин (Melatonin, N-acetyl-5-methoxy-tryptamine) – эндогенный индоламин, который синтезируется главным образом шишковидной железой и обладает выраженным антиоксидантным эффектом.

Цель исследования. Изучить особенности ультраструктуры печени при воздействии мелатонина.

Материал и методы. Препарат мелатонина вводили нелинейным крысам-самцам внутривенно в дозе 3 мг/кг/сутки на протяжении 14 суток. Осуществляли электронно-микроскопическое исследование образцов печени с морфометрией митохондрий.

Результаты. Мелатонин оказывает влияние на ультраструктурные компоненты гепатоцитов, в том числе изменяет митохондриальную динамику в направлении уменьшения размеров и разветвленности оргanelл, увеличения их численности при сохранности концентрации внутренних мембран митохондрий в клетке.

Заключение. Мелатонин оптимизирует ультраструктуру гепатоцитов крыс при сохранности морфологического состояния микрососудистого русла и желчевыводящей системы органа.

Ключевые слова: мелатонин, митохондрия, печень, ультраструктура.

EFFECT OF MELATONIN ON THE MORPHOLOGY OF MITOCHONDRIA AND OTHER CELLULAR COMPONENTS OF THE HEPATOCYTE

M. N. Kurbat, R. I. Kravchuk, A. B. Astrowskaja

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. Melatonin (N-acetyl-5-methoxy-tryptamine) is an endogenous indoleamine, which is synthesized mainly by the pineal gland and has a pronounced antioxidant effect.

Objective. To study the features of the ultrastructure of the liver exposed to melatonin.

Materials and methods. Melatonin was administered to nonlinear male rats intragastrically at a dose of 3 mg / kg / day for 14 days. An electron microscopic study of liver samples with mitochondrial morphometry was performed.

Results. Melatonin affects the ultrastructural components of hepatocytes, including changes in the mitochondrial dynamics towards reducing the size and branching of the organelles and increasing their numbers while maintaining the concentration of mitochondrial inner membranes in the cell.

Conclusion. Melatonin optimizes the ultrastructure of rat hepatocytes while preserving the morphological state of the microvascular bed and organ biliary system.

Keywords: melatonin, mitochondria, liver, ultrastructure.

Введение

Мелатонин (Melatonin, N-acetyl-5-methoxy-tryptamine) – эндогенный индоламин, который синтезируется главным образом шишковидной железой и обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Печень активно аккумулирует мелатонин и является, по-видимому, единственным органом, где циркулирующий мелатонин метаболизируется, метаболиты также имеют выраженные антиоксидантные свойства. Препарат практически не проявляет токсичности и показывает хорошие результаты при коррекции ряда печеночных расстройств, в патогенезе которых ключевая роль принадлежит оксидативному стрессу [1]. Вместе с тем печеночные защитные влияния мелатонина связаны с его свойством регулировать различные молекулярные клеточные пути, такие как пролиферация, апоптоз, аутофагия, воспаление и онкогенез [1, 2]. При этом собственные эффекты препарат оказывает че-

рез взаимодействие с мелатониновыми рецепторами MT1 и MT2, которые экспрессируются в гепатоцитах, холангиоцитах и клетках экстрапеченочных билиарных путей [3].

Многочисленные исследования на животных свидетельствуют о способности мелатонина положительно влиять на повреждения печени, возникающие при моделировании широкого спектра патологических процессов, включая гепатиты разной этиологии, синдром ишемии-реперфузии печени, холестаза, печеночные стеатоз, фиброз, цирроз и карциноматоз [2-7]. Один из важных механизмов защитного влияния мелатонина при разного рода патологиях печени – его способность улучшать функциональное состояние митохондрий гепатоцитов через регуляцию проницаемости митохондриальных мембран, что ведет к увеличению депонирования Ca²⁺ и сдерживанию высвобождения цитохрома с и фосфодиэстеразы-1 (КФ 3.1.4.16, 2',3'-циклопуклеотид-2-фосфодиэстераза) [8, 9, 10]. В свою

очередь восстановление мелатонином трансмембранного митохондриального потенциала предотвращает в паренхиматозных клетках печени запуск запрограммированной клеточной гибели по митохондриальному пути [11].

Таким образом, в экспериментах на животных детально изучены биохимические пути и механизмы действия препарата, в то время как сведения о влиянии препарата на ультраструктуру интактной печени недостаточно.

Цель исследования – изучить особенности ультраструктуры печени при воздействии мелатонина.

Материал и методы

Исследование проведено на 10 белых нелинейных крысах-самцах массой $232,5 \pm 20,35$ г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Крысам опытной группы внутрижелудочно через зонд вводили суспензию препарата мелатонина («Меласон», производство ООО «Рубикон», Республика Беларусь) на 0,9% растворе натрия хлорида в дозе 3 мг/кг/сутки на протяжении 14 суток (группа «Мелатонин»). Контрольные животные получали внутрижелудочно эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида. За 12 часов до забоя животных лишали пищи с сохранением воды в качестве источника питья.

Эксперимент выполнен с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном обращении с животными. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 06.01.2015 г.).

Ультраструктурное исследование проводили в образцах печени, фиксированных 1% раствором четырехоксида осмия (OsO_4 , «Fluca», USA) на 0,1M буфере Миллонига (натрий фосфорнокислый, «Анализ-Х», Беларусь, NaOH, «Stanlab», Poland), pH 7,4, при +40С в течение 2 часов. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдитную смолу (Araldite, «Fluca», Germany). Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Germany) изготавливали полутонкие срезы (350 нм) и окрашивали метиленовым синим («Анализ-Х», Беларусь). Препараты просматривали в световом микроскопе (Leica, Germany) и выбирали участок для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата (Uranyl, «MERCK», натрий лимоннокислый, «Анализ-Х», Беларусь) и цитратом свинца по E. S. Reynolds. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Japan) при увеличении 10 000-50 000 и ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался

комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Germany) и программы iTEM (Version 5,0 (Build 1224); Serial Number A3766900-7E852FAB) для обработки изображений.

Для морфометрической оценки митохондриального аппарата в каждом препарате анализировали 20 непересекающихся полей зрения при увеличении 20 тыс. и 10 полей зрения при увеличении 50 тыс. (для расчета концентрации внутренних мембран митохондрий (КВММ)).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Оценку распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25-75% интерквартильного интервала.

Результаты и обсуждение

На светооптическом уровне гистоархитектоника печеночной ткани животных, получавших мелатонин, соответствовала структуре печени контрольных крыс. Цитоплазма гепатоцитов во всех ацинусах отличалась однородностью окрашивания. Вокруг части портальных трактов наблюдалась незначительная инфильтрированность лимфоцитарно-макрофагальными клеточными элементами. Как и в печени контрольных животных, в разных участках дольки регистрировались единичные мелкие очаги внутридольковой воспалительной реакции, состоящие из 7-10 элементов, преимущественно круглоклеточных. Выявлялись многочисленные двуядерные гепатоциты. Синусоидные капилляры были в норме. Митотическая активность находилась на уровне показателей контрольных крыс и составляла 0,026%.

Электронно-микроскопическое изучение печени крыс, получавших мелатонин, свидетельствовало о положительном влиянии этого препарата на структурное состояние органа. Все гепатоциты отличались одинаковой умеренной электронной плотностью цитоплазмы (рис. 1). Данное обстоятельство может свидетельствовать о равномерном морфофункциональном состоянии гепатоцитов в пределах ацинуса.

Ядра локализовались в центре гепатоцитов, в большинстве клеток отличались овальной формой, содержали преимущественно эухроматин, с незначительной периферической концентрацией гетерохроматина, как правило, крупное, часто эксцентрично локализованное ядрышко с преобладанием гранулярного компонента. В кариолемме выявлялись отчетливые широкие поры. Подобное состояние ядерного аппарата оценивается как активное.

Заслуживало внимания ультраструктурное состояние митохондрий. Митохондрии локализовались в клетках диффузно, не образуя скоплений (рис. 1). Органеллы отличались преи-

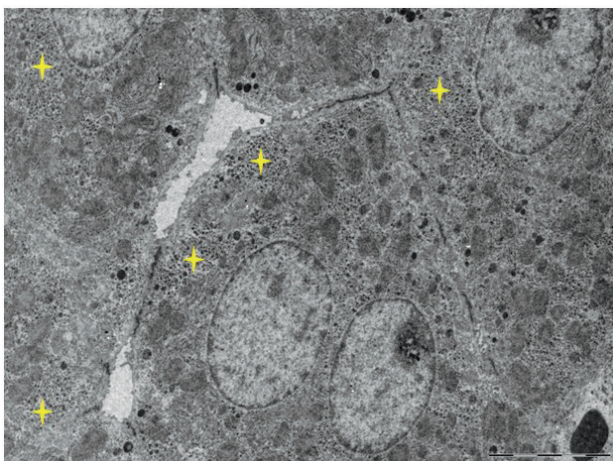


Рисунок 1. – «Мелатонин». Гепатоциты. Первая зона ацинуса. Звездочки – поля гликогеновых включений. ×5000

мощественно овальной и бобовидной формой, умеренно электронно-плотным матриксом, многочисленными, четкими, радиально ориентированными кристами с нерасширенными интракристными промежутками (рис. 2). Подобное состояние митохондрий соответствует их оптимальному биосинтетическому и биоэнергетическому потенциалу и структурной организованности. У контрольных животных митохондрии отличались большим полиморфизмом и чаще – неупорядоченной ориентацией крист (рис. 3).

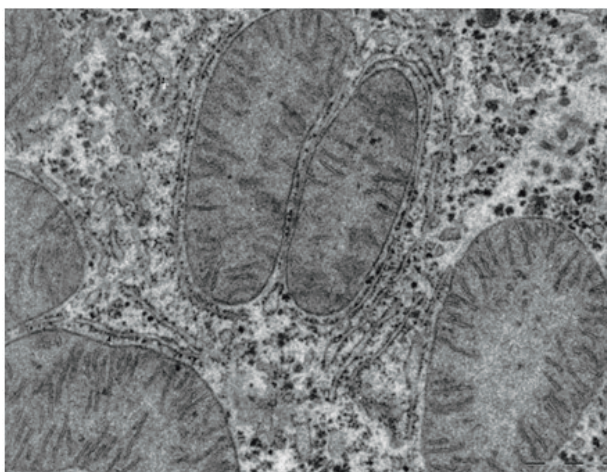


Рисунок 2. – «Мелатонин». Овальная и бобовидная форма митохондрий с кристами, ориентированными радиально. ×40 000

Среди основной популяции митохондрий находились гантелеобразные формы, которые принято расценивать как предшествующие их делению. Встречались разветвленные митохондрии (рис. 4), которые либо являются результатом слияния органелл, либо это естественная форма митохондрий, от которых отпочковываются фрагменты с формированием новых органелл, что определяет митохондриальную динамику в клетках (баланс между слиянием и делением) [12].

При этом, если в контроле в некоторых гепатоцитах обнаруживались единичные набухшие

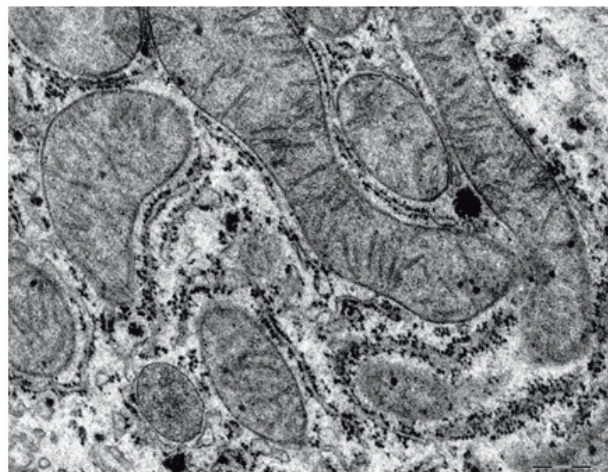


Рисунок 3. – «Контроль». Полиморфизм митохондрий. Кристы ориентированы либо поперечно длинной оси органелл, либо неупорядоченно. ×40 000

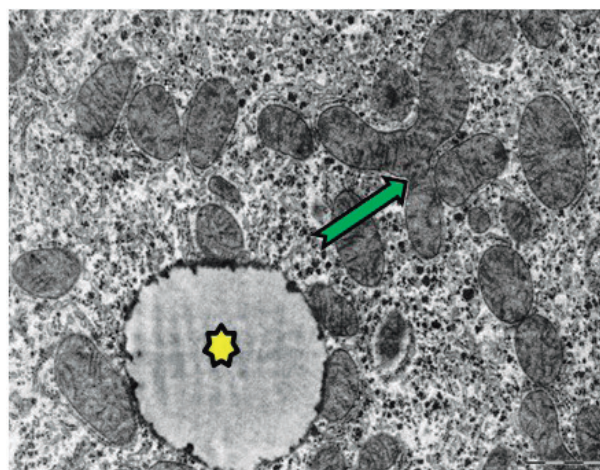


Рисунок 4. – «Мелатонин». Митохондрия, имеющая разветвленную форму (стрелка). Тесный контакт митохондрий с липидной каплей (звездочка). ×20 000

митохондрии, содержащие электронно-светлый матрикс и укороченные кристы (рис. 5), то при введении мелатонина такие органеллы не обнаруживались.

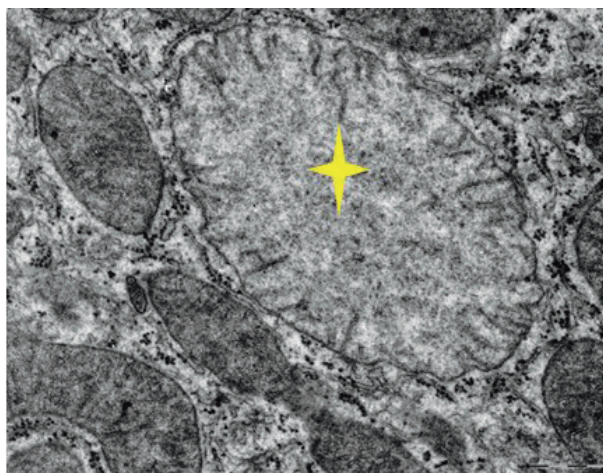


Рисунок 5. – «Контроль». Митохондрия, содержащая электронно-светлый матрикс и укороченные кристы. ×40 000

Для оценки морфофункционального состояния митохондриального аппарата проведено морфометрическое исследование (таблица).

Морфометрические показатели согласуются с представленными выше визуальными наблюдениями. Так, достоверное увеличение показателя фактора формы, который определяет степень митохондриальных разветвлений, свидетельствует о возрастании «компактности» органелл. Одновременно достоверно уменьшались средний периметр, площадь (тенденция), а также средний и максимальный диаметры одной митохондрии. Однако это не привело к снижению концентрации внутренних мембран митохондрий на единице площади цитоплазмы (КВММ), что, по-видимому, связано с увеличением количества Мх в единице объема цитоплазмы, а также с возрастанием количества и суммарной длины крист в одной органелле.

В перипортальной области (первой зоне ацинуса) отчетливой, параллельной упорядоченностью цистерн характеризовалась хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), содержащая многочисленные связанные рибосомы (рис. 6). Цистерны ГрЭС находились в тесном контакте с митохондриями. У контрольных животных ГрЭС также хорошо развита, но отличалась меньшей параллельной упорядоченностью цистерн (рис. 7).

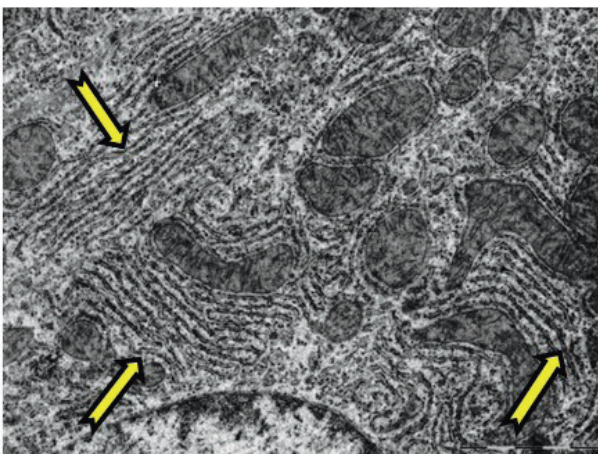


Рисунок 6. – «Мелатонин». Отчетливая параллельная упорядоченность цистерн хорошо развитой ГрЭС. ×15 000

На билиарном полюсе гепатоцитов локализовались одна-две диктиосомы умеренно развитого комплекса Гольджи, состоящего из 3-4 параллельных цистерн, нескольких конце-

Таблица – Морфометрические параметры митохондрий (Мх) гепатоцитов (Ме [LQ; UQ])

Морфометрические параметры	Контроль (n=5)	Мелатонин (n=5)
Средняя суммарная площадь сечений Мх на 100 мкм ² цитоплазмы, мкм ²	24,9 [23,0; 29,1]	22,8 [22,1; 23,0]
Среднее количество Мх/100мкм ² , шт.	68,8 [67,7; 75,0]	80,4 [66,2; 85,3]
Area (средняя площадь сечения одной Мх), мкм ²	0,38 [0,33; 0,43]	0,28 [0,26; 0,33]*
Perimeter (средний периметр одной Мх), мкм	2,49 [2,36; 2,60]	2,13 [2,04; 2,24]*
Aspect Ratio (соотношение сторон)	1,82 [1,77; 1,83]	1,74 [1,65; 1,81]
Elongation (фактор элонгации)	1,89 [1,83; 1,90]	1,78 [1,69; 1,86]
Gray Value Mean (средняя относит. электронная плотность Мх)	120,0 [105,1; 25,0]	104,5 [102,0; 106,6]
ECD (диаметр эквивалентного круга)	0,67 [0,62; 0,69]	0,57 [0,55; 0,61]*
Diameter Max	0,93 [0,90; 0,96]	0,80 [0,77; 0,83]*
Diameter Min	0,55 [0,49; 0,57]	0,45 [0,45; 0,49]#
Diameter Mean	0,81 [0,79; 0,85]	0,70 [0,67; 0,74]*
Sphericity (сферичность)	0,38 [0,37; 0,38]	0,42 [0,37; 0,43]
Shape Factor (фактор формы)	0,76 [0,74; 0,76]	0,78 [0,76; 0,78]*
Средняя суммарная длина крист в 1 Мх, мкм	1,01 [0,99; 1,19]	1,62 [1,22; 2,23]
Среднее кол-во крист в 1 Мх, шт.	6,3 [6,2; 7,2]	8,4 [7,6; 15,9]
Средняя длина 1 кристы, мкм	0,166 [0,162; 0,182]	0,160 [0,149; 0,169]
КВММ, мкм ⁻¹	19,0 [16,0; 20,3]	20,5 [20,2; 20,8]

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с контролем (p<0,05); # - тенденция к достоверности различия по сравнению с контролем (p<0,1)

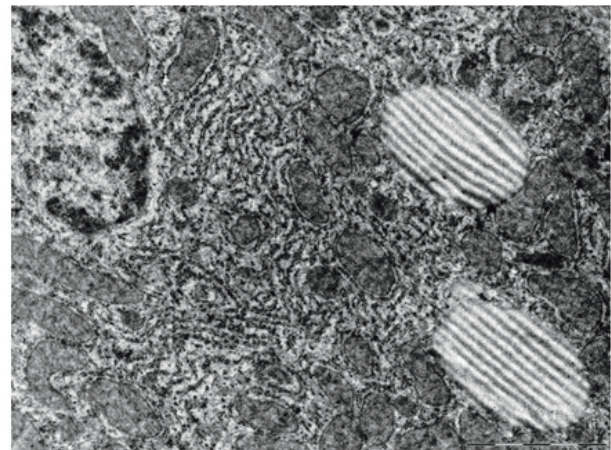


Рисунок 7. – «Контроль». Хорошо развитая ГрЭС, отличающаяся меньшей параллельной упорядоченностью цистерн. ×15 000

вых мешочков и секреторных вакуолей (рис. 8), в то время как у контрольных животных в составе пластинчатого комплекса часто регистрировалось большее число секреторных вакуолей, отличавшихся и более крупными размерами (рис. 9). На билиарном полюсе наблюдались в умеренном числе первичные и вторичные лизосомы, иногда, также как и в контроле, регистрировалось их некоторое скопление. Желчные каналцы не расширены, содержали многочисленные микроворсинки и характеризовались нормальной ультраструктурой специализированных межклеточных соединений. Желчные протоки были сформированы эпителиоцитами, имеющими типичную кубическую форму.

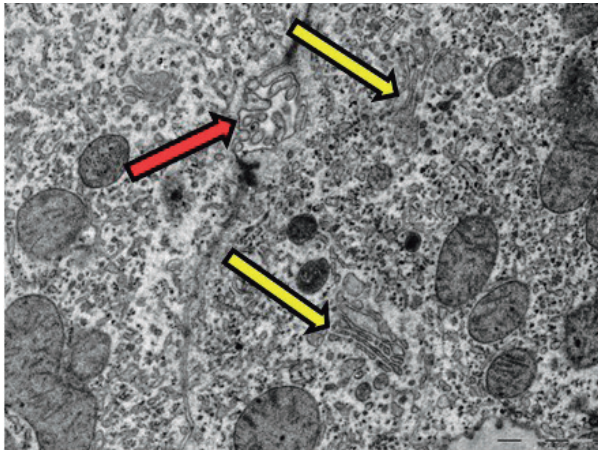


Рисунок 8. – «Мелатонин». Диктиосомы умеренно развитого комплекса Гольджи, состоящего из 3-4 параллельных цистерн, нескольких концевых мешочков и секреторных вакуолей (желтые стрелки). Желчный каналец – красная стрелка. $\times 25\ 000$

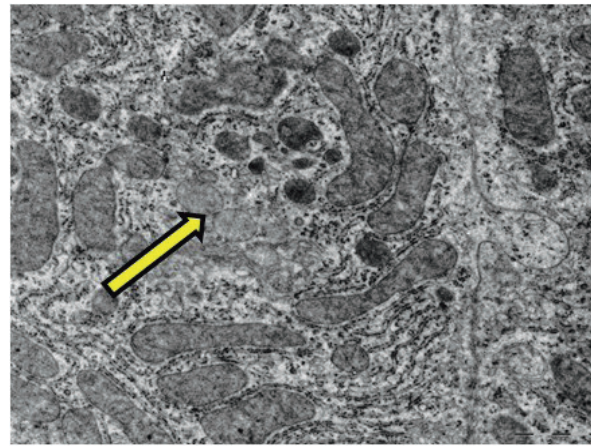


Рисунок 9 – «Контроль». Диктиосома пластинчатого комплекса, в составе которого – несколько крупных секреторных вакуолей. $\times 20\ 000$

Практически все гепатоциты содержали многочисленные розетки гликогена, локализованные диффузно, в части гепатоцитов формирующие гликогеновые поля с большей концентрацией последних на билиарном полюсе клеток (рис. 1). Липидные включения были единичными и встречались реже, чем в контроле.

Структурные элементы микрососудистой системы соответствовали норме. В просветах синусоидных капилляров, как и в печени контрольных животных, местами выявлялись мелкие очаги круглоклеточных элементов, в составе которых обнаруживались клетки Купффера с плотными

тельцами (лизосомами) и поглощенными, отжившими свой срок, эритроцитами. Обнаруживались единичные клетки Ито, находящиеся в разном функциональном состоянии, однако фиброзные изменения в печени не регистрировались.

Выводы

Электронно-микроскопическая характеристика печени крыс, получавших мелатонин, свидетельствует об оптимизации ультраструктуры гепатоцитов мелатонином при сохранности морфологического состояния микрососудистого русла и желчевыводящей системы органа.

References

- Mortezaee K, Khanlarkhani N. Melatonin application in targeting oxidative-induced liver injuries: A review. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(5):4015-4032. doi: 10.1002/jcp.26209.
- Zhang JJ, Meng X, Li Y, Zhou Y, Xu DP, Li S, Li HB. Effects of Melatonin on Liver Injuries and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(4):E673. doi: 10.3390/ijms18040673.
- Glaser S, Han Y, Francis H, Alpini G. Melatonin regulation of biliary functions. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014;3(1):35-43. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.10.04.
- Bonomini F, Borsani E, Favero G, Rodella LF, Rezzani R. Dietary Melatonin Supplementation Could Be a Promising Preventing/Therapeutic Approach for a Variety of Liver Diseases. *Nutrients.* 2018;10(9):E1135. doi: 10.3390/nu10091135.
- Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Romanowski M, Chojnacki J, Klupinska G. Protective role of melatonin in liver damage. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20(30):4828-4833.
- Esteban-Zubero E, Alatorre-Jiménez MA, López-Pingarrón L, Reyes-Gonzales MC, Almeida-Souza P, Cantín-Golet A, Ruiz-Ruiz FJ, Tan DX, García JJ, Reiter RJ. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol. Res.* 2016;105:108-120. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.018.
- Li Y, Yang Y, Feng Y, Yan J, Fan C, Jiang S, Qu Y. A review of melatonin in hepatic ischemia/reperfusion injury and clinical liver disease. *Ann. Med.* 2014;46(7):503-511. doi: 10.3109/07853890.2014.934275.
- Baburina Y, Odinkova I, Azarashvili T, Akatov V, Lemasters JJ, Krestinina O. 2',3'-Cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase as a messenger of protection of the mitochondrial function during melatonin treatment in aging. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2017;1859(1):94-103. doi: 10.1016/j.bbmem.2016.11.003.
- Ma Z, Xin Z, Di W, Yan X, Li X, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(21):3989-3998. doi: 10.1007/s00018-017-2618-6.
- Guo P, Pi H, Xu S, Zhang L, Li Y, Li M, Cao Z, Tian L, Xie J, Li R, He M, Lu Y, Liu C, Duan W, Yu Z, Zhou Z. Melatonin improves mitochondrial function by promoting MT1/SIRT1/PGC-1 alpha-dependent mitochondrial biogenesis in cadmium-induced hepatotoxicity in vitro. *Toxicol. Sci.* 2014;142(1):182-195. doi: 10.1093/toxsci/kfu164.
- Guha M, Maity P, Choubey V, Mitra K, Reiter RJ, Bandyopadhyay U. Melatonin inhibits free radical-mediated mitochondrial-dependent hepatocyte apoptosis and liver damage induced during malarial infection. *J. Pineal Res.* 2007;43(4):372-381. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00488.x.
- Galloway CA, Lee H, Yoon Y. Mitochondrial morphology – emerging role in bioenergetics. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;12(53):2218-2228. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.035.

УДК 612.017+615.399

АНТИОКСИДАТНОЕ И ИММУНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ЛИЧИНОК ВОСКОВОЙ МОЛИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ У КРЫС, ВЫЗВАННОМ ПОТРЕБЛЕНИЕМ КОРМА, ОБОГАЩЕННОГО ЖЕЛЕЗОМ

А.А. ОВСЕПЯН, Н.И. ВЕНЕДИКТОВА, М. В. ЗАХАРЧЕНКО, Р.Е. КА-
ЗАКОВ, М.Н. КОНДРАШОВА, Е.Г. ЛИТВИНОВА, И.Р. СААКЯН,
Т.В. СИРОТА, И.Г. СТАВРОВСКАЯ, П.М. ШВАРЦБУРД

Антиоксидантное и иммунопротекторное действие экстракта личинок восковой моли *Galleria mellonella* – биологически активной добавки, разработанной нами на основе старинного противотуберкулезного средства народной медицины, исследовалось на модели окислительного стресса, вызванного пищевой перегрузкой железом. Длительное потребление крысами корма, обогащенного железом в дозах, близких к принятым в ветеринарии, вело к развитию окислительного стресса и нарушениям иммунных и митохондриальных функций. Одновременное с железом добавление экстракта устраняло или снижало окислительный стресс и патологические изменения, вызванные длительным потреблением железа

Наряду с созданием новых высокоэффективных синтетических лекарств накапливаются данные о неблагоприятных побочных действиях при их применении, что заставляет обратиться к немедикаментозным природным лечебным средствам, которые, к сожалению, становятся уже малоизвестными. Одним из таких средств является экстракт личинок большой восковой моли, использовавшейся в народной медицине при лечении туберкулеза. Биологические исследования препарата проводили Мечников, его ученики и др. Особенно большой вклад в клиническое изучение препарата внес крупный московский кардиолог и врач широкого профиля С.А. Мухин. Помимо успешного применения препарата для лечения туберкулеза он открыл его лечебное действие при сердечных заболеваниях и общеукрепляющее действие на лиц пожилого возраста. В личном контакте С.А.Мухина и М.Н. Кондрашовой начались исследования в нашей лаборатории механизмов биологического действия препарата, который при поддержке ОАО ДИОД мы разрабатываем в качестве БАД, названной в знак уважения к С.А. Мухину «Натуральным экстрактом доктора Мухина». Разработанный препарат защищен патентом и имеет разрешение на применение.

Это остро востребованное средство не находит до сих пор широкого применения из-за недостаточных знаний механизмов его действия. Ранее мы показали, что спиртовой экстракт личинок восковой моли (ЭВМ) улучшает состояние туберкулезных

больных и людей с ослабленным иммунитетом [1–4]. В экспериментах на животных было показано, что ЭВМ повышает физическую активность, силу сердечных сокращений и устойчивость изолированного сердца крыс к высоким дозам строптангина. Прием ЭВМ также вел к повышению уровня гликогена в сердце и к аэробному сдвигу окислительного метаболизма в ткани сердца и аорты, что проявлялось в увеличении числа пирувата в митохондриях, особенно в сердце. Было обнаружено в опытах на стареющих крысах, что прием ЭВМ повышает устойчивость сердечной мышцы к искусственной ишемии [6]. Показано, что ЭВМ стимулирует рост и дифференцировку культивируемых клеток [7].

Многие заболевания, включая кардиологические, воспалительные и инфекционные, как острые, так и хронические сопровождаются развитием окислительного стресса. Умеренная перегрузка пищевым железом может служить моделью таких патологических состояний. При этом такая модель имитирует реальные состояния, сопровождающиеся избытком железа в организме. Широкая практика обогащения многих пищевых продуктов, напитков и лекарств железом с целью оздоровления может привести к перегрузке железом у людей, потребляющих такие продукты длительное время. Мы предположили, что ЭВМ содержит антиоксиданты и что антиоксидантная активность (АОА) препарата определяет широкий спектр его биологического действия. Ранее мы обнаружили АОА в ЭВМ *in vivo* с использованием нескольких модельных систем [8]. Мы использовали модель окислительного стресса и иммуносупрессии у крыс, вызванных длительным приемом пищи, обогащенной ветеринарным препаратом железа, чтобы определить, проявляет ли ЭВМ АОА *in vivo* и чтобы выявить связь между АОА и иммунопротекторными свойствами ЭВМ. Препараты железа используют для предотвращения анемии у растущих животных. Окислительный стресс будет резко выраженным у взрослых животных, так как они нуждаются в железе, чем меньше. Поэтому мы провели сравнительные исследования на молодых и взрослых животных.

Материалы и методы. В работе использовали ветеринарный препарат железа «Ферроглокин-75», содержащий 75 мг/мл железоз-декстрана производства «Белмедпрепарат» (НПК Биогель, Беларусь). Компоненты буферных растворов, субстраты и ингибиторы дыхания – Sigma. ЭВМ готовили из личинок большой восковой моли путем экстракции 40% этанолом. Личинки выращивали в стандартных условиях, как описано в [9]. В работе использовались крысы Wistar, содержащиеся в виварии ИТЭБ РАН. Было проведено две серии экспериментов: на растущих и взрослых животных. В первой серии использовали 1,5 месячных самцов (начальный вес 100–130 г.). Животные были разделены на три группы: I – контрольная группа – получала стандартный рацион; II группа вместе с основным рационом ежедневно в течение 10 недель получала препарат железа (1 мл/жив/сут); III группа получала препарат железа (1мл/жив/сут) а также ЭВМ (100 мкл/жив/сут). Добавки давались отдельно с небольшим объемом пищи. Во второй серии использовали 3-месячных самок крыс Wistar (вес 180–200 г.). Группы животных были такие же, как в первой серии, добавки давались в течение 12 недель.

В конце эксперимента животных декапитировали и исследовали состояние внутренних органов, уровень малонового диальдегида (МДА) в тканях, антиоксидантную активность (АОА) в крови, размер ассоциатов и дыхательную функцию митохондрий, иммунную активность нейтрофилов. Митохондрии сердца выделяли по методу Чанса и Хагихары за исключением добавления протеиназ к среде. После декапитации животных сердце быстро извлекали и помещали в охлажденную среду выделения, содержащую 250 мМ сахарозы, 10 мМ HEPES 1 мМ ЭГТА, 0,5% альбумин, рН 7,4. Ткань измельчали, отмывали от крови и гомогенизировали (соотношение ткани и среды 1:10). Гомогенат центрифугировали 7 мин при 400g. Супернатант центрифугировали в течение 10 мин при 12000g. Осадок суспензировали в среде, содержащей 250 мМ сахарозы, 10 мМ HEPES рН 7,4 и центрифугировали 12 минут при 12000g. Осадок суспензировали в той же среде в соотношении 1 : 0,1. Митохондрии хранили в ледяной бане. Митохондрии мозга выделяли как описано у Lai & Clark [10] с небольшими изменениями. Размельченную ткань мозга гомогенизировали на льду в 14 мл среды выделения, содержащей 250 мМ сахарозы, 10 мМ HEPES, 0,5 мМ ЭГТА, рН 7,4 и центрифугировали 3 мин при 2000 g. Супернатант центрифугировали 10 мин при 2000g и полученный супернатант

Таблица 1

Масса тела и внутренних органов крыс, получавших корм с добавкой железа или железа и ЭВМ

	Масса, г	Печень, г	Почки, г	Жир, г	Тимус, г	Надпочечники, г
Самки крыс в возрасте 3 мес., начальный вес 180–200 г						
Контроль	300±6,8	11±0,6	—	18,8±0,9	—	—
Fe	277±10,3	8,8±1,0*	—	10,5±1,8*	—	—
Fe+ЭВМ	296±8,4	10,6±0,2	—	15±1,9	—	—
Самцы крыс в возрасте 1,5 мес., начальный вес 100–130 г						
Контроль	400±1,8	14±0,35	3,4±0,12	11,3±1,0	0,6±0,07	0,067±0,007
Fe	429±14	14,5±1,2	3,3±0,09	13±1,0	0,6±0,1	0,075±0,006
Fe+ЭВМ	423±26	15,3±1,0	3,4±0,28	15,8±1,7	0,95±0,09	0,064±0,011

* P < 0,05 относительно контроля

тант центрифугировали при 12500g 8 минут. Осадок суспензировали в 0,25 мл среды без ЭГТА.

Эритроциты получали из гепаринизированной крови и разбавляли двумя объемами физраствора. Эритроциты осаждали центрифугированием при 1000 g 10 мин и дважды отмывали физраствором. 0,05 мл осажденных эритроцитов суспензировали в 0,3 мл воды и встряхивали в течение 15 минут при 4°C. Центрифугировали при 1000g 15 мин, осадок удаляли. Гемолизаты цельной крови получали, добавляя 0,1 мл физраствора и 0,35 мл дистиллированной воды к 0,05 мл гепаринизированной крови и оставляя смесь на 15 мин при 4°C. МДА в гомогенатах печени, эритроцитах, митохондриях мозга и сердца определяли спектрофотометрически по реакции с тиобарбитуровой кислотой [11]. АОА гемолизатов цельной крови и эритроцитов измеряли по степени ингибирования аутоокисления адреналина в щелочном (рН 10,6) карбонатном буфере. Образование адренохрома регистрировали на спектрофотометре UVIKON 923 при 347 нм [8].

Структурное и функциональное состояние митохондрий исследовали разработанным нами методом [12]. Размер ансамблей митохондрий и эндоплазматического ретикулула в гомогенатах тканей определяли путем компьютерной видеомикроскопии. 30 мкл гомогената добавляли к 970 мкл среды гомогенизации (125 мМ KCl, 10 мМ HEPES), перемешивали в течение 5 минут при разных температурах (18 и 28 °С) и помещали в камеру Горяева. Ансамбли исследовали микроскопией в темном поле и изображения фиксировали с помощью видеокамеры. Для каждого препарата проводили морфометрический анализ девяти случайно выбранных полей зрения, содержащих около 2000 объектов. Дыхание митохондрий исследовали полярографически, используя термостатируемую полярографическую ячейку с компьютерной регистрацией и обработкой полярограмм. Измерения проводили при 26 и 37°C для митохондрий сердца и мозга, соответственно. Скорость дыхания вычисляли по снижению содержания кислорода в ячейке в 1 мин на 1 мг митохондриального белка. Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов использовали реакционную смесь состава: гепарин 0,8 мкл; кровь 20 мкл; 0,2% нитросиний тетразолий 20 мкл; Смесь наносили на предметное стекло и добавляли 10 мкл 0,1% липополисахарида из *Salmonella typhimurium*. После перемешивания каплю смеси термостатировали в течение 30 минут при 37 °С во влажной камере. Каплю смывали 0,15 М фосфатным буфером (рН 7,2), готовили прижизненный препарат и число фагоцитирующих нейтрофилов в площади препарата определяли, регистрируя клетки, содержащие гранулы формазана.

Количество генерируемой митохондриями перекиси водорода определяли в присутствии сукцината и антимицина А [13] при 25°C по интенсивности хемиллюминесценции люминола в присутствии пероксидазы хрена при 425 нм. Митохондрии сердца (0,5 мг белка) добавляли к 1 мл среды, содержащей 120 мМ KCl, 10 мМ HEPES (рН 7,4), 0,5 мМ EDTA, 12,5 мкМ люминола и 1,1 единиц пероксидазы. Концентрацию перекиси выражали в нмоль/мин/мг белка. Белок определяли по Лоури. Статистический анализ результатов проводили по критерию Стьюдента

Результаты. В табл. 1 представлен вес животных в конце эксперимента и данные исследования органов. Длительное включение в рацион железа являлось очевидным стрессом для животных, особенно старых. Все животные этой группы имели серую взъерошенную шерсть. Наблюдались задержка роста, снижение накопления внутреннего жира, инволюция тимуса. Средняя масса печени и внутреннего жира была соответственно в 1,2 и 1,6 раз меньше, чем у контрольных животных. Брюшечная жировая ткань была опустошенной. Тимус большинства животных, потреблявших железо, был вялым и имел точечные кровоизлияния и очаги некроза. Другие органы (легкие, почки, сердце и селезенка) не отличались от контроля. У растущих животных по сравнению со взрослыми изменения были менее выражены. Потребление железа привело в этой группе животных даже к росту веса по сравнению с контролем, что связано с более интенсивной утилизацией железа в растущем организме. Добавление ЭВМ к рациону получающих железо крыс устраняло вызванные железом повреждения у взрослых животных: все физиологические показатели были близки к контролю. У растущих животных ЭВМ усиливал увеличение веса тела, печени, внутреннего жира и, особенно, тимуса.

Потребление с пищей железа увеличивало уровень МДА в митохондриях мозга и сердца, в печени растущих и взрослых

животных (табл. 2). Увеличение было высоким (в 1,9 раз) в митохондриях мозга. В эритроцитах прием железа по-разному влиял на перекисное окисление липидов у животных разных возрастов: у взрослых животных увеличивал, у растущих – снижал уровень МДА. У растущих животных добавка железа расходуется на поддержание основного пути его утилизации – на формирование эритроцитов, снижая тем самым повреждающее действие железа на клетки и предотвращая окислительное повреждение.

У взрослых животных образование эритроцитов не столь интенсивно и перегрузка клеток железом и их окислительное повреждение более выражены, чем у растущих животных. Прием ЭВМ приводил к снижению МДА в обеих группах по сравнению с контролем. Это свидетельствует об антиоксидантном действии препарата. Развитие окислительного стресса, вызванного приемом железа, сопровождалось изменениями со стороны системы антиоксидантной защиты. У растущих животных АОА крови на фоне приема железа повышался, а ЭВМ нормализовал уровень АОА крови (рис. 1). Рост АОА крови на фоне приема железа у молодых животных является компенсаторной реакцией в ответ на повышение скорости генерации активных форм кислорода под действием приема железа и свидетельствует о напряжении системы антиоксидантной защиты организма. ЭВМ нормализует уровень АОА крови, что является следствием ослабления давления окислительного стресса на систему антиоксидантной защиты. У взрослых животных прием железа снижал уровень АОА крови, и ЭВМ не предотвращал этого спада (данные не представлены). На фоне приема железа шло изменение параметров дыхания митохондрий, что проявлялось в гиперактивации дыхания на сукцинате в митохондриях сердца и снижении скорости дыхания в мозге у особей, получавших железо (рис. 2А). Прием ЭВМ предотвращал изменение дыхания в митохондриях.

Митохондрии являются одними из основных источников супероксида и перекиси водорода в клетке. Генерация этих активных форм кислорода зависит от скорости дыхания: увеличение скорости дыхания приводит к снижению генерации H₂O₂ [13–15]. Образование перекиси мы исследовали на митохондриях сердца, где низкий уровень каталазы.

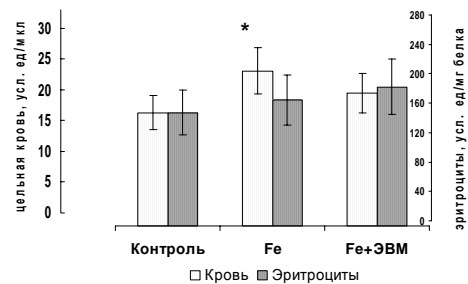


Рис. 1 Антиоксидантная активность гемолизатов цельной крови и эритроцитов крыс, получавших корм, обогащенный железом или железом с добавкой ЭВМ. За условную единицу принимали 50% ингибирование аутоокисления адреналина в стандартных условиях. * P < 0,05 относительно контроля

Как и ожидалось, скорость образования перекиси в митохондриях сердца с гиперактивированным дыханием (в группе, получавшей железо) была ниже, чем в контроле (рис 2Б). Однако, хотя ЭВМ приводил к снижению скорости дыхания митохондрий крыс, получавших железо, это не приводило к увеличению генерации H₂O₂. Это может быть проявлением антиоксидантной активности ЭВМ, которая предотвращает избыточную продук-

цию перекиси, вызванную снижением скорости дыхания. По-видимому, это связано со способностью ЭВМ уничтожать супероксидный анион-радикал – предшественник перекиси.

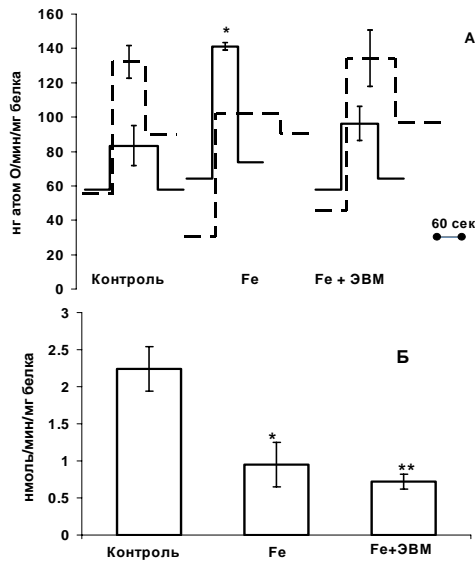


Рис. 2 Скорость дыхания и генерации перекиси водорода в митохондриях крыс, получавших корм, обогащенный железом или железом и ЭВМ. А: скорость дыхания; Б: генерация перекиси водорода. Сплошные линии – митохондрии сердца взрослых крыс, пунктирные линии – митохондрии мозга растущих крыс. * P < 0.05; ** P < 0.01 compared with control

Таблица 2

Уровень МДА в тканях крыс, получавших с пищей препарат железа или препарат железа в сочетании с ЭВМ

Группы	Растущие животные			Взрослые крысы	
	Митохондрии мозга, нмоль/мг белка	Гомогенат печени, нмоль/мг белка	Эритроциты, мкмоль/л	Митохондрии сердца, нмоль/мг белка	Эритроциты, мкмоль/л
Контроль	8,7±0,14	0,9±0,14	309±19	2,2±0,4	553±8
Fe	13,3±0,45*	1,7±0,09*	250±17	2,6±0,2	588±8
Fe+ЭВМ	9,4±0,85	—	266±26	2,0±0,2	506±14

* P < 0.05 относительно контроля

Ранее нами был разработан тест, позволяющий оценивать состояние митохондрий, который включает измерение способности митохондрий в гомогенате образовывать комплексы – ансамбли с участием эндоплазматического ретикула. Этот тест очень чувствителен к физиологическому состоянию организма [12]. Разрушение ансамблей говорит о повреждении митохондрий. Размер ансамблей митохондрий печени взрослых крыс, получавших железо, снижался на 30%. Одновременный прием ЭВМ предотвращал вызванное железом разрушение (табл. 3). У растущих животных прием железа не вел к изменению размера митохондриальных ансамблей, что говорит об отсутствии нарушений в структурном взаимодействии митохондрий и эндоплазматического ретикула.

Таблица 3

Средняя площадь митохондриальных ансамблей в гомогенатах печени взрослых крыс

Группы животных	Площадь митохондриальных ансамблей, μm^2
Контроль	55,7±5,2
Fe	42,6±2,0*
Fe+ЭВМ	56,0±2,8

В процессах фагоцитоза повреждающее действие железа и защитный эффект ЭВМ были особенно ярко выражены. У взрослых животных длительное включение железа в рацион приводило к значительному ингибированию иммунной активности полиморфноядерных лейкоцитов, что проявлялось по снижению способности к адгезии, уменьшению диаметра клеток и фагоцитарной активности после стимуляции липополисахаридом из

Salmonella typhimurium (рис. 3А). У принимавших железо животных способность нейтрофилов к адгезии снижалась на 75%, диаметр активированных клеток – на 50%, число клеток с включенными гранулами НСТ снижалось на 90%. Включение ЭВМ в рацион животных, получавших железо, в значительной степени предотвращало по всем показателям вызванные железом нарушения. Нарушения со стороны иммунной системы, вызванные железом, проявлялись также морфологическими изменениями другой иммунной ткани – тимуса, где наблюдались дряблость, точечные кровоизлияния, очаги некроза. У взрослых крыс эти изменения были более выраженными и наблюдались практически у всех животных (Рис3Б). Прием ЭВМ примерно втрое сокращал повреждение тимуса как у взрослых, так и у растущих крыс.

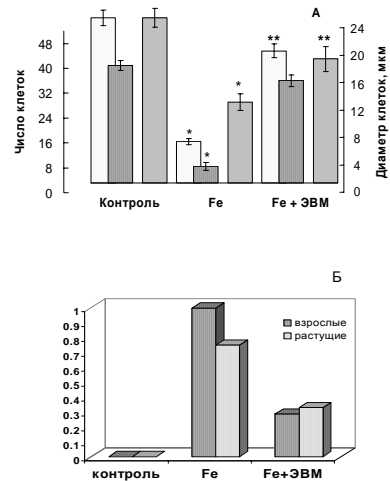


Рис. 3 ЭВМ предотвращает иммунные нарушения у крыс, вызванные Fe-обогащенной диетой. А: Адгезия, фагоцитоз, и диаметр (слева направо) активированных нейтрофилов у взрослых крыс, получавших обогащенный железом корм без добавки или с добавкой ЭВМ. Б: Процент животных с повреждениями в тимусе (кровоизлияния, очаги некроза, дряблость) при потреблении с кормом железа или железа в комбинации с ЭВМ. *P < 0.001; ** P < 0.05 относительно контроля.

Продолжительное включение в пищу добавки железа в низких лечебных дозах может вести к патологическим нарушениям, степень тяжести которых коррелирует с уровнем индуцированного железом окислительного стресса. У растущих животных повреждения менее выражены, чем у взрослых. Окислительный стресс проявлялся ростом уровня МДА в тканях и вел к увеличению или снижению АОА крови (в зависимости от тяжести окислительного стресса). На рис 4 видно, что вес тела и содержание МДА связаны обратной зависимостью в обеих экспериментальных группах. Чем успешнее проходило формирование организма, тем меньшее количество МДА содержалось в эритроцитах.

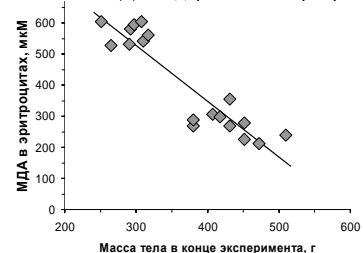


Рис. 4. Соотношение между массой тела животных в конце эксперимента и уровнем малонового диальдегида в эритроцитах

Закключение. Известно, что многие заболевания сопровождаются развитием окислительного стресса и нарушением обмена железа. Последнее приводит к снижению иммунитета. Мы обнаружили, что ЭВМ защищает иммунные клетки (белой крови и тимуса) от повреждения при развитии окислительного стресса in vivo, вызванного длительным приемом пищи, обогащенной железом. ЭВМ предотвращает развитие окислительного стресса в тканях и сохраняет структурную и функциональную активность митохондрий, особенно сердца. Выявленная нами способность улучшать функциональное состояние митохондрий сердца, а также способность увеличивать уровень гликогена и снижать

ацидоз в сердечной мышце подтверждают данные С.А.Мухина о лечебном действии препарата и показывает его механизмы.

Антиоксидантная активность, продемонстрированная нами *in vivo*, а также иммунопротекторные свойства препарата лежат и в основе его противотуберкулезного действия. Исследования позволяют надеяться, что ЭВМ может быть использован в терапии заболеваний, патогенез которых первично обусловлен нарушением реутилизации железа – атаксии Фридриха, β-талассемии, последствиями гемодиализа, для снижения побочных эффектов антибиотиков и профилактики инфекционных и респираторных заболеваний. Для лечения этих патологий применяют лекарственные средства с побочным действием. Особенно токсичны противотуберкулезные препараты новых поколений. Использование нетоксичного природного препарата, поддерживающего иммунную систему человека, весьма актуально.

Литература

1. Litvinova E.G. et al. // Mitochondrion.– 2002.– Vol.1.– P.523.
2. Ovsepyan A.A. et al. Young doctors on the threshold of the third millennium, materials of the conference.– Yerevan, 2001.– P.103
3. Дмитриева Н.В. и др. Апитерапия сегодня.– Рыбное, 1993.– С.59.
4. Гусак Ю.К. и др.// Проблемы эндокринологии в акуше-ве и гинекол.– М., 1997.– С.146.
5. Rachkov A.K. et al. // J. Pharm. Pharmacol.– 1994.– Vol.46, №3.– P.221–225.
6. Спирidonov Н.А. и др. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве.– Пушкино, 1996.– С.187–195.
7. Spiridonov N.A. et al. // Comp. Biochem. Physiol (C).– 1992.– Vol.102.– P.205–208.
8. Сирота Т.В. и др. // Биоантиоксидант. Тез. 6-й междунар. конф.– М., 2002.– С.528–530.
9. Пат. 2038086 РФ. Способ получения биологически активного продукта из личинок большой восковой моли/ Спиридонов Н. А., Рачков А.К., Мухин С.А., Кондрашова М.Н. // Бюл. №18.– 27.06.1995
10. Lai J. C. K., Clark J. B. // Methods in Enzymology.– 1979.– Vol.55.– P.51–59.
11. Ohkava H. // Analytical Biochemistry.– 1979.– Vol.95.– P.351–358.
12. Kondrashova M. N. et al. // Mitochondrion.– 2001.– Vol.1.– P.249–267.
13. Litvinova E.G. et al. Proc.of the XIth Biennial Meet. of the Society for Free Radical Research International.– Paris, France, 2002.– P.93–96.
14. Barrost M. et al.//J.Biol. Chem.– 2004.– Vol.279.– P.49883.
15. Balaban R. S. et al. // Cell.– 2005.– Vol.120.– P.483–495.

THE ANTIOXIDATIVE AND IMMUNOPROTECTIVE EFFECTS OF THE BEE MOTH LARVAE EXTRACT DURING OXIDATIVE STRESS IN RATS INDUCED BY INTAKE OF IRON-ENRICHED FEED

A.A. OVSEPYAN, N.I. VENEDIKTOVA, M.V. ZAKHARCHENKO,
R.E. KAZAKOV, E.G. LITVINOVA, M.N. KONDRASHOVA,
I.R. SAAKYAN, T.V. SIROTA, I.G. STAVROVSKAYA,
P.M. SHVARZBURD

Summary

The mechanism of biological activity of a new food additive that we have developed on the basis of the ancient folk antituberculosis remedy, the bee moth (*Galleria mellonella*) larvae extract, is presented. The antioxidative and immunoprotective effects were studied in a model of oxidative stress induced in rats by high-iron diet. A long-term consumption of feed supplemented by iron at doses close to those used in veterinary practice led to the development of oxidative stress in rats, and to disturbance of immune and mitochondrial functions. The administration of the extract to iron-fed rats eliminated or substantially reduced the oxidative stress and related pathological changes caused by long-term high-iron intake.

Key words: bee moth, *Galleria mellonella* larvae

УДК 615.015.21

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ БОЛЬНЫХ ДОРСОПАТИЯМИ МЕТОДАМИ БИОДИНАМИЧЕСКОЙ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ГОМЕОПАТИИ

О.Г. САФОНИЧЕВА, Г.А. КОРОЛЕВА*

Болезни позвоночника и мышечно-суставной системы все чаще встречаются у людей молодого и среднего возраста, сопровождаются длительной утратой трудоспособности и снижением качества жизни. Высокая обращаемость (второе место после ОРЗ) и большие экономические затраты, связанные с госпитализацией, способствуют разработке новых технологий реабилитации пациентов данной категории [1–5]. Широко используется термин «дорсопатия», который в МКБ X пересмотра объединяет болевые синдромы в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии, связанные с дегенеративными заболеваниями позвоночника и межпозвоночных дисков. К дорсалгиям относят нервно-генные болевые синдромы, связанные с формированием триггерных точек в фасциях и мышцах. Часто в клинике болевого синдрома выделяют миофасциальный, вертеброгенный, висцерогенный и психогенный компоненты.

В развитии дорсопатий шейно-грудной локализации большая роль отводится неадекватному позному напряжению, гиподинамии (чаще это встречается у лиц, ведущих гипокинетический образ жизни в связи с профессиональными нагрузками), метаболическим нарушениям (ожирение), которые при этом возникают, эмоциональным перегрузкам и стрессовым факторам. Наряду с вовлечением в патологический процесс костно-суставных структур, значительную роль в клинической картине болевого синдрома в спине играет поражение мышц, связок и регионарной сосудистой системы. Миофасциальные и мышечно-тонические синдромы шейной локализации становятся при этом и причиной боли, и причиной компрессии сосудистых сплетений на экстракраниальном уровне, что вызывает ухудшение мозгового кровообращения. Вегето-сосудистый, ирритативно-компрессионный вертеброгенный компоненты и афферентно-эфферентная нейроваскулярная дисрегуляция ускоряют декомпенсацию в сосудистой системе вертебрально-базиллярной системы.

В медицинскую практику широко входят нелекарственные методы, направленные на активизацию собственных защитных механизмов организма, нормализующие измененные показатели гомеостаза. Среди нелекарственных методов, направленных «внутри организма», наибольшей популярностью пользуются акупунктура, мануальная терапия, биорезонансная терапия, гомеопатия. Исследования показывают эффективность применения комплексных гомеопатических препаратов фирмы «Хель» при терапевтических, неврологических и психосоматических патологических состояниях. Появление работы, показывающие целесообразность использования методов мануальной терапии с целью коррекции биомеханических нарушений (функциональных блокад, пострурального дисбаланса мышц) в значимых регионах позвоночника, которые лежат в основе болевого ирритативного или дефицитарного синдрома.

Однако в доступной литературе нет описания методики комплексного воздействия на основные патогенетические звенья и нормализующие механизмы саногенеза, с учетом структурной и информационно-метаболической составляющих гомеостаза у пациентов с шейно-грудной дорсопатией.

Цель – разработка комплексного восстановительного лечения шейно-грудной дорсопатии с применением методов мягкотканевой мануальной терапии и гомеопатии.

Материалы и методы. С целью постановки диагноза, а также объективизации эффективности лечения было обследовано и пролечено 98 больных с шейной дорсопатией. Средний возраст больных составил 45±1,4 лет. Мужчин – 40 человек, женщин – 58 человек. Длительность заболевания к моменту обследования составляла от нескольких месяцев до 18 лет. Средняя продолжительность заболевания составила от 3 до 10 лет (в среднем 5,1±1,32 лет), что говорит о хроническом течении дорсопатий.

Всем больным было проведено следующее обследование:

1. Клинико-неврологическое обследование.

* Кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии ММА им. И. М. Сеченова

Лазарев В.В., Гадо́мский И.В.

СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В СТРУКТУРЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ В НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ (Обзор литературы)

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Lazarev V.V., Gadomsky I.V.

SUCCINATE CONTAINING PREPARATIONS IN THE STRUCTURE OF THERAPEUTIC AGENTS IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Резюме

Представленный материал основан на публикациях, полученных в свободном доступе из баз PubMed, Scopus, Medline, рецензируемых медицинских журналов, монографий, клинических рекомендаций, методических пособий. Рассматриваются вопросы применения сукцинатсодержащих препаратов в комплексе терапевтических средств у пациентов в критических состояниях. Несмотря на неоднозначную позицию в отношении эффективности применения этих препаратов в отечественной и зарубежной медицинской практике, представлены данные широкого применения препаратов этой группы в разных возрастных категориях и при разных патологических состояниях.

Ключевые слова: сукцинат, янтарная кислота, неотложные состояния, интенсивная терапия, анестезиология, дети

Abstract

The presented data are based on the publications freely accessed from PubMed, Scopus, Medline databases, reviewed medical journals, monographs, clinical recommendations, and guidance manuals. The issues of using succinate containing preparations in the complex of therapeutic preparations in patients in critical conditions are reviewed. In spite of ambiguous position in relation to effective usage of the preparations in domestic and foreign medical practice, the data of widely usage of these preparations in patients of different age and in various pathological conditions are submitted.

Key words: succinate, succinic acid, medical emergencies, intensive care, anesthesiology, children

Янтарная кислота – двухосновная предельная карбоновая кислота, являющаяся одним из звеньев клеточного дыхания посредством цикла трикарбоновых кислот. Главные преимущества сукцината перед другими метаболическими субстратами видны в условиях гипоксии, на начальных этапах которой продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления возрастают. При декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты возникают торможение цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), активация анаэробного гликолиза. В этот момент и до наступления необратимых биохимических повреждений восстановление процессов энергообмена начинает зависеть от сукцината, в том числе

и от экзогенного его поступления. В этих условиях при восстановлении физиологического содержания янтарной кислоты нарастает уровень эндогенного никотинамидадениндинуклеотид (НАД), от содержания которого зависит скорость протекания начальных реакций ЦТК. К дополнительным, но не менее важным антигипоксическим эффектам экзогенного сукцината относят стимуляцию сукцинатоксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона, а также стимуляцией белкового метаболизма [33]. Благодаря этим свойствам янтарная кислота имеет широкое применение

ние в биохимической промышленности. В частности, в производстве лекарственных средств.

Сукцинатсодержащие препараты используются в различных отраслях медицины. Особенно широкое распространение они получили как антиоксиданты и цитопротекторы. Рекомендации по применению данной группы лекарственных веществ неоднозначны, а сами сукцинатсодержащие препараты имеют своих поклонников и противников. Так, например, препараты с нейропротективной активностью (цитофлавин, мексидол) являются стандартом терапии ишемических поражений мозга (приказ МЗ РФ №513 от 01.08.2007 г.) [17]. В рекомендациях Американской ассоциации инсульта и Американской ассоциации сердца (ASA/AHA) [35, 34] от 2011 г. в оценке нейропротективных свойств технологий и лекарственных средств отмечается, что ни один фармакологический агент не продемонстрировал достоверной эффективности. То же утверждает Европейская организация инсульта (ESO) [40]. Таким образом, в этом аспекте возникает некий конфликт зарубежных и отечественных школ в контексте использования сукцинатсодержащих препаратов как нейропротекторов. Однако препараты янтарной кислоты получили широкое распространение за рубежом в качестве противомигренозных средств, холинолитиков, антидепрессантов и т.д. Данный литературный обзор посвящён характеристике сукцинатсодержащих препаратов и особенностям их распространения в России и за рубежом.

К отечественным наиболее широко используемым препаратам янтарной кислоты относят цитофлавин, реамберин, мексидол. Все эти лекарственные средства позиционируются как антиоксиданты и антигипоксанты. Гипоксия является сложным функционально-метаболическим нарушением, в основе которой лежит снижение доставки и утилизации кислорода в клетках организма, что может быть обусловлено нарушением функций организма: дыхательной, сердечно-сосудистой систем, транспорта крови, митохондриальной дисфункцией. Механизм развития гипоксии, представляющий собой несоответствие между потребностью тканей в кислороде и доставкой его, связан, прежде всего, с нарушением окисления в результате затруднения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к повреждению мембран лизосом с выходом аутолитических энзимов в межклеточное пространство [14].

Цитофлавин – комбинированный раствор для внутривенного введения, в состав которого входят янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин [18]. Все эти компоненты обладают метаболическим, нейропротективным и антиоксидантным действием. Согласно приказу МЗ РФ №513 от 01.08.2007 г. препарат входит в стандарты лечения острого нарушения мозгового кровообращения благодаря своей способности активировать внутриклеточный синтез белка, способствовать утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) через шунт Робертса. Цитофлавин улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания [18].

Цитофлавин хорошо зарекомендовал себя как препарат с выраженной нейропротективной и антиоксидантной активностью. В условиях поражения мозга, в частности ишемии и ЧМТ, данный препарат снижает скорость падения количества АТФ, восстанавливает аэробный гликолиз и препятствует разрушению клеточных мембран свободными радикалами [21, 36, 7].

Клинический эффект Цитофлавина в комплексной терапии ишемического инсульта проявляется:

- восстановлением неврологического дефицита;
- снижением летальности;
- значимым увеличением индекса социальной адаптации по шкале Бартел;
- восстановлением когнитивных функций у пациентов [22, 24, 7].

Доказана эффективность цитофлавина в интенсивной терапии пациентов с черепно-мозговой травмой, в том числе пожилого возраста. Лебедева и соавт. (2014) провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором продемонстрирован ряд положительных эффектов от применения цитофлавина в виде улучшения когнитивных функций, ускорения реабилитации, улучшения обменных процессов [12].

Применение Цитофлавина при гнойном (бактериальном), серозном менингитах, менингеальной форме клещевого энцефалита наряду с базисной терапией: способствует нормализации качественных и количественных характеристик цереброспинальной жидкости; повышает антиоксидантный потенциал сыворотки

ки крови и цереброспинальной жидкости; повышает иммунобиологическую резистентность организма [6].

В рамках Конгресса «Евроанестезия-2011» было представлено сообщение об уменьшении сердечно-сосудистых осложнений и сокращении периода реабилитации при применении метаболотропных цитопротекторов [38]. Эти результаты были подтверждены исследованием, показавшим, что период реабилитации в группе больных, получающих цитофлавин в стандартной дозировке, на 32% короче, чем в контрольной [9].

Реамберин – инфузионный препарат, имеющий в своем составе основное действующее вещество – меглюмина натрия сукцинат, а также хлориды натрия, калия, магния и гидроксид натрия с фармакодинамикой, похожей на остальные сукцинатсодержащие препараты [18].

Реамберин® обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием. [18]

Реамберин нашел применение в различных областях медицины. Например, Велиев Н.А. и соавт. показали в своих исследованиях противовоспалительное действие препарата путем увеличения продукции ИЛ-10 (интерлейкина-10) и снижение ИЛ-6 (интерлейкина-6), активации перитонеальных макрофагов и функционально активных нейтрофильных гранулоцитов в перитонеальном экссудате при лечении больных абдоминальным сепсисом [3, 33]. Реамберин эффективен при легочных патологиях как метаболическое сопровождение основной терапии [25, 33]. В интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами инфузии Реамберина приводили к уменьшению длительности коматозного состояния, снижению сроков пребывания больных в реанимационном отделении и уменьшению общей летальности. Авторы [13, 28, 29, 33] считают, что успех терапии обусловлен снижением степени гипоксии, что проявлялось восстановлением потребления кислорода и, как следствие, ростом антиоксидантной активности. Проведенные клинические исследования показали высокую эффектив-

ность Реамберина в интенсивной терапии острой кишечной недостаточности, что проявлялось нормализацией перистальтики кишечника путем воздействия на биоэнергетические процессы, происходящие в мышечной оболочке тонкой кишки, купированием нарушений сократимости мышечной стенки кишки [16, 33]. Проблемам оксидативного стресса, метаболическим нарушениям при остром калькулезном холецистите, механической желтухе и перитоните посвящено несколько исследований, которые детализируют не только механизмы управляемой липопероксидации, но и обосновывают включение сукцинатсодержащих растворов для ее активной профилактики [2, 15, 27, 18, 33].

Реамберин широко применяется также и в анестезиологии. Включение реамберина в стандартные инфузионные схемы помогло добиться следующих эффектов:

- увеличение теплопродукции у анестезированных пациентов;
- снижение энтропии ЭЭГ на травматичном этапе операций и увеличение перфузионного индекса во время операции, а в послеоперационном периоде – к росту энтропии и снижению перфузионного индекса;
- потенцирование действия препаратов анестезии во время операции и активное пробуждение пациентов при снижении концентрации анестетиков после операции [8, 30, 31].

Реамберин успешно применяется в «детской» анестезиологии, оказывая положительные эффекты на теплопродукцию у детей, снижая частоту когнитивных нарушений в послеоперационном периоде [10]. Также следует отметить, что, несмотря на то, что препарат разрешен для использования только у детей старше года, есть ряд работ, свидетельствующих об эффективности и безопасности использования Реамберина и в неонатальной практике [4, 11, 1]. В частности, в одной из работ [11] было продемонстрировано, что использование Реамберина у новорожденных, нуждающихся в хирургических вмешательствах, способствует значительному снижению времени посленаркозной депрессии. Препарат вводился дважды внутривенно, медленно, в течение двух минут в дозе 2 мл/кг с интервалом в 10 мин. после первого введения, за 10 мин. до окончания оперативного вмешательства. В исследовании, выполненном Н.Н. Володиным и др. (2005), были получены результаты, свидетельствующие о положительном влиянии инфузионных

растворов на основе сукцината и у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию [4].

Мексидол – еще один отечественный сукцинатсодержащий препарат, за рубежом известный как эмоксипин. Действующее вещество мексидола – этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) относится к группе антиоксидантных средств. Механизм действия Мексидола® обусловлен его антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид – белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть, модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфоэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Препарат повышает содержание в головном мозге дофамина, вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Под влиянием Мексидола® усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты [18].

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [32, 23] предлагает следующую схему использования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте: 200–300 мг/сут внутривенно капельно в течение 7–10 суток.

Рандомизированным исследованием у пациентов с этими заболеваниями была работа [32], в которой 40 пациентов с хронической ишемией головного мозга были рандомизированы в две группы – получавшие мексидол и контрольная (по 20 больных в каждой; процедура рандомизации не описана, сравнения групп по анамнестическим и демографическим показателям нет). В этой работе представлено статистическое сравнение результатов не только с исходными значениями неврологических показате-

лей, но и между группами на разных этапах лечения. В группе мексидола было выявлено достоверное уменьшение выраженности большинства симптомов (за исключением головной боли), а также улучшение показателя шкалы равновесия и ходьбы.

Сукцинатсодержащие препараты используются не только в составе терапии как антиоксиданты. Хинолитин является ингибитором холинэстеразы, по активности превосходит прозерин. Действующее вещество бисхолинэтилового эфира – дейодид сукцинат. Используется для купирования недеполяризирующего мышечного блока. Применяют в дозе 2–4 мг [26, 20]. Метопролола сукцинат используется в кардиологии не только в отечественной практике, но и за рубежом (коммерческое название Toprol, Toprol XL). Десвенафлаклина сукцинат применяется как антидепрессантное средство за рубежом (США, Канада), а также как средство выбора при негормональной терапии менопаузы [39]. Кроме того, в отечественной медицине и за рубежом сукцинатсодержащие препараты используются как противомигренозные средства (Суматриптан).

Подводя итог обсуждению вопроса применения препаратов на основе янтарной кислоты, можно сделать следующие выводы:

- инфузионные растворы на основе янтарной кислоты являются сбалансированными и в своей структуре компонентов близки по количественному содержанию плазме крови;
- растворы янтарной кислоты не оказывают негативного влияния на показатели кислотно-основного состояния, поскольку их введение не сопровождается развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза;
- препараты янтарной кислоты для внутривенного введения могут использоваться на всех этапах лечебного процесса, включая и догоспитальный этап скорой медицинской помощи;
- основными показаниями для назначения растворов янтарной кислоты в педиатрической практике являются острые кишечные инфекции, воспалительные заболевания органов брюшной полости, отравления, интраоперационный и ранний послеоперационный период;
- использование растворов янтарной кислоты у детей сопровождается регрессированием гиповолемии, нормализацией электролитного баланса и коррекцией нарушений кислотно-основного состояния [1].

Список литературы:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.08.2007 г. № 513.
2. Guidelines of the Early Management of Adults with ischemic stroke. Stroke 2007; 38: 1655–1711
3. American Heart Association Stroke Council. Guidelines of the Early Management of Adults with ischemic stroke. Stroke 2013; 44: 870–947
4. The European Stroke Organization guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008.
5. Лукьянова Л.Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии // Нур. Med. J., 2002. Т. 10., № 3–4, С.30–43
6. Регистр лекарственных средств России (<http://www.rlsnet.ru>)
7. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р. и др. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. – М., 2004. – 48 с.
8. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и соав. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга// Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. № 1. С. 13–19.
9. Ключева Е.Г. Применение препарата цитофлавина в неврологии// – Санкт-Петербург, 2008.
10. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. и соав. Церебральная ишемия и нейропротекция// Медицина: Инсульт. – 2006. № 2. (13). С. 35–42.
11. Kendell S. et al. Principles of neural Sciences Appleton & Lange. 2000. 1134 p.
12. www.euroanesthesia.com
13. Кузьменко В.Л., Брядко А.В., Закернычный В.И., Сторожевой И.М. Цитофлавин как компонент обеспечения в челюстно – лицевой хирургии// Украинський медичний часопис – 3 (107) 5.06.2015
14. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний.// «Медицинский алфавит. неотложная медицина». 2012. № 3 С. 54–57
15. Велиев Н.А., Исмаилов В.Ф. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе. //Клиническая хирургия. 2011. № 3. С. 38–40
16. Фуфаев Е.Е., Тулунов А.Н. Детоксикационная и антиоксидантная активность Реамберина в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. // Хирургия. 2012. № 4. С. 43–47.
17. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренова Х.В., Шестова Г.В. Коррекция гипоксии тканей Реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами. // Клиническая медицина. 2010. № 5. С. 1–4.
18. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Александров М.В., Васильев С.А. Коррекция гипоксии и ее последствий у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие острых отравлений //Терапевтический архив. 2011. № 10. С. 58–61.
19. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Александров М.В., Васильев С.А., Александрова Т.В. Использование Реамберина в коррекции острой церебральной недостаточности у больных с острыми отравлениями нейротропными веществами. // Военно-медицинский журнал. 2011. № 10. С. 36–39.
20. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И. и др. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью Реамберина в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости. // Хирургия. 2012. № 2. С. 64–69.
21. Болевич С.Б., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Хоконов М.А., Силина Е.В., Меньшова Н.И., Богданова Л.С. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 7. С. 65–70.
22. Мунтян С.А., Бондаренко Ю.В. Применение Реамберина при лечении обтурационной желтухи неопухолевой этиологии. //Клиническая хирургия. 2008. № 1. С. 15–17.
23. Сачек М.Г., Кондратенко Г.Г., Косинец В.А. Применение препарата «Реамберин» в комплексной терапии распространенного гнойного перитонита. //Хирургия. 2010. № 1. С. 59–63

24. Хоконов М.А., Силина Е.В., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Болевич С.Б., Меньшова Н.И., Синельникова Т.Г., Балкизов З.З. Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. №2. С. 58–64.
25. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационным термогенезом.// Анестезиология и реаниматология. 2007. №3. С.23–24
26. Ширинбеков Н.Р., Сальников В.Г., Красносельский К.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров ЭЭГ и перфузионного индекса в периоперационном периоде и в коме.//Анестезиология и реаниматология. 2009. №2. С. 15–20.
27. Ширинбеков Н.Р., Сальников В.Г., Красносельский К.Ю. и др. Динамика ЭЭГ и перфузионного индекса на различных этапах операции//Эфферентная терапия. 2008. Т. 14 №3–4. С. 44–49.
28. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Цыпин Л.Е., Михельсон В.А. Применение Реамберина для ранней активации после анестезии у детей. //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. №6. С.10–13.
29. Лебедева Е.А., Белоусова Н.Е., Куртасов А.А. и др. Эффективность интенсивной терапии цитофлавином у пациентов пожилого возраста с сочетанной черепно-мозговой травмой // Успехи геронтологии. 2014. №27 (3). С.578–83.
30. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Архипов Г.С. и др. Новый отечественный антиоксидант Цитофлавин в терапии нейроинфекции // X конференция «Нейроиммунология». – СПб. 2001. С.119–121
31. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат у пациентов с мозговым инсультом
32. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. – М. 2012; стр. 303;
33. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии.// «Фармадинфо». 1996
34. Харкевич Д. А// Фармакология. – М., 2002
35. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. //Вопросы гинекол. акушерс. перинатол. 2005. №1. С.20–25.
36. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелимская И.А., Агавелян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А., Болтунова Б.С., Румянцева С.А. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. //Детская хирургия. 2003. №6. С.34–38.
37. Александрович Ю.С., Пиенисов В.К. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояний у детей.// «Общая реаниматология». №3. 2014.
38. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Евдокимов В.В. Возможности применения метопролола сукцината в терапии сердечно – сосудистых заболеваний// «Сердце: журнал для практикующих врачей». 2012.
39. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al, for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled – release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well – being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL //Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA. 2000;283 (10):1295–1302.
40. <http://www.drugs.com>

Авторы

ЛАЗАРЕВ Владимир Викторович

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: lazarev_vv@inbox.ru

ГАДОМСКИЙ Игорь Валерьевич

Врач, клинический ординатор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ, г. Москва, e-mail: igvgad@gmail.com



ПРЕПАРАТЫ ЯНТАРНОЙ И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТ КАК СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шахмарданова С.А.¹, Гулевская О.Н.², Хананашвили Я.А.³, Зеленская А.В.²,
Нефедов Д.А.⁴, Галенко-Ярошевский П.А.^{2,4}

¹*Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва*

²*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар*

³*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону*

⁴*Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, Краснодар*

Реферат

Применение лекарственных средств на основе фумаровой и янтарной кислот является одним из приоритетных направлений современной фундаментальной и практической медицины. Интермедиаты цикла Кребса, обладая метаболическим действием, регулируют энергетический, пластический обмен и многие другие процессы в организме человека. Эти препараты назначаются с лечебно-профилактической целью в виде заместительной, регулирующей и модулирующей терапии в кардиологии, неврологии и гепатологии. Наибольшего внимания заслуживают производные янтарной и фумаровой кислот: натрия сукцинат, мексидол, цитофлавин, реамберин, мафусол, успешно применяемые в современных схемах комплексной терапии больных и их последующей реабилитации.

Ключевые слова: мафусол; мексидол; препараты метаболического типа действия; реамберин; фумаровая кислота; цитофлавин; янтарная кислота.

SUCCINIC AND FUMARIC ACID DRUGS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF VARIOUS DISEASES

Shakhmardanova S.A.¹, Gulevskaya O.N.², Khananashvili Ya.A.³, Zelenskaya A.V.²,
Nefedov D.A.⁴, Galenko-Yaroshevsky P.A.²

¹*Sechenov First Moscow state medical University, Moscow*

²*Kuban state medical University, Krasnodar*

²*Kuban state medical University, Krasnodar*

³*Rostov state medical University, Rostov-on-Don*

⁴*Krasnodar branch «IRTC «Eye microsurgery» them. S.N. Fedorov, Krasnodar*

Abstract

Applying of fumaric and succinic acid based drugs is one of the priority directions of modern fundamental and practice medicine. The Krebs cycle intermediates have the metabolic type of action and regulate energy, plastic metabolism and several other body processes. These drugs are prescribed for preventive and therapeutic purposes as a replacement, regulating and modulating therapies in cardiology, neurology and hepatology. The greatest attention should be focuses on derivatives of succinic and fumaric acids: sodium succinate, mexidol cytoflavin, reamberin, mafusol, which are used in modern schemes of complex therapy of patients and their subsequent rehabilitation.

Keywords: mafusol; mexidol; the drugs of metabolic action; reamberin; fumaric acid; cytoflavin; succinic acid.



Лекарственные средства (ЛС), содержащие янтарную (ЯК) и фумаровую (ФК) кислоты относятся к препаратам метаболического типа действия, фармакотерапевтические эффекты которых направлены на восстановление биохимических реакций обмена веществ, нарушенных патологическими процессами. Эти ЛС могут применяться с профилактической и лечебной целью в виде заместительной, регулирующей и модулирующей терапии [1-4]. Они повышают адаптационные возможности организма к действию повреждающих факторов и способствуют поддержанию гомеостаза, при этом многие из них обладают достаточно большой широтой терапевтического действия и низкой токсичностью. Средства данного типа действия широко применяются в кардиологии, неврологии и гепатологии, так как нарушения биохимических процессов в миокарде, нервной ткани и печени наблюдаются чаще, чем в других органах и системах организма [1, 3, 5, 6].

Действие препаратов метаболического типа действия направлено на регуляцию энергетического и пластического обмена (увеличение образования макроэргов, расширение их резервного пула, предупреждение развития дистрофических процессов), повышение неспецифической иммунорезистентности, протекцию клеточных структур от перекисного и свободно-радикального окисления (СРО), нормализацию нейроэндокринной регуляции, снижение степени проявления остроты стрессовых реакций, предупреждение развития состояний астении и расстройств, возникающих в постстрессовый период; профилактику или купирование дисфункций центральной нервной системы и других органов и систем организма [7-9].

Интермедиаты цикла Кребса – это биологически активные вещества, представляющие интерес как потенциальные ЛС. Наиболее подробно в этом отношении исследована ЯК и ее производные [1, 10-12].

ЯК является внутриклеточным метаболитом, широко участвующим в метаболических процессах организма, и выступает в качестве субстрата окислительного фосфорилирования в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот, выполняя каталитическую функцию, снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата, уровень которых увеличивается на ранних стадиях гипоксии, и способствует образованию энергии, необходимой для нормального функционирования клеток. Данный интермедиат относится к малотоксичным соединениям и не оказывает мутагенного и тератогенного действия [10, 13-19].

В тканях органов содержание ЯК находится на уровне 0,2-0,8 ммоль/кг, а в плазме крови не превышает 0,04 ммоль/л [15, 20, 21]. Окисляясь сукцинатдегидрогеназой (СДГ), ЯК монополизирует дыхательную цепь [22], что приводит к быстрому ресинтезу АТФ клетками [10, 15], и более выраженно, чем другие субстраты цикла Кребса, повышает количество восстановленных митохондриальных никотинамиддинуклеотидов (НАД⁺), стимулируя протекание восстановительного синтеза в клетке и поддерживая транспорт кальция [1, 23]. Ее поло-

жительное влияние на функции органов связано с энергизирующим воздействием на функциональное состояние структур, оказывающих центральное регуляторное действие [1, 24].

ЯК обладает широким спектром действия, но в чистом виде она плохо проникает через естественные барьеры. Транспортными формами ЯК являются ее натриевые соли, метиловые эфиры, комплексы с N-(1-дезоксиде-глюцитол-1-ил)-N-метиламмонием и некоторые другие соединения [7].

ЯК способствует нормализации уровня гистамина и серотонина в крови и эпидермисе, а также оказывает благоприятное действие на микроциркуляторное русло, не влияя на уровень артериального давления и функцию сердца [25]. Экзогенное введение ЯК при остром инфаркте миокарда приводит к ограничению зоны некроза [26], и при этом наблюдается увеличение биоэлектрической активности сердца, улучшение гемодинамики, повышение толерантности сердца к физическим нагрузкам [15, 27].

Антигипоксический эффект ЯК основан не только на способности активировать в зоне ишемии сукцинатдегидрогеназный путь ресинтеза АТФ, снижать уровень НАД-зависимых субстратов цикла Кребса и жирных кислот, но связан также со стимулирующей активностью цитохромоксидазы, которая является ключевым ферментом дыхательной цепи митохондрий клеток [10, 15, 28-34].

При парентеральном введении крысам ЯК может предупреждать развитие фибрилляции сердца, не снижая его сократительную активность. Антиаритмическое действие ЯК обусловлено оптимизацией метаболических процессов в миокарде, угнетением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нормализацией коронарного кровообращения [1, 15]. Наряду с влиянием на метаболические процессы, ЯК оказывает действие на калиевый/кальциевый обмен в кардиомиоцитах, что, в частности, способствует потенцированию противоритмического эффекта новокаинамида [15, 26, 35].

В условиях экспериментального шока, вызванного временной остановкой сердца, введение ЯК приводит к снижению уровня свободнорадикальных процессов в головном мозге и сыворотке крови, способствует ослаблению деструкции мембранных элементов нейронов. в постреанимационном периоде ЯК приводит к нормализации функций ЦНС, к снижению накопления свободнорадикальных продуктов и восстановлению морфологических изменений в крови и в головном мозге [15].

В нервной ткани ЯК синтезируется из ГАМК через образование янтарного альдегида (цикл Робертса) [15, 36], а ее антистрессорный эффект обусловлен противогипоксическим действием как на транспорт медиаторных аминокислот, так и на увеличение содержания в мозге ГАМК через шунт Робертса [10, 15, 27, 37]. В условиях экспериментального шока, вызванного массивной кровопотерей, ЯК способствует повышению выживаемости животных и восстановлению функциональной активности почек [15].

Способность ЯК интенсифицировать утилизацию кислорода тканями и восстановление НАД-зависимого клеточного дыхания [38, 39] характеризует ее антигипоксическое действие. Введение ЯК полностью нейтрализует блокирование дыхательной цепи митохондрий при действии сублетальных доз нитрита натрия [34].

ЯК способствует повышению устойчивости тканей к воздействию повреждающих факторов [2, 32, 40-42]. Применение ЯК стимулирует регенераторные свойства роговицы глаз, снижает количество некротических осложнений при кожно-пластических операциях [43].

При экспериментальном сахарном диабете ЯК оказывает инсулиноподобный эффект благодаря существенному увеличению активности СДГ [15]. При этом установлено, что повышение синтеза инсулина обусловлено улучшением метаболических процессов в островковой ткани поджелудочной железы [35].

ЯК усиливает синтез белка [38], гемоглобина [44], порфиринов [45]. Проявляя антиоксидантные свойства, ЯК ингибирует индуцируемое ионами Fe^{2+} ПОЛ. В ее присутствии наблюдается увеличение усвояемости железа, что связано с образованием водорастворимых комплексов, которые, всасываясь в тонкой кишке, не подвергаются разрушению и не образуют неусваиваемых гидратов трехвалентной окиси железа [15, 44, 45].

Активация СДГ в митохондриях гепатоцитов под действием ЯК приводит к нормализации нарушений синтеза мочевины, явлений печеночного холестаза, предупреждает жировое перерождение печени, а также развитие в ней коллагенозной ткани. Это связано со стимулирующим действием на метаболизующую функцию печени и увеличением устойчивости мембран гепатоцитов к воздействию СРО [10].

ЯК обладает радиозащитным действием, которое, в основном, связано с воздействием на метаболические процессы в клетках (уменьшение окислительной цитоплазмы и ядра, активация клеточного дыхания, увеличение образования АТФ и белка, угнетение ПОЛ) [46, 47].

Описано адаптогенное действие ЯК в экспериментах на модели иммобилизационного стресса [24, 48] и стресса, спровоцированного ожогом, вибрацией, электрическим шоком, переохлаждением [15]. Известно, что при тяжелых физических нагрузках ЯК способствует восстановлению трудоспособности [37, 49].

В условиях бронхолегочной патологии ЯК оказывает стимулирующее действие на мерцательный эпителий, нормализует состав бронхолегочного лаважа и функциональную активность альвеолярных макрофагов [16, 50].

Экзогенное введение ЯК повышает выживаемость кожных лоскутов у разных видов животных (мышей, крыс, собак), улучшает микроциркуляцию в коже и нормализует нарушенный уровень гистамина и серотонина в эпидермисе [25].

Установлено, что при экспериментальном моделировании ишемии кожи введение разным животным (мышам, кошкам, собакам) натриевой соли ЯК —

натрия сукцината повышало жизнеспособность ишемизированной ткани кожного лоскута [1].

Показано, что ЯК способствует отложению минерального компонента и оказывает выраженное действие на образование органической матрицы, что приводит к повышению регенераторных способностей костной ткани [31, 51-53], а также вызывает снижение синтеза простагландинов в периодонте, в связи с чем уменьшается образование остеокластов и снижается костная резорбция [51, 54].

При моделировании тортоаномалий клыков верхней челюсти в опытах на собаках применение ЯК оказывало благотворное воздействие на состояние тканевых ультраструктур, энергетический обмен в фибробластах и способствовало реорганизации и образованию межклеточного вещества соединительной ткани периодонта [32].

Итак, ЯК и ее натриевая соль оказывают лечебно-профилактическое действие, в основе которого лежит модифицирующее воздействие на процессы тканевого метаболизма, что позволило отнести их к средствам, применения которых в медицинской практике постоянно расширяется [2, 18, 31, 55, 56].

ЯК входит в состав комплексных ЛС, где, обладая собственными положительными фармакологическими свойствами, потенцирует лечебные эффекты и других препаратов. Так, например, алкопротекторная активность ЯК применена в препарате «Лимонтар», в состав которого входит комбинация ЯК и лимонной кислоты. Для улучшения всасывания сульфата двухвалентного железа в состав ЛС включена ЯК в комбинации с аскорбиновой кислотой. Натриевая соль ЯК является составным компонентом препарата «Конферон», применяемого при анемии [45], глазных капель «Офтан-Катахром» и «Витафакол», используемых при катаракте [57], и препарата «Кератоник», применяемого при эрозиях роговицы. ЯК включена в состав пищевых добавок «ЯНА», «Янговит», «Бизон», «Янтарный эликсир», которые используются как адаптогенные и алкопротекторные средства. Натрия сукцинат включен в состав кардиотоника негликозидной природы — суфана, обладающего антиангинальными, антигипоксическими, антиаритмическими и кардиопротекторными свойствами [50, 58-63].

В настоящее время широко применяется сукцинат-содержащий препарат метаболического типа действия — мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), обладающий мощным ингибирующим действием на процессы ПОЛ, а также способствующий нейтрализации свободных радикалов и активации супероксиддисмутазы (СОД). Мексидол способствует активации сукцинатоксидазного пути окисления, благодаря чему на начальных этапах гипоксии в условиях угнетения НАД-зависимого окисления в митохондриях сохраняется определенный уровень окислительного фосфорилирования [64-66].

Как и многие другие 3-оксипиридины, мексидол способствует лабильности клеточных мембран, модифицирует их свойства (снижает вязкость, увеличивает уровень полярных фракций липидов), что



способствует облегчению прохождения его молекул внутрь клетки и использованию сукцината как энергетического субстрата [1, 64, 65]. Мексидол оказывает модулирующее действие на мембранные ферменты ионных каналов и рецепторные комплексы, повышая их лигандосвязывающую активность [67, 68].

Мексидол проявляет выраженное стресспротекторное действие у крыс при длительной иммобилизации за счет ингибирования ПОЛ вследствие активации антиоксидантной системы и нормализации липидного состава сыворотки крови [69-72]. Сочетание выраженного гиполипидемического и антигипоксического действия определяет высокую эффективность мексидола при ишемической болезни сердца [29, 73], а в сочетании с антагонистами кальция, нитратами, β -адреноблокаторами мексидол способствует ускорению процесса адаптации к физическим нагрузкам при стенокардии, улучшению клинического течения инфаркта миокарда [1, 74].

Наряду с указанными эффектами, мексидол обладает антитромбогенным действием: подавляет агрегацию тромбоцитов, предотвращает гемолиз эритроцитов, стимулирует антитромбогенный потенциал сосудистой стенки при экспериментальном атеросклерозе [75-80].

Наличие у мексидола гиполипидемического, антитромбогенного, антиагрегантного, антигипоксического действия, а также способности снижать инсулинорезистентность служит предпосылкой для дальнейших исследований лечебного действия данного препарата при сахарном диабете и атеросклерозе [19, 73, 80]. Эти эффекты мексидола обуславливают его выраженное церебропротекторное действие [81]. Препарат оказывает анксиолитический, ноотропный и психостимулирующий эффекты, не обладая при этом ни седативным, ни гипнотическим, ни миорелаксирующим действием [82].

Подробно представлены сведения о противовоспалительных и иммуномоделирующих свойствах мексидола [83, 84], вызванных стимуляцией взаимодействия между макрофагами и лимфоцитами, а также повышением уровня фосфоинозитидов в клетках селезенки, оказывающих противовоспалительное действие [19].

Мексидол обладает гепатопротекторным действием при поражении тетрахлорметаном [85] или алкогольной деструкции [86] печени, при действии динитрозамина, являющегося гепатотропным канцерогеном [82]. Препарат оказывает протекторное действие на почки при шоковых и токсических повреждениях [87], а также в условиях иммобилизационного стресса [88]. В экспериментально-клинических исследованиях установлено [89] наличие у мексидола органопротекторного действия в условиях реперфузионного синдрома. Препарат при этом оказывает также благоприятное действие на глюкокортикоидную активность надпочечников [90].

В стоматологии о мексидоле известно как о средстве, обладающем комплексным антистрессорным и анальгетическим действием [91], что объясняется [92] его способностью влиять на разные звенья

патологических процессов. Препарат увеличивает устойчивость пародонта к стрессорным факторам, нормализуя метаболизм его тканей, усиливая в них аэробный гликолиз, улучшая утилизацию кислорода, повышая их резистентность к развитию кислородзависимых патологических процессов [31].

Мексидол проявляет выраженное антиоксидантное действие, в частности, увеличивает активность динамической системы стрессорных агентов, стабилизируя при этом механизм поддержки баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами. Он ингибирует окисление белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот, повышает активность СОД, что приводит к восстановлению тканевого дыхания на внутренней мембране митохондрий и процессов гидроксирования в микросомах [92-94].

Благодаря широкому спектру физиологической активности, мексидол эффективен при разных видах гипоксии. Так, в опытах на мышах он увеличивал продолжительность жизни мышей в условиях острой гемической и острой гипоксии с гиперкапнией [95].

Мексидол оптимизирует функции сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма, в связи с чем он успешно применяется для терапии острых нарушений мозгового кровообращения [96], дисциркуляторной энцефалопатии [97], рассеянного склероза, хронической ишемии мозга [98, 99], купирования абстинентного синдрома при алкоголизме, наркомании и других токсических состояниях [1].

Мексидол в качестве анксиолитика широко применяется при лечении больных с конституциональными невротическими состояниями и первичными головными болями. Особую эффективность препарат продемонстрировал в коррекции тревожности у больных с различными вариантами мигрени [100].

Курсовое введение мексидола животным в экспериментах с острым нарушением мозгового кровообращения способствовало нормализации variability ритма сердца и устраняло негативные изменения в автономной нервной системе [101].

Недавно показано, что однократное внутрибрюшинное введение мышам мексидола в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, сокращает длительность «поведения отчаяния» в тестах принудительного плавания и подвешивания за хвост [102], что, как отмечают авторы, свидетельствует об антидепрессивной активности этого препарата, не связанной со стимулирующим действием, поскольку он, подобно amitriptилину, вызывает седативный эффект по критериям поведения мышей в «открытом поле».

Специального внимания заслуживает препарат цитофлавин, который содержит в своем составе ЯК, рибоксин, никотинамид (витамин РР) и рибофлавина мононуклеотид (витамин В2). Цитофлавин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительное влияние на процессы энергообразования в клетке, уменьшает количество свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. В условиях ишемии нормализует окислительные

процессы, препятствует уменьшению содержания АТФ, повышает активность аденилатциклазы, усиливает внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, способствует сохранению аппарата рибосом, ферментативных процессов цикла Кребса, увеличивает скорость утилизации глюкозы, стимулирует синтез и накопление АТФ и других макроэргов, уменьшает зону ишемического повреждения и ускоряет репаративные процессы [15, 31, 103].

Каждый из компонентов цитофлавина вносит вклад в его фармакотерапевтическое действие:

— ЯК проявляет антиоксидантное и цитопротекторное действие. Ее превращение в организме приводит к образованию необходимой для жизнедеятельности энергии. При действии агрессивных факторов на системы организма поддержание тех или иных функций обеспечивается за счет окисления ЯК [15, 103];

— рибоксин оказывает антиоксидантное действие за счет активации образования в митохондриях НАД⁺ из никотинамида, стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и НАД⁺, ингибирования фермента ксантиноксидазы и подавления радикальных процессов [103, 104];

— никотинамид активирует НАД-зависимые ферменты, восстанавливающие коферменты [никотинамиддинуклеотид (НАД·Н) и никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ·Н)] клеток, в том числе убихиноновые оксиредуктазы, которые оказывают протекторное действие на мембраны клеток от агрессивного влияния радикальных частиц. Кроме того, никотинамид селективно ингибирует фермент поли-АДФ-рибозилсинтетазу, приводящий к дисфункции внутриклеточных белков и последующей гибели клеток [103, 104];

— рибофлавин оказывает прямое противогипоксическое действие, путем повышения активности флавинредуктаз и нормализации уровня АТФ, и антиоксидантное действие, обусловленное восстановлением окисленного глутатиона [103, 104].

Таким образом можно резюмировать, что все компоненты цитофлавина представляют собой индукторы основных метаболических путей в клетках, стимуляторы процессов энергообразования, благоприятствующие утилизации свободного кислорода и, как следствие, уменьшающие выраженность перекисных процессов и ишемии различных органов и систем [31, 103, 104].

Клинические проявления действия цитофлавина сопровождаются ограничением зоны ишемии при инсульте [105-107], эффективным восстановлением неврологического дефицита, сокращением срока госпитализации, восстановлением когнитивных функций у пациентов: мышления, внимания, памяти; повышением индекса социальной адаптации [106, 108, 109]; сокращением сроков пребывания больных в отделении интенсивной терапии и реанимации при острых отравлениях, хирургической патологии, в том числе при заболеваниях сердца [110-113].

В комплексной терапии внутримозговых кровоизлияний цитофлавин приводит к снижению активации свободнорадикальных процессов, способствует более быстрому восстановлению сознания,

особенно у больных с внутримозговыми гематомами, регрессу неврологического дефицита, уменьшению уровня постинсультной инвалидизации [114, 115].

Цитофлавин у больных хронической ишемией мозга способствует улучшению субъективной симптоматики по таким основным параметрам, как головокружение, утомляемость, нарушение сна, тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность [116].

Применение цитофлавина при сотрясении и ушибах головного мозга индуцирует увеличение потребления кислорода тканями, оптимизирует гемодинамику, функции легких, репаративные процессы, способствует восстановлению когнитивных функций [117, 118].

При токсической и постгипоксической энцефалопатии цитофлавин сокращает длительность коматозного периода, снижает частоту развития отека головного мозга, что, в свою очередь, снижает летальность [119].

В острой фазе радикуломиелоишемии цитофлавин восстанавливает функции как нейронов, так и проводников спинного мозга, о чем свидетельствует регресс неврологических симптомов и положительная динамика электронейромиографических показателей [120].

Применение цитофлавина у хирургических больных и пациентов, находящихся в критическом состоянии при тяжелых формах инсульта, позволяет снизить тяжесть полиорганной недостаточности, способствуя стабилизации жизненно важных функций, уменьшить количество гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде и сократить количество повторных операций и длительность нахождения в стационаре [121].

Цитофлавин при эндогенной интоксикации восстанавливает электрофизиологические параметры сердца, что сопряжено с его способностью корректировать состав фосфолипидного бислоя мембран кардиомиоцитов. Кроме того, цитофлавин способствует улучшению функциональных параметров эритроцитов, увеличивая их деформабельность, уменьшая сорбционную способность [122].

Большого внимания заслуживает сукцинатсодержащий препарат «Реамберин 1,5% для инфузий», который представляет собой сбалансированный раствор, осмолярность которого приближена к нормальной осмолярности плазмы крови человека. Данный препарат представляет собой полиионный раствор, содержащий меглюмина натрия сукцинат и микроэлементы (магний, калий, натрий) [14, 15, 17, 123, 124].

На доклиническом этапе изучения установлено, что реамберин не вызывает сдвигов со стороны жизненно важных функций, дистрофических, деструктивных и склеротических изменений в паренхиме и строме органов, при внутривенном введении не оказывает раздражающего действия [15].

Изучение подострой и хронической токсичности реамберина показало, что он не проявляет токсического действия на сердечно-сосудистую систему, морфологический состав и биохимические показатели крови и костного мозга, функциональ-



ное состояние печени и почек, а также на белковый, углеводный, жировой и электролитный обмен, благодаря чему препарат отнесен к 5 классу практически нетоксичных ЛС [15, 17].

В клинических условиях выявлено, что реамберин является полифункциональным препаратом с эффектами, далеко выходящими за пределы только антигипоксических свойств ЯК [18]. Оказалось, что он обладает высокой антиоксидантной активностью, положительно влияет на анаэробные биохимические процессы в клетке при ишемии и гипоксии, угнетает образование свободных радикалов, восстанавливает энергетический потенциал клеток и способствует утилизации ими жирных кислот и глюкозы. Как антиоксидант реамберин является ингибитором СРО и, как следствие, мембрано-протектором. В условиях гипоксии препятствует ПОЛ, активирует антиоксидантную систему, а также энергосинтезирующие функции митохондрий [124-126].

Применение реамберина в комплексной терапии при полиорганной недостаточности приводит к ускорению нормализации органной дисфункции, снижению гипергликемии, лактатемии, нормализации индексов лактат/пируват, глюкоза/лактат, торможению гиперактивности системы ПОЛ и восстановлению антиоксидантной системы организма [127, 128], сокращению сроков компенсации эндотоксикоза [129], восстановлению респираторной дисфункции [129-131], снижению билирубинемии, ферментемии (аспартатамино- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфотазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, амилазы) [130], азотемии и креатинина крови [129, 132].

При сепсисе инфузия реамберина способствует коррекции нарушений гемодинамики, кислотно-щелочного состояния, метаболизма (лактатемии, пируватемии, гликемии, азотного обмена), восстановлению цитоплазматического и митохондриального редокс-статуса, устранению митохондриальной дисфункции и ограничению гиперметаболического ответа на воспаление, в том числе и в гепатоспланхической зоне, нормализации диуреза и креатинемии, возрастанию активности системы протеина С, снижению синтеза белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена), уменьшению выраженности и частоты органных дисфункций, а также госпитальной летальности [126, 133-135].

Использование реамберина в хирургии при воспалительных заболеваниях является эффективным и необходимым средством послеоперационной реабилитации [17, 136-142]. В частности, при воспалительных процессах разной этиологии и локализации отмечена высокая эффективность реамберина, в том числе при перитоните [143-145], абдоминальном сепсисе [146], критических состояниях [17, 147]. Применение препарата приводило к стабилизации показателей центральной гемодинамики, коррекции показателей метаболизма, эндотоксикоза, клеточного иммунитета, купированию синдрома гиперметаболизма (гиперкатаболизма), снижению частоты осложнений и сокращению сроков госпитализации [128, 129, 148].

Показано [149], что при применении реамберина у больных с острым панкреатитом наблюдается существенное снижение риска развития панкреонекроза. При этом у лиц пожилого и старческого возраста препарат способствует нормализации функционального состояния печени, увеличению антикоагулянтной и фибринолитической активности, росту потенциала антиоксидантной системы, купированию нарушений метаболизма [126, 150, 151].

Инфузия реамберина в раннем послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии приводит к нормализации основных клинико-биохимических показателей крови у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, а также значительно сокращает время восстановления адекватного дыхания и сознания после общей анестезии [126, 152].

У больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и тяжелой степенью кровопотери применение реамберина способствует уменьшению количества летальных исходов, снижению частоты развития постгеморрагических осложнений, сокращению периода нахождения в анестезиолого-реанимационном отделении [153].

При аортокоронарном шунтировании введение реамберина приводит к снижению послеоперационной сердечной недостаточности, продолжительности безболевой ишемии, нарушений ритма сердца и посткардиотомного синдрома, сокращению сроков послеоперационного восстановления систолической и диастолической функций миокарда. Улучшаются отдаленные результаты оперативного лечения: через 9 месяцев после операции отмечается сокращение сроков возвратной стенокардии, снижение суммарной продолжительности ишемии миокарда, количества и продолжительности болевых и безболевых эпизодов ишемии, уменьшение зон крупноочаговых рубцовых изменений и ишемии миокарда [154].

Реамберин, включенный в традиционные схемы лечения диабетической периферической нейропатии, обладает выраженным потенцирующим лечебным эффектом и существенно сокращает сроки лечения, оказывает выраженный седативный и снотворный эффект, способствует быстрому устранению проявлений диабетической ангиопатии нижних конечностей [155]. Нейропротективное действие препарата на головной мозг у больных с диабетическим кетоацидозом, осложнившимся прекомой и комой, проявляется в ускорении процессов восстановления когнитивных функций как в раннем, так и в отдаленном от перенесенного эпизода мозговой гипоксии периоде [156, 157].

При сахарном диабете 1 типа реамберин приводит к снижению среднесуточного, максимального и минимального уровней глюкозы, концентрации малонового диальдегида, скорости образования диеновых конъюгатов с увеличением содержания СОД и глутаминовой кислоты в крови [158], способствует снижению выраженности протеинурии, концентрации креатинина в сыворотке крови и отношения альбумин/креатинин мочи. В группе пациентов, получавших интенсивную инсулиноте-

рапию и реамберин, отмечено выраженное уменьшение в сыворотке крови ионов Na^+ , K^+ , Cl^- при увеличении соотношения Na^+/K^+ , $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$. Выявлено снижение утренней и вечерней концентрации адренокортикотропного гормона при увеличении содержания кортизола, трийодтиронина, тироксина и уменьшение тиреотропного гормона [156]. В экспериментах у крыс с аллоксановым сахарным диабетом показано, что однократное введение реамберина в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, корректирует лейкоцитарный состав крови, нормализует костно-мозговой эритропоэз и оказывает выраженное антианемическое действие. Установлено также, что антианемическое действие препарата не связано с его влиянием на углеводный обмен при аллоксановом сахарном диабете [159, 160]. На фоне аллоксанового сахарного диабета 7-кратное введение реамберина препятствует убыли нейронов в I-III слоях первичной соматосенсорной коры, астроцитов в поверхностных слоях неокортекса и нервных клеток в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а также способствует ограничению микроглиальной инфильтрации и снижению содержания нейронов и олигодендроцитов в поле CA1 гиппокампа [161].

Показано, что механизмы реализации психокорректирующего эффекта реамберина в определенной мере связаны с основными путями синтеза ГАМК [126].

Установлено, что реамберин способен сокращать длительность «поведения отчаяния» у мышей в тестах Porsolt и Steru [102]. Это действие препарата, как считают авторы, связано с наличием у него антидепрессантной активности, которая не зависит от его способности проявлять стимулирующий эффект.

Реамберин нашел применение и в акушерстве. При послеродовом эндометрите на фоне терапии реамберинотом наблюдается снижение уровня фибриногена, к 5-му дню уменьшение вязкости крови, снижение агрегации эритроцитов, способствуя коррекции гемодинамических, гемореологических нарушений, эндотоксикоза [15, 17, 153, 162]. При гестозе клинический эффект препарата проявляется в нормализации кислотно-основного состояния, увеличении оксигенации тканей, уменьшении интерстициальной гипергидратации [163], более быстром восстановлении реологических свойств крови без других антиагрегантных препаратов [126, 164].

Реамберин на ранних сроках химиотерапии туберкулеза позволяет купировать проявления «бактериального криза» и сохранить полный объем противотуберкулезной терапии. Его использование для коррекции побочных эффектов химиопрепаратов у впервые выявленных пациентов в 50% случаев позволяет обойтись без отмены противотуберкулезных средств, что значительно снижает риск развития лекарственно-устойчивого туберкулеза, а у пациентов с хроническими формами появляется возможность сохранить полный или частично уменьшенный объем противотуберкулезной терапии [165]. Применение реамберина для коррекции состояний, обусловленных наличием сопутствующей

патологии у больных с различными формами туберкулеза, позволяет добиться улучшения качества жизни пациентов и нормализации показателей лабораторного исследования [166].

При деструктивных заболеваниях легких использование реамберина приводит к улучшению самочувствия, снижению лейкоцитарного индекса интоксикации, стабилизации гемодинамики, купированию системной воспалительной реакции, эндотоксикоза, энцефалопатии, почечной дисфункции, уменьшению частоты перехода заболевания в хроническую форму и снижению сроков госпитализации [167, 168].

Применение реамберина при atopическом дерматите способствует смягчению течения заболевания, удлинению срока ремиссии, нормализации антиоксидантной защиты организма. практически после первой инфузии значительно уменьшался зуд, наблюдалось побледнение эритемы, после четвертой инфузии снижалась инфильтрация и лихенизация, а к окончанию курса терапии улучшался цвет кожи, уменьшалась сухость и отсутствовало шелушение [169].

Реамберин на модели гистотоксической гипоксии, спровоцированной применением фторида натрия, проявляет дозозависимое антигипоксическое действие. В условиях ишемии миокарда препарат не влиял на величину зоны некроза и устранял дефицит креатинфосфата в сердечной мышце, тем самым улучшая ее энергообеспечение. Согласно ЭКГ-исследованиям, на начальной стадии инфаркта миокарда реамберин оказывает противоишемический эффект и способствует повышению выживания животных [17].

При применении реамберина у больных гриппом и острыми респираторными инфекциями, осложненными пневмонией, а также при нейроинфекциях отмечается уменьшение продолжительности синдрома интоксикации, восстановление легочной вентиляции, бронхиальной проходимости, трофических процессов в миокарде, повышение антиоксидантного потенциала сыворотки крови и неспецифической резистентности организма. Инфузионное введение препарата сопровождается разнонаправленными изменениями содержания основных сывороточных металлоферментов (трансферрина, лактоферрина, церулоплазмينا и СОД), являющихся белками острой фазы воспаления [170].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что реамберин обладает гепатопротекторным эффектом, сопоставимым с действием карсила. Препарат способствует снижению уровня процессов ПОЛ, сохранению запасов гликогена в гепатоцитах и предупреждает увеличение уровня билирубина в сыворотке крови, оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки печени. При применении реамберина у больных вирусным гепатитом (острый и хронический гепатиты С и В, микст-гепатиты) и механической желтухой наблюдалось улучшение общего самочувствия, уменьшение интоксикационных проявлений и нормализация размеров печени [15, 17, 126, 171]. Кроме того, в процессе лечения больных вирусным гепатитом имела место выраженная положительная динамика



ка параметров биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, билирубина, а также сульфгидрильных и дисульфидных групп). Препарат оказывает выраженное дезинтоксикационное, антиоксидантное, гепато- и нефропротекторное действие. Его применение способствует сокращению сроков госпитализации и уменьшению количества случаев использования гормонов у больных, прошедших лечение [125, 172-174].

При ишемическом и геморрагическом инсульте реамберин способствует уменьшению метаболических нарушений, эндотоксикоза, стабилизации антиоксидантной системы, повышению эффективности энтерального питания, снижению частоты нозокомиальных пневмоний и летальности, в том числе в первые 60 дней заболевания [175-178].

Применение реамберина при отравлении нейротоксическими ядами приводит к сокращению времени нахождения больных в состоянии комы, уменьшению сроков проведения искусственной вентиляции легких и пребывания пациентов в реанимационном отделении, а также к снижению смертности. Введение препарата способствует резкому уменьшению нарушений транспорта кислорода в респираторном, объемном, тканевом компоненте и показателях кислородного баланса организма, вызывает изменения электрической активности головного мозга, что проявляется в уменьшении глубины угнетения ЦНС. Включение реамберина в программу интенсивной терапии у больных с острыми тяжелыми отравлениями нейротоксическими ядами позволило снизить проявления эндотоксикоза за счет уменьшения тканевой гипоксии, реабилитации систем естественной детоксикации, восстановления тканевого и системного метаболизма и элиминации токсических продуктов из внутренних сред организма [119, 179-181].

Реамберин нашел применение в педиатрии. Проводились исследования, при которых детям в комплексную терапию острого периода дизентерии включали инфузионный раствор реамберина. Препарат назначали с первых дней стационарного лечения, что способствовало сокращению длительности интоксикации, анорексии, уменьшало тахикардию и гемоколит. Наибольший клинический эффект наблюдался у больных с тяжелыми формами инфекции и высокими показателями эндотоксемии [182-184].

При использовании реамберина для профилактики и терапии постгипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей был выявлен церебропротекторный эффект. В группе детей с ранним началом терапии отмечено достоверное сокращение сроков пребывания на искусственной вентиляции легких и более низкие уровни сывороточных концентраций нейроспецифических антигенов. Препарат также снижает частоту и тяжесть гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных [185, 186].

Введение реамберина детям с целью устранения постнаркозной депрессии после искусственной вентиляции легких приводило к сокращению времени, необходимого для восстановления адекватного спонтанного дыхания, последующей успеш-

ной экстубации и восстановлению сознания. Также наблюдалось положительное действие в устранении побочного влияния нейролептиков и наркотических анальгетиков [187, 188].

Использование реамберина у детей с тяжелой ожоговой и сочетанной травмой оказывает положительное влияние на течение заболевания. Активация сознания и выход из коматозного (или сопорозного) состояния протекают быстрее, чем у подобных больных, не получавших препарат [126]. В группе детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, не сопровождающейся отеком головного мозга, положительный эффект выявлен у половины больных. Благоприятное влияние заключалось в быстрой динамике активации сознания. Отсутствие положительного эффекта наблюдалось у части больных с поражением ствола и подкорковых структур головного мозга [188, 189].

ФК является транс-изомером этилен-1,2-дикарбоновой кислоты, впервые полученным из ЯК [190]. Традиционный метод синтеза включает в себя стадии окисления фурфурола хлоратом натрия в присутствии ванадиевого катализатора [191]. В настоящее время промышленный синтез ФК осуществляется путем каталитической изомеризации малеиновой кислоты в водных растворах [192]. Под влиянием ультрафиолетовых лучей она превращается в цис-изомер — малеиновую кислоту. Может восстанавливаться по месту двойной связи в ЯК, а под влиянием катализаторов, присоединяя воду, превращается в яблочную кислоту.

ФК в цельной крови человека содержится в концентрации 1-3 мг/л. Она является интермедиатом цикла Кребса и функционирует как промежуточный продукт синтеза мочевины и окисления фенилаланина, тирозина, лейцина, триптофана и лизина [1, 29, 191, 193, 194]. ФК широко распространена в природе: обнаруживается в грибах, лишайниках, повилике, хохлатке, маковых и других растениях [195].

Известно, что в условиях аноксии фумарат в комбинации с малатом и глутаматом повышает содержание гликогена, АТФ и продолжительность сокращений изолированного сердца крысы [196]. При геморрагическом шоке в опытах на кроликах фумарат также достоверно увеличивает выживаемость животных [197].

Метаболиты цикла Кребса обладают сосудорасширяющим действием. В опытах на наркотизированных собаках показано, что натриевые соли цитрата, α -кетоглутарата, сукцината, фумарата, малата и оксалоацетата в концентрациях, превышающих на 16-18% содержание метаболитов в крови, снижают сопротивление сосудов конечностей и почек [198]. Принимаемый с пищей в течение 39 недель 1%-ый раствор ФК может существенно снизить активность канцерогенов [199].

Имеются данные о производных ФК как средств, повышающих аппетит [29, 200], оказывающих противогрибковое действие [201], используемых в качестве транквилизаторов [29], рентгеноконтрастных препаратов [202], при нарушениях свертывания крови (бенциклан гидрофумарат), рините

(пирролидин гидрофумарат), при лечении псориаза [203; 204].

Практическое использование в качестве антигипоксантов начали находить препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината ЯК. Одним из таких препаратов является мафусол (1 л водного раствора для инъекций содержит натрия хлорида — 6,0, калия хлорида — 0,3, магния хлорида — 0,12 и натрия фумарата — 14,0).

Мафусол содержит один из компонентов цикла Кребса — фумарат, хорошо проникающий через мембраны и легко утилизируемый в митохондриях. Это соединение, подобно лактату и ацетату натрия, способствует ликвидации ацидемии путем химической нейтрализации кислых продуктов метаболизма. Однако преимущество фумарата перед лактатом и ацетатом заключается в том, что он метаболизируется и при тяжелой гипоксии, причем утилизация его сопровождается образованием АТФ. При наиболее жесткой гипоксии происходит обращение терминальных реакций цикла Кребса, то есть они начинают протекать в обратном направлении, и фумарат превращается в сукцинат с накоплением последнего. При этом обеспечивается сопряженная регенерация окисленного НАД из его восстановленной при гипоксии формы, и, следовательно, возможность энергопродукции в НАД-зависимом звене митохондриального окисления. При уменьшении глубины гипоксии направление терминальных реакций цикла Кребса меняется на обычное, при этом накопившийся сукцинат активно окисляется в качестве эффективного источника энергии. В этих условиях фумарат преимущественно окисляется после превращения в малат [205].

За счет своей осмолярности мафусол быстро восполняет объем циркулирующей жидкости при гиповолемических состояниях, предотвращает дегидратацию тканей. Препарат уменьшает вязкость крови и улучшает ее реологические свойства. Инфузия мафусола при остром коронарном синдроме оказывает гемодинамический эффект, повышает диурез, способствует активации дезинтоксикационных процессов, приводит к снижению в крови концентрации промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Метаболизм мафусола при остром коронарном синдроме в пожилом возрасте сопровождается образованием АТФ [206].

Имеются данные о применении мафусола в гастроэнтерологии для повышения эффективности инфузионно-детоксикационной терапии разлитого перитонита, кишечной непроходимости и острых язвенных желудочно-кишечных кровотечений [207, 208], в составе комплексной терапии постгеморрагических расстройств с целью противошоковой защиты тонкой кишки [209], а также для устранения катаболических белковых процессов при осложнении острого панкреатита [210].

Мафусол в составе интенсивной инфузионной терапии применяется при лечении гестозов [211]. Известно также, что проведение интенсивного лечения, оптимизированного эффективными антиоксидантами (мафусолом и мексидолом) при поражении ЦНС и коматозных состояниях различного генеза, ослабляет повреждающее действие гипоксии, снижает нарушения метаболизма и распространенность поражений нервной ткани [212, 213].

Полиоксифумарин является уникальным полифункциональным кровезаменителем с коллоидными и антигипоксическими свойствами. В состав препарата включены фумарат натрия и полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 000 дальтон. В отличие от мафусола полиоксифумарин обладает более выраженным гемодинамическим действием. Препарат по влиянию на показатели кислотно-основного состояния, электролитный состав крови и процессы ПОЛ сопоставим с мафусолом. Полиоксифумарин обладает высокой лечебной эффективностью при гастродуоденальных кровотечениях, вызывая при этом положительные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличиваются объем циркулирующей крови, минутный объем кровотока, ударный объем сердца. При разлитом перитоните препарат наряду с эффективной коррекцией гиповолемии проявляет антиоксидантное действие. Кроме того, полиоксифумарин оказывает положительное влияние на кардиогемодинамику при тяжелой термической травме, кардиохирургических операциях, гиповолемии, связанной с травмами, кровопотерей, интоксикацией [200].

Конфумин — инфузионный антигипоксант со свойствами низкообъемного волюмокорректора. Препарат представляет собой 15%-ый раствор фумарата натрия, что позволяет вводить пациентам терапевтическую дозу действующего вещества, при этом объем инфузии сокращается в 10 раз. Кроме того, конфумин наряду с антигипоксическим эффектом, свойством низкообъемного волюмокорректора и ощелачивающего действия, улучшает работу сердца и функциональное состояние печени и почек, оказывает профилактическое действие в отношении развития полиорганной недостаточности. Препарат показал высокую эффективность при лечении гиповолемии и гипоксии, связанных с кровопотерей и шоком различного происхождения, злокачественными новообразованиями. Препарат также обладает антиишемическим, антиаритмическим, положительным инотропным и кардиопротекторным действием при ишемии миокарда. Конфумин в дозах 100–300 мл в сутки не вызывает у больных токсического действия, аллергических реакций, не отмечено каких-либо изменений со стороны систем кроветворения и гемостаза [200].

Перспективным представляется комплексный инфузионный раствор фумарата и гидроксиэтилкрахмала осмолярностью 280–320 мосм/л, имеющий состав: натрий фумарово-кислый — 15–17 г/л; гидроксиэтилкрахмал — 58–60 г/л; вода для инъекций — до 1 л. Предполагается, что наличие в этом растворе фумарата натрия окажет антигипоксическое (по отношению к миокарду) и анти-



ацидотическое действие, а гидроксиэтилкрахмала обеспечит уплотнение клеток эндотелия сосудов за счет разветвленных молекул гидроксиэтилкрахмала и уменьшит капиллярную утечку интерстициальной жидкости, то есть сочетание фумарата с гидроксиэтилкрахмалом позволит восстановить гемодинамику и реологические показатели крови, окажет кардиотоническое действие (за счет увеличения сердечного выброса) и будет способствовать восстановлению кислотно-основного состояния организма. В настоящее время этот комплексный инфузионный раствор проходит фазу доклинических исследований в отношении его использования в экстремальных ситуациях (скорая помощь, медицина катастроф, военно-полевая хирургия) в ка-

честве средства низкообъемной волюмокоррекции в условиях догоспитального этапа для пострадавших с кровопотерей и шоком вследствие недавних травм [200].

Таким образом, применение в практической медицине препаратов метаболического типа действия, в частности, производных ЯК и ФК, является одним из важнейших направлений, так как метаболический компонент, определяя ход восстановления нарушенных биохимических процессов и сопряженных с ними изменений функций органов и систем, составляет все более важную часть в современных схемах комплексного лечения больных, а также последующей их реабилитации [1-4, 6, 8, 31, 32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. М.: Медицина; 2001.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Сапронов Н.С., Канорский С.Г., Михин В.П. Антиангинальные средства: физиологическая и молекулярная фармакология, стратегия и тактика клинического применения. Краснодар: Просвещение-Юг; 2012.
3. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007.
4. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76(5): 37-47.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Нагорная Е.А. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции. Киев, 2009.
6. Киричек Л.Т., Щербань Н.Г. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции. Международный медицинский журнал. 2012; 18(2): 103-8.
7. Деримедведь Л.В., Тимченко В.А. БАДы на основе янтарной кислоты. Провизор. 2002; 13: 10-3.
8. Ваваев А.В., Тищенко Е.Г., Бурячковская Л.И. Сосудистая стенка: окислительное поражение и внеклеточная защита антиоксидантными ферментами. Кардиологический вестник. 2007; 2(1): 41-5.
9. Коваль И.В., Вдовенко Н.В., Козловский В.А., Кутняк В.П. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний. Спортивная медицина. 2008; 1: 36-41.
10. Кондрашева М.Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты. Пушино, 1976; 6-8.
11. Байрамкулов Х.Д. Влияние сукцината натрия и альфа-кетоглутаровой кислоты на кровоснабжение ишемизированного миокарда и функциональную активность сердца. Фармакологическая коррекция кровоснабжения, метаболизма и жизнедеятельности ишемизированного миокарда. Воронеж, 1977; 31-5.
12. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. Нервные болезни. 2002; 1: 15-8.
13. Кондрашева М.Н., Каминский Ю.Г., Маевский Е.И. (ред.) Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Пушино: ОНТИ РАМН, 1996.
14. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Сафронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.: Лань; 1998.
15. Исаков В.А., Сологуб А.Л., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: рук. для врачей. Изд. третье, доп. СПб., 2001. 172.
16. Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Романцов М.Г. Фармакологическая активность янтарной кислоты. Реамберин в терапии критических состояний: рук. для врачей. СПб., 2001. 6-10.
17. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. рекомендации. СПб., 2002.
18. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практ. рекомендации. СПб., 2008.
19. Фаустов Л.А. (ред.) Репаративная регенерация (эффекты метаболической фармакотерапии при стоматологической патологии). Краснодар: КМИ; 2009.
20. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Д. Методы биохимических исследований. Л.: ЛГУД; 1982. 207-12.
21. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина; 1983.
22. Ленинджер А. Биохимия / пер. с англ. М.: Мир; 1976.
23. Окун Е.Б., Каминский Ю.Г., Кондрашова М.Н. Нечувствительный к ротенолу путь окислительно-восстановительных взаимодействий янтарной кислоты и пиридин-нуклеотидов в митохондриях. Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушино; 1976. 56-67.
24. Филатова Г.Ф., Кузнецова Г.А., Бобков Ю.Г. Содержание катехоламинов в органах крыс при охлаждении на фоне производных янтарной кислоты. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986; 102(9): 315-16.
25. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Медведев О.С. Дерматопротекторные свойства натрия сукцината в условиях редуцированного кровообращения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998; 126(10): 420-24.
26. Сергеев П.В., Снегирева Г.В., Гукасов В.М., Гацура В.В. Соотношение антиоксидантного и противоишемического эффектов некоторых энергообеспечивающих средств. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1991; 62(10): 381-2.
27. Анисимов В.Н., Кондрашева М.Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей СЗН/Сн. Доклады академии наук СССР. 1979; 248(5): 1242.
28. Саакян И.Р., Саакян А.Г. Двойная реципрокная регуляция системы окисления сукцината в митохондриях сердца и печени в условиях патологии. Вопросы медицинской химии. 1998; 44(2): 151-7.
29. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. М.: Медицина; 2000.
30. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. СПб.: Информ-Навигатор; 2010.

31. Леонтьев В.К., Фаустов Л.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболическими корректорами. Краснодар: Просвещение-Юг; 2012.
32. Карасулова Е.Л., Галенко-Ярошевский П.А., Леонтьев В.К. Тортоаномалии фронтальной группы зубов: комплексное ортодонтическое и медикаментозное лечение. Краснодар: Просвещение-Юг; 2013.
33. Cairns CB, Ferroggiaro AA, Walther JM, Harken AH, Banerjee A. Postischemic administration of succinate reverses the impairment of oxidative phosphorylation after cardiac ischemia and reperfusion injury. *Circulation*. 1997; 96(9): 260-5.
34. Sacamoto M, Takeshige K, Yasui H. Cardioprotective effect of succinate against ischemia-reperfusion injury. *Surg. Today*. 1998; 28(5): 522-8.
35. Malaisse WJ, Sener A, Herchuelz A, Hutton JC. Respiratory, ionic and functional effects of succinate esters in pancreatic islets. *Am J Physiology*. 1993; 264(3): 429-33.
36. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрхимические аспекты. М.: Медицина; 1986.
37. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Окон М.С. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М.: НИИ фармакологии АМН СССР. 1989; 80-2.
38. Ивницкий Ю.Ю. Интенсивность клеточного дыхания и радиорезистентность организма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1994.
39. Ваизов В.Х., Плотникова Т.М., Якимова Т.В., Саратиков А.С. Сукцинат аммония эффективный корректор циркуляторной гипоксии мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994; 68(9): 276-8.
40. Васьюков К.С. Влияние некоторых производных гамма-оксимасляной кислоты на выживаемость кожного лоскута в эксперименте: дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 1989.
41. Козырева Е.В. Использование янтарной кислоты и других компонентов энергетического обмена в лечении онкологических больных. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве: сб. науч. ст. Пушкино; 1997. 113-8.
42. Саакян И.Р., Кондрашова М.Н. Коррекция внутренней среды организма пищевой добавкой янтарной кислоты у животных и человека. Распространенные эндокринопатии. Сахарный диабет, остеопороз, эндемический зоб: материалы науч.-практ. конф. Пушкино; 1997. 135-8.
43. Иваницкая Е.В., Леус Н.Ф. Применение янтарнокислого натрия при проникающих ранениях роговицы. Офтальмологический журнал. 1988; 5: 311-4.
44. Щерба М.И., Петров В.Н., Рыс Е.С., Тенигина Н.Г., Лужис А.Р., Колкер Я.С. Железодефицитные состояния. Л.: Наука; 1975.
45. Никуличев В.И. Железодефицитные анемии. Уфа: Изд-во БГМИ; 1993.
46. Ивницкий Ю.Ю., Штурм Р. Защита мышечной ткани от рентгеновского излучения сукцинатом натрия. Радиобиология. 1990; 80(5): 704-6.
47. Ronai E, Tretter L, Szabados G. The inhibitory effect of succinate on radiation-enhanced mitochondrial lipid peroxidation. *Intern J Radiational Biology*. 1987; 51(4): 611-7.
48. Westergaard N, Sonnewald U, Schousboe A. Release of alpha-ketoglutarate, malate and succinate from cultured astrocytes: possible role in amino acid neurotransmitter homeostasis. *Neuroscience Letters*. 1994; 176(1): 105-9.
49. Белоус М.В., Сучков А.В. Влияние сочетанного применения убихинона и сукцината на физическую работоспособность спортсменов в условиях гипоксии. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1988. 11.
50. Галенко-Ярошевский П.А., Могильная Г.М., Карась А.Ф. Влияние натрия сукцината на гистоморфологические изменения в аутодермотрансплантате крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998. 126(11): 555-60.
51. Попков В.Л. Повышение эффективности ортопедического медикаментозного лечения пародонтитов (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 1999.
52. Меладзе В.Н. Применение энергостима в комплексном лечении пародонтитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2004.
53. Иванов П.В., Маланьин И.В., Стоматов А.В., Грибовская Ю.В. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита. Фундаментальные исследования. 2008; 11: 23-7.
54. Иванов В.С. Строение и функции пародонта. Заболевания пародонта. – 2-е изд. М.: Медицина; 1989. 7-22.
55. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В. Производные ГАМК как потенциальные кардиоваскулярные средства. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов / под ред. П. А. Галенко-Ярошевского. М.: Издательство РАМН; 1999; 239-58.
56. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Антипероксидантная активность сердечно-сосудистых средств. Краснодар; 2009.
57. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна; 2005.
58. Гукасов В.М., Гацура В.В. Влияние малата и сукцината на кинетику деоксигенации крови. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1988; 31-2.
59. Уваров А.В. Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной кислоты на нарушения сердечного ритма и коронарное кровообращение в условиях ишемизированного миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д; 1990.
60. Гриневиц Л.И., Чекман И.С., Галенко-Ярошевский П.А. Антиангинальные свойства нового негликозидного кардиотоника суфана. Доклады АН Украины. 1994; 5: 125-7.
61. Гальго Д.С. Антиаритмические свойства леокаина, суфана и их сочетаний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д; 1995.
62. Ханкоева А.И. Поиск путей снижения кардиотоксического действия антиаритмических веществ в условиях ишемизированного миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д; 1995.
63. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л., Попов П.Б., Сиротенко Д.В. Коронаротропные свойства циклического производного ГАМК ТЗ-146. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999; 128(8): 200-3.
64. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия. Вестник РАМН. 1999; 3: 18-25.
65. Лукьянова Л.Д. Антигипоксические средства метаболического типа действия и их защитные эффекты с участием фенотипических особенностей организма. Человек и лекарство. М. 2002; 652.
66. Верижникова Е.В., Дорошенко Л.М., Мильцин А.С., Захарова Н.Б. Полипротекторное действие мексидола у больных с мультиорганной дисфункцией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; Прил. 1: 109-13.
67. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993; 113(3): 259-80.
68. Сариев А.К., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П., Телешова Е.С. Взаимосвязь глюкуроноконъюгации мексидола и особенности его терапевтического действия у больных с органическим поражением ЦНС. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001; 64(3): 17-21.
69. Зорькина А.В., Инчина В.И., Кудашкин С.С. Профилактика полиорганной патологии при пролонгированном иммобилизационном стрессе. Современное состояние и перспективы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: тез. докл. М., 1995; 64.
70. Зорькина А.В. Фармакологическая коррекция пролонгированного иммобилизационного стресс-синдрома: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст. Купавна; 1997.



71. Инчина В.И., Зорькина А.В., Костин Я.В. Адаптация к физическим нагрузкам после воздействия иммобилизационного стресса. Вестник РАМН. 1996; 3: 18-20.
72. Инчина В.И., Тюряхина Н.А., Столярова В.В. Фармакологическая коррекция повреждений миокарда при активации прогипертензивных механизмов. Рациональное использование лекарств: тезисы докладов. Пермь. 2000; 44-5.
73. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексидола при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина. 2013; 5: 59-64.
74. Нечаева Г.И., Курочкина С.Д., Булахова Е.Ю., Кондрашева М.Н. Возможности улучшения качества жизни больных ишемической болезнью сердца. Фарматека. 2008; 10: 69-72.
75. Спасов А.А., Островская О.В., Ивахненко И.В., Косолапов В.А., Кузрявенко А.Ф. Влияние антиоксидантных веществ на агрегационную активность тромбоцитов крыс. Человек и лекарство. М., 1997; 295.
76. Назипова Д.А., Ибрагимов О.Б., Козлова Е.Л. и др. Влияние сукинатов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в условиях *in vitro*. Человек и лекарство. М., 1998; 594.
77. Спасов А.А., Островская О.В., Ивахненко И.В., Косолапов В.А., Анисимова В.А. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999; 62(1): 38-40.
78. Брутцева Н.А. Исследование влияния препаратов метаболического типа действия и противоритмических средств на систему гомеостаза: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Саранск; 2000.
79. Гаврилова Л.В. Влияние некоторых антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной дислипидемии, артериальной гипертензии и сахарном диабете 2-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2001.
80. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Косолапов В.А., Анисимова В.А. Антитромбогенная активность антиоксидантных соединений. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 155(6): 740-2.
81. Мирнов М.В., Горянова Н.И., Миронов И.Н. Свободные радикалы и старение человека. Человек и лекарство. М., 2001; 298.
82. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М., 1995; 272.
83. Базанов Г.А., Марасанов С.Б., Котина Н.Ю., Демидова М.А. Фармакологическая регуляция активности иммунокомпетентных клеток. Человек и лекарство. М., 1997; 246.
84. Демидова М.А., Попов Д.А. Влияние 3-оксипиридинов на показатели работы сердца при экспериментальной анафилактики. Человек и лекарство. М., 1999; 246.
85. Келейникова Т.Т. Изучение гепатопротекторной активности мексидола при острых и хронических повреждениях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 1998.
86. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Нейропсихотропные эффекты антиоксидантов и перспективы их клинического применения. Человек и лекарство. М., 1997; 251.
87. Королькова Е.Е. Исследование нефропротекторного действия димесфона, мексидола и α -токоферола ацетата при токсических и шоковых повреждениях почек: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2000.
88. Ширшикова О.В. Влияние некоторых производных 3-оксипиридина на функциональные показатели и структуру почек при 30-суточном иммобилизационном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст. Купавна; 1997.
89. Багов А.Н. Исследование органопротекторного действия мексидола в условиях реперфузионного синдрома (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст. Купавна; 2005.
90. Савенко А.В. Влияние мексидола на глюкокортикоидную функцию надпочечников в условиях реперфузионного синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст. Купавна; 2005.
91. Боднева С.Л., Арутюнов А.В., Ларенцова Л.И. Электрометрический метод оценки антиоксиданта мексидола и наркотических анальгетиков у стоматологических больных. Организация управления, экономика и бухгалтерский учет в стоматологии. М.-Краснодар, 2005; 170-4.
92. Лемецкая Т.И., Сухова Т.В. Мексидол – новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии парадонтита. М., 2000; 223-6.
93. Зорькина А.В., Костин Я.В., Инчина В.И. и др. Антиоксидательное и гиполлипидемическое действие мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе. Хим.-фарм. журн. 1998; 32(5): 3-5.
94. Багметова Е.Н. Дерматопротекторные свойства мексидола в условиях редуцированного кровообращения на фоне нормогликемии и сочетанного воздействия экспериментального сахарного диабета и экзогенной гиперхолестеринемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст. Купавна; 2005.
95. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные производные 1-алкенилмидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. Краснодар: Просвещение-Юг; 2015.
96. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. Фарматека. 2009; 15: 111-4.
97. Рубина С.С. Эффективность мексидола в лечении когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; Прил. 1: 46-51.
98. Травкина Н.П., Парахина В.В. Опыт применения мексидола для лечения хронической ишемии мозга в поликлинической терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; Прил. 1: 215-8.
99. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности применения мексидола в лечении тревожных расстройств у больных с рассеянным склерозом и хронической ишемией головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; Прил. 1: 6-9.
100. Medvedeva LA, Gnezdilov AV, Zagorul'ko OI. Efficacy of neuroprotectors in patients with tension headaches. Neuroscience Behavior Physiology. 2007; 37(5): 523-6.
101. Кечина Е.П. Влияние комбинированного применения актовегина и мексидола на вариабельность ритма сердца при остром нарушении мозгового кровообращения (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2009.
102. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76(7): 6-10.
103. Заплутанов А.В. Цитофлавин: сборник научных статей (2006–2007). СПб.; 2008.
104. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. СПб.; 2005.
105. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. Церебральная ишемия и нейропротекция. Медицина. Инсульт. 2006; 2(13): 35–42.
106. Климанцев С.А., Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Догоспитальная нейроритмопротекция. Материалы 5 Всероссийской конференции врачей скорой медицинской помощи (симпозиум по глиатилину). СПб., 2009; 33–36.
107. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патология комплексной цитопротекции при ишемии мозга. Невропатология и психиатрия. 2009; 109(3): 64-8.
108. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: метод. пособие. М.; 2004.

109. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Ключева Е.Г. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2005; 1: 13-9.
110. Батоциренов Б.В., Ливанов Г.А., Глушков С.И. Возможности использования метаболического антигипоксанта цитофлавина в коррекции эндотоксикоза у больных с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2002; 4: 115-9.
111. Надирадзе З.З., Бахарева Ю.А., Каретников И.А. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением. Общая реаниматология. 2006; 2: 28-32.
112. Лукьянова И.Ю. Оптимизация лечения и профилактика прогрессирования хронической сердечной недостаточности на основе применения препаратов с антиоксидантным и анксиолитическим действием. Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Спец. выпуск; 7 (ч. 1, А-Л): 1-1775-1-1775 (Тез. 388).
113. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. СПб., 2010; 9.
114. Силина Е.В., Румянцева С.А. Коррекция оксидантного стресса при внутримозговых кровоизлияниях метаболическим церебропротектором цитофлавином. Вестник интенсивной терапии. 2006; 2: 82-8.
115. Румянцева С.А., Болевич С.Б., Силина Е.В., Федин А.И. Антиоксидантная терапия геморрагического инсульта. М.: Медицинская книга; 2007.
116. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Густов А., Ключева Е. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 13: 52-8.
117. Бульон В.В., Зарубина И.В., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., Сапронов Н.С. Церебропротективный эффект цитофлавина при закрытой черепно-мозговой травме. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003; 6: 56-8.
118. Цивинский А.Д., Саватеева Т.Н., Коваленко А.Л. Применение сукцинатсодержащего препарата Цитофлавин в составе интенсивной терапии пострадавших с черепно-мозговой травмой. Материалы Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России». СПб., 2006; 19.
119. Ливанов Г.А. Использование метаболического антиоксиданта Цитофлавина в коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах отравлений нейротропными ядами. Вестник интенсивной терапии. 2005; 1: 60-3.
120. Скоромец А.А., Никитина В.В., Быковицкий Д.М., Поспелова М.Л., Сичкарь О.Г., Скоромец А.П. и др. Эффективность цитофлавина при спондилогенных радикуломиелоишемиях. Журнал неврологии и психиатрии. 2004; 5: 24-7.
121. Павлова Т.К. Комплексная профилактика и лечение полиорганной недостаточности у пациентов с инфекционным эндокардитом: автореф. дис. канд. мед. наук. Н. Новгород; 2006.
122. Марочкина Н.В. Сравнительная оценка цитомоделирующего эффекта препаратов метаболического типа действия при эндотоксикозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст. Купавна; 2009.
123. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелимская И.А. Агавелян Э. Г., Кошко О. В., Сафронова Л.А. и др. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. Детская хирургия. 2003; 6: 31-4.
124. Луговая И.А., Жданова И.А., Татульян А.А. Роль и место реамберина в инфузионной терапии, аспекты применения в педиатрии. Успехи современного естествознания. 2005; 10, прил. 1: 138-40.
125. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей. СПб., 2005.
126. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. (ред.) Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005-2007 годах: практическое руководство для врачей ОРИТ. СПб.; 2007.
127. Аитов К.А., Прокопьева П.Л., Ходус В.И. Детоксикация тяжелого течения боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2004; 4: 153-5.
128. Алексеев С.А., Шахрай С.В. Применение реамберина в комплексном лечении больных с интраабдоминальной инфекцией. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2004; 2: 122-4.
129. Яковлев А.Ю. Оптимизация интенсивной терапии перитонита, осложненного полиорганной недостаточностью: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
130. Яковлев А.Ю. Коррекция печеночной дисфункции у больных с абдоминальным сепсисом, осложненным полиорганной недостаточностью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2005; 6(1): 113-4.
131. Яковлев А.Ю., Заречнова Н.В., Петрова О.С., Яковлева А.Н., Воронцов А.Ю., Емельянов Н.В. Метаболическая профилактика и лечение респираторных осложнений. Здоровоохранение Башкортостана. 2005; Спец. вып. 9: 120-2.
132. Челнов И.Г., Черемисин В.Е., Гордеев В.И. Эффективность реамберина 1,5 % раствора для инфузий при гнойно-септических заболеваниях у детей. СПб, 2002; 32-41.
133. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Коломоец А.В., Мосенцев Н.Н. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности: метод. рекомендации. Днепропетровск; 2004.
134. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. М.: Медпресс-информ; 2005.
135. Коломоец А.В., Мосенцев Н.Н. Роль реамберина в модуляции метаболического ответа у больных сепсисом. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2006; 1: 81-9.
136. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов. ФАРМиндекс практик. 2002; 3: 102-12.
137. Душева М.З., Багдасарова З.З. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике. Анестезиология и реаниматология. 2004; 2: 73-6.
138. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях: материалы научной конференции. СПб., 2004; 36-9.
139. Семиголовский Н.Ю. Клиническая классификация антигипоксантов. Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях: материалы научной конференции. СПб., 2004; 103-6.
140. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы некоторых синтетических и природных соединений. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; 5: 72-8.
141. Немцова Е.Р., Уткин М.М., Звягин А.А., Коряков И.А., Чиссов В.И., Золотавкина Ю.Б. и др. Антигипоксанты в интенсивной терапии. Российский медицинский журнал. 2006; 4: 18-20.
142. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И., Глушенко А.В., Малюк А.И., Притыкина Т.В. и др. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости. Хирургия. 2012; 2: 64-9.
143. Гирш А.О., Долгих В.Т., Мороз В.В. Комбинированная детоксикация у больных разлитым гнойным перитонитом, протекающим на фоне сахарного диабета. Эфферентная терапия. 2002; 10(1): 13-6.
144. Белявский А.Д., Исаев Л.А., Осипян А.С., Белявский В.А., Лебедева Е.А., Попов Р.В. и др. О возможностях и методах



- воздействия на иммунокоррективность организма путем коррекции нарушений в течении свободнорадикальных процессов у реанимационного контингента больных. Вестник интенсивной терапии. 2006; 5: 228-9.
145. Яковлев А.Ю. Коррекция метаболизма у больных перитонитом – к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов. Вестник интенсивной терапии. 2007; 1: 91-4.
146. Толкач А.Б., Мороз В.В., Долгих В.Т. Влияние реамберина на тяжесть эндотоксемии у пациентов с абдоминальным сепсисом. Эфферентная терапия. 2006; 12(3): 57-63.
147. Taylor DE., Piandosi CA. Oxidative metabolism in sepsis and sepsis syndrome. J Crit Care. 1995; 10(3): 122-48.
148. Ганин Ю.А., Алексеев С.А., Шахрай С.В., Богдан В.Г. Реамберин в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией. Медицинские новости. 2005; 6: 67-73.
149. Власов А.П., Трофимов В.А., Мишарин И.В., Власова В.П., Циликина О.В., Келейников А.Б. и др. О влиянии антиоксидантов на течение экспериментального панкреатита. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007; 3: 25-8.
150. Герасименко А.В. Мембранодестабилизирующие процессы в печени панкреатогенного характера и их коррекция. Общая реаниматология. 2006; 2(4/1): 126-9.
151. Герасименко А.В. Патофизиологическое обоснование антиоксидантной терапии и коррекции функционального состояния печени при остром панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
152. Кузаев Е.П. Эффективность антиоксидантной терапии у больных после холецистэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск; 2009.
153. Моргунов С.С. Коррекция реамберином тканевой гипоксии и состояние проантиоксидантной систем у хирургических больных с гастродуоденальным кровотоком. Вестник интенсивной терапии. 2006; 3: 58-62.
154. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Островский Ю.П., Севрюк Т.В., Устинова И.Б. Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных постинфарктной стенокардией. Рецепт. 2007; 2(52): 75-82.
155. Сухоруков В.П., Иванов С.В., Соболев А.А. Реамберин как средство потенцирования лечения диабетической периферической нейропатии. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2003; 4: 131-2.
156. Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н. Реамберин в интенсивной терапии диабетического кетоацидоза. Вестник интенсивной терапии. 2006; 2: 74-7.
157. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 2010; 2: 27-35.
158. Сарвилина И.В. Разработка индивидуальных режимов дозирования реамберина. Профилактическая и клиническая медицина. 2006; 1: 94-101.
159. Волчегорский И.А., Москвичев И.А., Чащина Е.Н. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете. Клиническая медицина. 2004; 11: 31-5.
160. Волчегорский И.А., Тишевская Н.В., Дементьева Е.В. Антианемическое действие реамберина в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008; 71(6): 23-7.
161. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 1: 63-70.
162. Чудакова Т.К., Романовская А.В. Клинико-лабораторная эффективность реамберина в качестве реокорректора при инфекционных токсикозах. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2006; 1: 147-52.
163. Галушко С.В., Назаров Б.Ф., Власенко А.В. Применение растворов гидроксизилкрахмалов и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. Анестезиология и реаниматология. 2004; 6: 41-4.
164. Занько С.Н., Киселёва Н.И. Инфузионно-трансфузионная терапия гестозов. Медицинские новости. 2008; 2: 38-41.
165. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. СПб., 2011; 59-60.
166. Трибунская О.В. Антигипоксант в практике противотуберкулезного стационара. Профилактическая и клиническая медицина. 2006; 1: 210-1.
167. Фуфаев Е.Е., Бельский А.Н., Тулупов А.Н. Коррекция реамберином (мелгумин натрия сукцинат) свободнорадикального окисления при деструкции легких. Вестник интенсивной терапии. 2007; 1: 86-90.
168. Фуфаев Е.Е., Тулупов А.Н. Детоксикационная и антиоксидантная активность реамберина в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. Хирургия. 2012; 4: 43-7.
169. Куликова О.Д., Романцов М.Г. Эффективность реамберина в терапии атопического дерматита у детей. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2005; 3: 89-91.
170. Исаков В.А., Водейко Л.П., Каболова И.В., Туркин В.В. Клиническая эффективность реамберина в терапии гриппа. Терапевтический архив. 2010; 11: 1-4.
171. Горячева Л.Г., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Терапия вирусных гепатитов с использованием препаратов различного механизма действия. Профилактическая и клиническая медицина. 2005; 4: 180-1.
172. Сологуб Т.В., Григорьева Т.Г., Мельникова Г.Ю., Коваленко В.Л., Волчек И.В., Фан Гонг Лан. Принципы лечения больных хроническими вирусными гепатитами (этапность, индивидуальность, комплексность). Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2003; 12: 177-80.
173. Козлов В.К., Стельмах В.В. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. Медицинские новости. 2004; 4: 20-3.
174. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Шульдьяков А.А., Радченко В.Г., Стельмах В.В., Коваленко А.Л. и др. Сукцинатсодержащий препарат Реамберин – средство патогенетической терапии острых и хронических вирусных поражений печени. Клиническая медицина. 2010; 88(4): 68-71.
175. Румянцева С.А., Федин А.И., Гридчик И.Е., Елисеев В.Н. Комплексная антиоксидантная терапия реамберином больных с критическими состояниями различного генеза. Реамберин: реальность и перспективы: сб. науч. ст. СПб., 2002; 54-73.
176. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г., Свиридова Л.К. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Консилиум. 2005; 4: 28-9.
177. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2006; 1: 102-5.
178. Яковлева А.Н. Обоснование раннего назначения энтерального питания у больных ишемическим инсультом: дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2007.
179. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Адрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. Анестезиология и реаниматология. 2003; 2: 51-4.
180. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Калмансон М.Л., Лодягин А.Н., Васильев С.А. Коррекция критических состояний при острых отравлениях ядами нейротропного действия на раннем госпитальном этапе. Скорая медицинская помощь. 2005; 1: 47-52.

181. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренова Х.В., Шестова Г.В. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами. *Клиническая медицина*. 2010; 5: 1-4.
182. Ныркова О.И. Шигеллез у детей. Клинико-лабораторные аспекты интоксикационного синдрома и рациональные подходы к дезинтоксикационной терапии. *Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова*. 2006; 1: 147-52.
183. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Патогенетическая инфузионная терапия острых кишечных инфекций у детей. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2006; 4: 29-32.
184. Тихомирова О.В., Михайлова Е.В., Романцов М.Г., Говорова Л.В. Коррекция нарушений антиоксидантной системы у детей с острыми кишечными инфекциями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 9: 28-33.
185. Рогаткин С.О., Людковская Е.В., Володин Н.Н. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2005; 1: 20-5.
186. Лебедева О.В., Черкасов Н.С., О-Жи-Хо Е.А. Клиническое значение использования реамберина в профилактике церебральных и сердечно-сосудистых осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; 2: 19-29.
187. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелимская И.А., Агавелян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А. и др. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. *Детская хирургия*. 2003; 6: 31-4.
188. Лазарев В.В., Хелимская И.А., Клебанов Г.И., Линькова Т.В., Фридлянд М.И., Попова Т.Г. Влияние раствора «Реамберин 1,5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркозном периоде у детей. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 4: 28-31.
189. Лазарев В.В., Лекманов А.У., Михельсон В.А. Применение реамберина-1,5 % раствора для инфузий при интенсивной терапии и анестезии у детей. М.; 2003.
190. Volhard J. Darstellung von Maleinsäureahybrid. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*. 1892; 268: 255-6.
191. Milas NA. Fumaric Acid. *Organic Synthesis*. 1943; 2: 302.
192. British Patent № 775912, published on the May 29, 1957, by Monsanto Chemical Company.
193. Молдавский Б.Л., Кернос Ю.Д. Малеиновый ангидрид и масляная кислота. Л.; 1976.
194. Тюкавкина Н.А., Лузин А.П., Зурабян С.Э. *Органическая химия*. М.: Медицина; 2002.
195. Карегович В.Л. *Биохимия растений: Учебник*. М.: Высшая школа; 1980.
196. Penney D, Cascarano J. Anaerobic rat heart effects of glucose and tricarboxylic acid cycle metabolites on metabolism and physiological performance. *Biochem J*. 1970; 118(2): 221-7.
197. Chick W, Weiner R, Cascarano J, Zweifach B. Influence of Krebs-cycle intermediates on survival in hemorrhagic shock. *Amer J Physiol*. 1968; 215(5): 1107-10.
198. Frohlich ED. Vascular effects of the Krebs intermediate metabolites. *Amer J Physiol*. 1965; 208(1): 149-53.
199. Kuroda K, Kanisawa M, Akao M. Inhibitory effect of fumaric acid on forestomach and lung carcinogenesis by a 5-nitrofurantopyridine derivatives in mice. *JNCI*. 1982; 69(6): 1317-20.
200. Сухомлин А.К., Иванов А.Ю., Слепнев Л.В. Прошлое, настоящее и будущее инфузионных фумаратсодержащих антигипоксантов в терапии неотложных и критических состояний. *Журнал международной медицины*. 2016; 1(18): 60-9.
201. Gershon H, Shanks L. Antifungal properties of halofumarate esters. *J Pharm Sci*. 1978; 67: 578-80.
202. Suter H. Dijodfumarsäurederivate als Kontrastmittel. *Pharm Acta Helv*. 1979; 50: 151-2.
203. Raab W. Psoriasis – Behandlung mit Fumarsäure and Fumarsäureestern. *Z Hautkr*. 1984; 59(10): 671-9.
204. Bayard W. Perorale Langzeitbehandlung der Psoriasis mit Fumarsäurederivaten. *Hautartz*. 1987; 38(5): 279-85.
205. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., Алексеева Н.Н., Селиванова Е.А. Лекарственное средство антигипоксического действия: пат. РФ 2189813 опубл. 27.09.02.
206. Селиванов Е.А., Смолянинов А.Б., Зайцев Ю.Е., Печенгская А.В. Современная терапия острого коронарного синдрома антиишемическим фумаратсодержащим препаратом мафусол. *Материалы Российского научного форума КАРДИОЛОГИЯ*. 2005. М., 2005; 133-4.
207. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Ханевич М.Д. Использование препарата мафусол для повышения эффективности инфузионно-детоксикационной терапии разлитого перитонита и кишечной непроходимости. Тезисы докладов III съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 1990; Ч. 1: 82-3.
208. Мусинов И.М. Острые язвенные желудочно-кишечные кровотечения. Причины рецидивов, состояние системы гемостаза, лечение: автореф. дис. докт. мед. наук. СПб; 2007.
209. Брюсов П.Г., Бутко Г.В. Энтеральная коррекция гемодинамики при массивной кровопотере. *Вестник хирургии им. Грекова*. 1998; 1: 39-43.
210. Ералина С.Н. Диагностика и интенсивная терапия острого панкреатита (обзорная лекция). *Медицинский научно-практический и обзорный журнал «Вестник Алма-атинского государственного института усовершенствования врачей»*. Алма-Аты. 2007; 1(2): 38-44.
211. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. *Методические указания*. № 99/80. МЗ РФ. М.; 1999.
212. Одинак М.И., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы). СПб.: Медицина; 2001.
213. Кулигин А.В., Кулаков А.А., Жданов И.Г. Изменения процессов перекисного окисления липидов у больных в коматозных состояниях. *Вестник ВолГМУ*. 2005; 2(14): 59-63.

АНТИОКСИДАНТ МЕКСИДОЛ

Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия

Т. А. ВОРОНИНА

Институт фармакологии РАМН, Москва, Россия

Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // *Психофармакол. Биол. Наркол.* 2001. Т. 1. № 1. С. 2–12. НИИ фармакологии РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8, тел: (095)155–4714.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-окси-пиридин сукцинат) — новый отечественный нейропсихотропный препарат с оригинальным механизмом действия и спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Мексидол оказывает анксиолитическое, антистрессорное, антиалкогольное, противосудорожное, церебропротекторное, ноотропное, противогипоксическое, противопаркинсоническое, вегетотропное действие. Показано, что мексидол (25–200 мг/кг) обладает выраженным анксиолитическим эффектом (методика конфликтной ситуации у крыс), который не сопровождается, в противоположность бензодиазепиновым транквилизаторам, седативным и миорелаксантным действием и нарушениями памяти. Мексидол (50–200 мг/кг) оказывает антиамнестическое действие на модели шоковой амнезии условного рефлекса пассивного избегания у крыс и увеличивает продолжительность жизни и число выживших мышей в условиях острой гипобарической гипоксии. При кур-

совом применении мексидол восстанавливает нарушения обучения и памяти и устраняет неврологические дефициты у мышей, подвергшихся длительной пятимесячной алкоголизации, что коррелирует со снижением содержания липофусцина в мозгу этих животных. Механизм действия мексидола определяется его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Мексидол активно ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембраны, повышает активность антиоксидантных ферментов, оказывает липид-регулирующее действие, повышая содержание полярных фракций липидов, уменьшая вязкость мембраны и ее текучесть, вызывает модулирующее действие на мембраносвязанные рецепторы (ГАМК, бензодиазепиновый и др.) и ферменты (фосфодиэстераза и др.), что способствует сохранению упорядоченной структурно-функциональной организации биомембран. Можно предполагать, что эти эффекты мексидола вызывают аллостерическое изменение конформации рецептора и приводят к установлению новых возможностей связывания лигандов с наиболее оптимальными подтипами рецептора, улучшению сопряжения рецепторных комплексов, возможно, через G-белки или другие системы, к изменению движения ионов, функционирования ферментных систем.

Ключевые слова: мексидол, антиоксиданты, модуляция рецепторов, анксиолитики, антигипоксанты, ноотропы, антиалкогольное действие.

Voronina T. A. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action // *Psychopharmacol. Biol. Narkol.* 2001. Vol. 1, N 1. P. 2–12. Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow 125315, Russia.

Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) is an antioxidant agent, inhibitor of free radicals, membranoprotector, able to reduce the lipid peroxidation. Mexidol rebuilds membrane structure and repairs their functions affected in different pathologies, has a modulatory effect on membrane-bound enzymes and receptor complexes, including GABA-benzodiazepine, exerts a hypolipidemic effect by decreasing the lipoproteids of a low density. Mexidol produces anxiolytic, antihypoxic, cerebroprotective, anti-amnestic, anti-alcohol actions. Mexidol is actually without adverse effects and shows the low toxicity.

Key words: mexidol, antioxidant, free radical, membranoprotector, anxiolytic, antihypoxic, cerebroprotective, anti-amnestic, anti-alcohol action.

МЕКСИДОЛ является отечественным оригинальным препаратом нового типа, механизм действия которого определяется антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами.

В последние годы выяснению роли свободнорадикального окисления (СРО) в норме и при патологических состояниях, определению места антиоксидантов для коррекции и регуляции СРО и в лечении различных заболе-

ваний уделяется повышенное внимание, о чем свидетельствует существенный рост публикаций по этой проблеме. Научные основы теории СРО были заложены и развиваются школами российских ученых Н. Н. Семенова, Н. М. Эмануэля, Б. Н. Тарусова, Ю. А. Владимирова, Р. П. Евстигнеевой, Е. Б. Бурлаковой и др. [6–9, 25, 55, 56, 84] и активно развиваются как в России, так и за рубежом [62, 63, 66, 68, 69, 72, 75–78, 83].

Как известно, свободные радикалы (СР) образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и представляют собой молекулы с неспаренным электроном на молекулярной или внешней атомной орбите и обладающие высокой реакционной способностью. Активные кислородные частицы — супероксид радикал O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 , гидроксид радикал OH^- вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. Являясь сильными окислителями, СР могут вызвать необратимые изменения в структуре белков и нуклеиновых кислот, окисляя прежде всего остатки метионина, гистидина, цистеина, триптофана. Кислородные частицы инициируют цепную реакцию окисления липидов, с образованием пероксильных и алкоксильных производных липидов, которые сами по себе активны и участвуют в распространении свободнорадикального инициирования. Наиболее интенсивно эти процессы происходят в мозгу, который потребляет, несмотря на свой небольшой вес, около 20% кислорода, имеет в составе мембран ненасыщенные липиды и низкий уровень защитной антиоксидантной системы.

Полагают, что основным процессом, приводящим к модификации нейронов, является активация окисления остатков ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных мембран — перекисное окисление липидов (ПОЛ), что приводит к нарушению структурно-функционального состояния мембраны и в результате, к ее деполаризации, изменению микровязкости липидного бислоя и порога чувствительности нейронов. Искажается четкая упорядоченная бислоевая структура мембран и изменяется клеточный метаболизм. Нарушение мембранной организации липидного бислоя обуславливает изменение конформации мембранных белков, баланса их взаимодействия, что отражается на работе ионных каналов, сродстве рецепторов с лигандами, сопряжении рецепторных комплексов между собой и с ферментными системами и т. д. Скорость окисления фосфолипидов мембран и обновление их состава составляет основу физико-химической системы регуляции мембранами клеточного метаболизма, которая взаимосвязана с другими регуляторными системами — циклических нуклеотидов, фосфоинозитидным циклом и др.

Обладая высокой электрофильностью, СР могут оказывать повреждающее действие на клетки, которое развивается по типу некроза или апоптоза. Одной из причин гибели нейронов в результате активации ПОЛ может явиться повышение проницаемости мембран для ионов. В частности, массивный вход кальция активирует внутриклеточные кальций-зависимые протеазы и липазы, что вызывает лизис [28]. Другими мишенями воздействия СР являются ДНК ядер и цитозольных белков нейронов мозга, что нарушает метаболизм клетки и может привести к

изменениям в генетическом коде.

Повреждающему действию СР противостоит эндогенная антиоксидантная система организма, которая осуществляет баланс между СРО и антиокислительными системами, устраняющими их разрушительное действие, и включает ферменты (каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и др.) и эндогенные антиоксиданты (α -токоферол, витамин С и др.). Наиболее известным и изученным ферментом является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая переход супероксид анион радикала в кислород и перекись. Выделяют также гидрофильные (аскорбат, глутатион и др.) и липофильные перехватчики СР (токоферолы, флавоноиды, убихинон и др.).

При интенсивном образовании СР и при недостаточной активности антиоксидантной компенсирующей системы возникает окислительный стресс, который может явиться причиной многочисленных патологий. СРО является базисным механизмом старения клеток, органов и тканей [11, 55, 59, 62, 73, 77, 86] и вовлекается в патогенез практически всех известных болезней. При их участии возникает целый комплекс нарушений функций ЦНС, сопровождающих заболевания и старение: снижение жизненной силы, умственной и физической работоспособности, нарушение психического и эмоционального статуса. Наиболее широко освещается участие СРО в развитии таких заболеваний как атеросклероз [22, 42], раковые образования [56, 60, 80] ишемические болезни сердца и мозга [24, 58, 74, 81], нейродегенеративные заболевания: деменции, болезнь Альцгеймера [24, 61, 64, 82, 90], болезнь Паркинсона [67, 70, 88] и др., дисциркуляторная энцефалопатия [50], церебральные инсульты и гипертония [49, 75, 83], стресс, невроз [1, 24, 79], болевые синдромы [75], судорожные состояния [24, 40, 83]. Последствиями активности СРО могут быть также остеоартрит, амилоидоз, холецистит, панкреатит, воспалительные процессы, заболевания крови, глаз (катаракта и др.), кожи, сахарный диабет, болезни почек, печени и легких, аллергические и иммунодефицитные состояния и др.

Поскольку механизм, предупреждающий и устраняющий последствия повреждений, наносимых СРО, а именно эндогенная антиоксидантная система, в том числе и антиоксиданты, присутствующие в клетке в малых концентрациях, не справляется с патологическим процессом, требуется поступление антиоксидантов извне. Поиск и разработка средств антиоксидантной фармакотерапии ведется в двух направлениях. Первое базируется на включении эндогенных антиоксидантов, например, витаминов Е и С в так называемые пищевые добавки и витаминные комплексы. Однако, восполнение природных антиоксидантов, например, витамина Е, который обла-

дает мягким действием и быстро теряет свою эффективность при введении в организм, не может обеспечить лечебного эффекта при серьезных заболеваниях и поэтому витамины используются, прежде всего, как профилактические или дополнительные средства в комплексной терапии.

Другое направление заключается в создании синтетических антиоксидантов и является несомненным достижением отечественной науки. В противоположность природным, синтетические антиоксиданты обладают значительно более выраженным и мощным антиокислительным действием и их механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза различных заболеваний, путем восстановления нарушенных процессов в биомембранах. Первым синтетическим антиоксидантом, предложенным Н. М. Эмануэлем для медицинского применения, явился фенольный антиоксидант дибунол (ионол). Он показал выраженный эффект при лечении рака мочевого пузыря, ожогов, у него выявлено анксиолитическое и противосудорожное действие. Отмечено положительное действие дибунола в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Применение в кардиологии получил и другой фенольный антиоксидант пробукол, обладающий выраженным гиполипидемическим действием, защищающий от окисления липопротеиды низкой плотности, увеличивая скорость их катаболизма.

Особое место среди подобных препаратов занимает препарат мексидол, обладающий выраженным антиоксидантным и мембранопротекторным действием. По химической структуре он представляет собой 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат и, таким образом, имеет сходство с пиридоксином (витамин В₆). С другой стороны, в его состав входит сукцинат, который является в организме субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Мексидол синтезирован Л. Д. Смирновым и К. М. Дюмаевым [47] в ИБХФ РАН, изучен и разработан в НИИ фармакологии РАМН [10–14, 24, 26, 27, 32, 33, 46, 85–90] и Всесоюзном научном центре по безопасности биологически активных веществ [24, 34, 48].

Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Он оказывает анксиолитическое, антистрессорное, антиалкогольное, противосудорожное, нейропротекторное/ноотропное, противогипоксическое, противопаркинсоническое, вегетотропное действие [11, 13, 14, 17, 24, 32, 86–90]. С другой стороны, мексидол обладает способностью улучшать мозговое кровообращение, ингибировать агрегацию тромбоцитов, снижать общий уровень холестерина, оказывать кардиопротекторное и антиатеросклеротическое действие [18, 19, 22, 23, 41, 54].

Мексидол повышает резистентность организма к дей-

ствию различных экстремальных факторов, таких как, лишение сна, конфликтные ситуации, электрошок, физические нагрузки, гипоксия, стресс, различные интоксикации, в том числе этанолом. Важной особенностью мексидола является его способность потенцировать специфическое действие других психотропных препаратов, что позволяет существенно уменьшить их эффективные дозы и снизить побочные проявления [10, 24].

Существенным преимуществом мексидола является то, что он является малотоксичным препаратом, с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами традиционных нейропсихотропных препаратов, в частности, не оказывает седативного, мышечнорасслабляющего, стимулирующего, эйфоризирующего действия, а также не имеет побочных эффектов, свойственных нейропротекторным препаратам.

В рамках настоящей статьи рассмотрены имеющиеся представления о механизме действия мексидола и с этих позиций проанализированы его основные эффекты — анксиолитический, антиалкогольный, антиамнестический и противогипоксический.

Механизм действия мексидола. Принципиальным отличием мексидола от большинства нейропсихотропных препаратов является отсутствие у него собственных участков узнавания и специфического связывания с известными рецепторами. Механизм действия мексидола определяется его антиоксидантным и мембранопротекторным действием, ключевыми звеньями которого являются следующие.

1. Мексидол эффективно ингибирует СРО липидов биомембран [42, 43, 50, 73], активно реагирует с перекисными радикалами липидов [24, 26, 27, 30], первичными и гидроксильными радикалами пептидов [24, 45].

2. Повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы, ответственных за образование и расхождение перекисей липидов, а также активных форм кислорода [24].

3. Ингибирует СР стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простоциклин/тромбоксан А₂ и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ₄ и др.) [24, 57].

4. Повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерин/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах [3–5, 24]; вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, т. е. уменьшение вязкости мембраны и увеличение ее текучести, повышает соотношение липид-белок [24, 26, 27].

5. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, в частности кальций-незави-

симой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы [37, 43, 48].

6. Модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию [46, 56, 85, 87].

7. Стабилизирует биологические мембраны, в частности мембранные структуры клеток крови — эритроциты и тромбоциты при их гемолизе и механической травме, когда происходит образование свободных радикалов [24, 37].

Кроме того, мексидол обладает выраженным гиполипидемическим действием; уменьшает в плазме крови уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности [24]. Препарат улучшает энергетический обмен клетки, активируя энергосинтезирующую функцию митохондрий [32, 33]. Вызывает изменение уровней моноаминов, в частности, повышение содержания в мозгу дофамина [34].

Таким образом, эффекты мексидола определяют два основных механизма — антиоксидантный (влияние как на ферментативные, так и неферментативные процессы ПОЛ) и мембранопротекторный, которые обеспечивают ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности липидного бислоя, влияющего на мембраносвязанные рецепторные комплексы, ферменты и ионные каналы. Это может выражаться в аллостерическом изменении конформации рецептора, установлении новых возможностей связывания лигандов с наиболее оптимальными подтипами рецептора, улучшении сопряжения рецепторных комплексов, например, через G-белки или другие системы, в изменении движения ионов, функционировании мембраносвязанных ферментных систем и т. д.

Благодаря своему механизму действия, мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления. Кроме того, этот механизм объясняет его чрезвычайно малые побочные эффекты и способность потенцировать действие других центральнодействующих веществ, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов.

Анксиолитическое действие. Мексидол обладает выраженным анксиолитическим действием, способностью устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство в условиях различных экспериментальных моделей (кон-

фликтная ситуация, крестообразный лабиринт, темная-светлая камеры и др.). Наиболее подробный анализ действия мексидола был осуществлен в условиях базисной для оценки транквилизаторов методики конфликтной ситуации по Vogel у крыс. Конфликтная ситуация создавалась путем подавления болевым электрическим раздражителем питьевого рефлекса у крыс с чувством жажды при потреблении ими воды из трубки-поилки и основана, таким образом, на столкновении двух мотиваций — питьевой и оборонительной (страха наказания при попытке удовлетворения питьевой потребности) [15, 36]. Эффект транквилизаторов заключается в устранении чувства тревоги и страха и увеличении числа наказуемых взятий воды за 10 минут нахождения в камере.

Мексидол обладает выраженной анксиолитической активностью, что выражается в существенном и статистически достоверном повышении числа наказуемых взятий воды (табл. 1). Препарат проявляет эффективность при введении в различных дозах (25, 50, 100, 200 мг/кг) и путях введения (внутрибрюшинно, внутримышечно, внутрь). При введении в дозе 50 мг/кг (в/бр) он имеет сходный по глубине эффект с диазепамом в дозе 2 мг/кг и алпразоламом в дозе 0,5 мг/кг. Однако, в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов под влиянием мексидола сохраняется адекватность реагирования в экстремальных условиях конфликта при использовании провоцирующих тест стимулов по шкале Броди-Наута.

Мексидол, в противоположность известным транквилизаторам, даже в верхнем диапазоне терапевтических доз (200 мг/кг) не оказывает седативного действия. Он не снижает двигательной активности животных в установке Опто-варимекс и не угнетает ориентировочно-исследовательского поведения в методике открытого поля. Для сравнения, у традиционных транквилизаторов анксиолитический эффект сопровождается седативным действием. Так, диазепам в дозе 2 мг/кг, вызывающей анксиолитический эффект, уменьшает двигательную активность в открытом поле в 5 раз, а алпразолам (0,5 мг/кг) в 2,8 раза.

Мексидол не обладает миорелаксantным действием даже в дозах, превышающих среднюю терапевтическую анксиолитическую дозу (50 мг/кг) в 4–6 раз и не вызывает таких проявлений, как нарушение координации движений в тесте вращающегося стержня, снижение мышечного тонуса и мышечной силы в тестах перевернутой сетчатой платформы и подтягивания на перекладину. В противоположность этому, диазепам (2 мг/кг) вызывает нарушение координации движений у 60%, а алпразолам (2,5 мг/кг) — у 50% животных.

Таким образом, мексидол обладает выраженным анксиолитическим действием, сопоставимым с действием диазепама и алпразолама при использовании их в экви-

Таблица 1
Анксиолитическое действие мексидола в условиях методики конфликтной ситуации у крыс

Вещества	Дозы мг/кг	Путь введения	Число наказуемых взятий воды
Контроль	—	В/бр	19,9 ± 2,1
Мексидол	25	В/бр	29,5 ± 3,5*
Мексидол	50	В/м	45,5 ± 6,7*
Мексидол	100	В/бр	62,8 ± 5,7*
Мексидол	200	В/бр	76,1 ± 10,8*
Мексидол	200	Внутрь	49,1 ± 7,3*
Диазепам	2	В/бр	44,0 ± 9,2*
Алпразолам	0,5	В/бр	41,9 ± 11,4*
Мексидол + Бикукуллин	100 0,75	В/бр Подкожно	18,7 ± 8,5**
Мексидол + Пикротоксин	100 2	В/бр В/бр	15,7 ± 11,3**
Мексидол + Ro 5-3663	100 10	В/бр Подкожно	28,1 ± 5,7**
Мексидол + Ro15-1788	100 15	В/бр В/бр	44,5 ± 11,1**
Мексидол + CGS-8216	100 3	В/бр В/бр	42,8 ± 7,1**
Мексидол + Пентилентетразол	100 25	В/бр Подкожно	31,3 ± 8,4**
Мексидол + β-ККЭЭ	100 50	В/бр Подкожно	82,7 ± 13,5**
Мексидол + Феназепам	100 0,1	В/бр В/бр	98,3 ± 7,5**

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с мексидолом в дозе 100 мг/кг.

эффективных дозах. Существенным преимуществом мексидола перед известными транквилизаторами является отсутствие у него побочных седативного, миорелаксантного и амнезирующего эффектов и сохранение адекватности реагирования в условиях экстремальной ситуации. Следовательно, мексидол можно рассматривать как селективный транквилизатор «дневного» действия, у которого анксиолитический эффект осуществляется без наложения седативного, миорелаксантного и амнезирующего действия.

Анализ механизма анксиолитического действия мексидола осуществлялся с использованием анализаторов ГАМК-бензодиазепинового хлор-ионофорного рецепторного комплекса. Установлено, что CGS-8216 (в меньшей степени Ro 15-1788 (антагонисты бензодиазепиновых рецепторов), пикротоксин (блокатор хлор-ионофора), Ro 5-3663 (блокатор а-дигидропикротоксинового связывания и нарушающий сопряженность ГАМК и бензодиазепинового рецепторов), пентилентетразол (ГАМК антагонист), бикукуллин (антагонист ГАМК-А рецептора) существенно и статистически достоверно ослабляли анксиолитический эффект мексидола. Феназепам (агонист

бензодиазепинового рецептора) и в меньшей степени b-карболин-3-карбоксиэтиловый эфир (b-ККЭЭ, инверсивный агонист бензодиазепинового рецептора) усиливали анксиолитическое действие мексидола в условиях конфликтной ситуации (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о вовлечении ГАМК-бензодиазепинового хлор-ионофорного рецепторного комплекса в реализацию анксиолитического действия мексидола.

С другой стороны установлено, что мексидол не обладает способностью связываться с бензодиазепиновыми и ГАМК рецепторами, однако, он обладает способностью усиливать связывание меченого диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами [46, 85, 87].

Таким образом, не обладая прямым аффинитетом к бензодиазепиновым и ГАМК рецепторам, мексидол оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию. Эти данные в сочетании с результатами, полученными при анализе анксиолитического эффекта с использованием анализаторов, позволяют полагать, что механизм анксиолитического действия мексидола определяется его модулирующим влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый хлор-ионофорный рецепторный комплекс.

В свете современных представлений о веществах нового типа, не относящихся к прямым агонистам рецепторов, механизм действия мексидола можно представить как эффект модулятора, аллостерически потенцирующего рецептор лиганда и активатора ионных каналов. Можно полагать, что под влиянием мексидола происходят конформационные изменения ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса и его переход в конформацию открытого канала, что способствует токам хлора. Механизм реализации анксиолитического эффекта мексидола возможен также вследствие возникновения новых вариантов связывания эндогенных лигандов с наиболее оптимальными подтипами рецепторов, улучшения сопряжения ГАМК и бензодиазепинового рецепторов, что также оптимизирует функционирование хлорного канала.

Антиалкогольное действие. Мексидол обладает выраженным антиалкогольным действием, оказывая терапевтический эффект на нарушения, вызываемые этанолом при его хроническом применении, абстинентном синдроме и при острой алкогольной интоксикации.

В условиях хронического эксперимента молодые половозрелые мыши (самки), начиная с 3-х месячного возраста, в течение пяти месяцев потребляли 15%-ный раствор этанола вместо питьевой воды. Количество потребляемого спирта в сутки на одну мышь составило 0,56–0,75 мл (в пересчете на абсолютный спирт). Мексидол применяли одновременно с этанолом и доза составляла 20–25 мг/кг в сутки. Изучение поведения живот-

ных через две недели после отмены длительного 5-месячного введения этанола выявило значительное и статистически достоверное ухудшение обучения и памяти при выработке рефлекса активного избегания в челночной камере шаттл-бокс. Животные осуществляли большое число ошибочных реакций, число правильных ответов было достоверно ниже, и они осуществлялись с большими латентными периодами, чем в контрольной группе и не достигали критерия обученности даже на 6-й день обучения. Мексидол устранял все нарушения обучения и памяти, наблюдаемые у алкоголизованных животных (табл. 2). Мыши, получавшие мексидол, обучались рефлексу и сохраняли обученное также эффективно и с таким же коэффициентом правильных ответов, как и животные контрольной группы.

Таблица 2
Влияние мексидола на нарушенный процесс обучения после длительного (5 месяцев) потребления этанола

Группы	Процент выполнения рефлекса в различные дни обучения				
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Контроль	4,1 ± ± 1,3	10,5 ± ± 1,6	18,8 ± ± 3,3	31,4 ± ± 7,3	38,2 ± ± 8,4
Этанол (5 мес.)	2,2 ± ± 0,8*	5,8 ± ± 1,1*	10,2 ± ± 2,8*	20,3 ± ± 5,4*	18,5 ± ± 5,1*
Этанол + Мексидол	9,1 ± ± 2,3***	24,7 ± ± 5,3**	31,8 ± ± 7,7**	41,6 ± ± 6,5**	56,1 ± ± 8,1**

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей этанол.

Как известно, повышенное содержание липофусцина в мозге животных после их длительной алкоголизации связано с активацией процессов ПОЛ [65]. С целью оценки антиоксидантной активности мексидола было исследовано содержание в коре головного мозга мышей после длительной алкоголизации флуоресцирующего пигмента липофусцина по соответствующему методу [71]. Исследование экстрактов из гомогенатов мозга животных, подвергшихся длительной алкоголизации, выявило у них значительно более высокую интенсивность флуоресценции, чем у контрольных животных, что свидетельствует об усиленном образовании липофусцина в тканях головного мозга мышей, потреблявших в течение пяти месяцев этанол. Мексидол снижал накопление липофусцина в мозге, что выражалось в снижении показателя флуоресценции в 2,4 раза по сравнению с показателями алкоголизованных животных (табл. 3). Таким образом, наблюдаемое под влиянием мексидола восстановление процесса обучения, нарушенного в результате длительной алкоголизации, сопровождается снижением содержания липофусцина в мозге этих животных.

Таблица 3
Влияние мексидола на липофусцин (по показателю флуоресценции экстрактов мозга мышей) после длительной алкоголизации

Группы	Число мышей	Вес мозга (мг)	Флуоресценция/мозг
Контроль	13	465,0 ± 9,8	34,3 ± 1,5
Этанол	10	470,8 ± 8,3	114,8 ± 7,5*
Этанол + Мексидол	11	469,9 ± 11,1	47,5 ± 4, 5**

Примечание. * — $P < 0,001$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с группой этанола.

Мексидол оказывает также отчетливое влияние на нейротоксические проявления интоксикации, вызванные однократным введением животным высоких доз этанола (25% раствор в дозе 2 г/кг, внутрь). Интоксикация этанолом выражается в проявлениях неврологического дефицита (нарушение координации движений, снижение мышечного тонуса и др.), нарушении ориентировочно-исследовательского поведения и осуществления рефлексов. Мексидол в дозе 100 мг/кг (в/бр) устраняет проявления острой алкогольной интоксикации, что выражается в уменьшении нарушений ориентировочно-исследовательского поведения в открытом поле (табл. 4), а также в восстановлении координации движений в тесте вращающего стержня, адекватности поведения животных при осуществлении норкового рефлекса.

Таким образом, мексидол обладает выраженным антиалкогольным действием. Он устраняет нарушения когнитивных функций, процессов обучения и памяти, вызванные длительным (5 месяцев) введением этанола и его отменой и препятствует накоплению липофусцина в мозге алкоголизованных животных. Мексидол устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации.

Как известно, этанол не обладает способностью связываться со специфическими рецепторами и он оказывает свое действие за счет своего присутствия в бислое мембраны, повреждая гидрофобные участки белков или липидный матрикс, а главным образом, вызывая смещения в липидной фазе биомембран, в которой находятся мембраносвязанные белки, и повреждение мембраны. Хроническое введение этанола приводит к активации процессов ПОЛ, уменьшению отношения непредельных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам, что вызывает уплотнение структуры мембран, уменьшение ее текучести, и влечет за собой нарушение работы рецепторных комплексов, активного и пассивного транспорта ионов.

Можно полагать, что механизм лечебного эффекта мексидола при алкоголизации реализуется на уровне одного из основных патогенетических звеньев деструктивного процесса, вызываемого этанолом, и определяется его мембраностабилизирующим и антиоксидантным дей-

Таблица 4

Устранение мексидолом нарушений ориентировочно-исследовательского поведения в открытом поле, вызванных введением этанола

Группы	Дозы	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Исследовательская активность	Число актов гриминга	Число фекальных болюсов
Контроль	—	17,9 ± 2,85	11,5 ± 2,72	7,7 ± 2,21	1,1 ± 0,74	3,4 ± 1,26
Этанол	2 г/кг	32,7 ± 8,72*	5,2 ± 3,39*	2,6 ± 1,71*	1 ± 0,82	2,4 ± 1,35
Этанол + Мексидол	2 г/кг + + 100 мг/кг	15,9 ± 4,84**	2,5 ± 1,96**	4,6 ± 1,59**	2 ± 1,83	2,7 ± 1,42

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с группой этанола.

ствием, способностью препарата предотвращать активацию процессов ПОЛ, восстанавливать нарушенное структурно-функциональное состояние мембран, их текучесть и фосфолипидный состав.

Антиамнестическое действие, способность улучшать память. Мексидол обладает выраженной способностью улучшать процессы обучения и памяти и оказывает отчетливое антиамнестическое действие, устраняя нарушения памяти, вызванные различными воздействиями. В табл. 5 представлены данные о способности мексидола в дозах 50–200 мг/кг (внутрибрюшинно) устранять амнезию условного рефлекса пассивного избегания у крыс, вызванную проведением максимального электрошока непосредственно после обучения и при воспроизведении навыка через 24 часа после обучения согласно методике, описанной ранее [16]. Мексидол значительно и статистически достоверно увеличивает латентное время захода животных в темный опасный отсек и уменьшает время их нахождения в темной камере. По эффективности в дозе 50 мг/кг он не уступает пирacetаму в дозе 350 мг/кг.

Таблица 5

Влияние мексидола на амнезию условного рефлекса пассивного избегания у крыс, вызванную максимальным электрошоком (МЭШ)

Воздействие	Дозы, мг/кг	Латентное время, (с) первого захода в темный отсек ± SEM	Время (с), проведенное в темном отсеке ± SEM
Обучение	—	102,2 ± 14,5	4,7 ± 0,2
Амнезия (МЭШ)	—	37,46 ± 9,1*	44,2 ± 7,3*
Мексидол	50	75,14 ± 12,78**	10,7 ± 1,8**
Мексидол	100	91,3 ± 14,8**	19,3 ± 5,1**
Мексидол	200	97,6 ± 15,7**	21,8 ± 5,3**
Пирacetам	350	78,0 ± 11,7**	13,20 ± 3,1**

Примечание. * — $P < 0,05$ в сравнение с контролем (обученные животные без амнезии); ** — $P < 0,05$ в сравнение с МЭШ вызванной амнезией.

Выраженный антиамнестический эффект мексидол оказывает и на других моделях амнезий, восстанавливая память, нарушенную введением животным скополамина

или после депривации парадоксальной фазы сна [12, 14, 17, 89]. Так, при использовании скополаминовой модели амнезии время пребывания животных в опасном отсеке под влиянием мексидола (100 мг/кг) уменьшается более чем в 4 раза по сравнению с амнезированными животными, предпочитающими находиться в темном отсеке, забывая о полученном там при обучении болевом раздражении.

Мексидол оказывает антиамнестическое действие как при его введении перед обучением и действием амнезирующего фактора, так и при его инъекции непосредственно после обучения и амнезирующего воздействия, что свидетельствует о способности вещества не только предупреждать развитие амнезии, но и устранять уже развившуюся амнезию. По антиамнестическому действию мексидол не уступает, а в ряде случаев и превосходит по активности и глубине эффекта такие ноотропные препараты, как пирacetам, пиритинол, меклофеноксат, клерегил, пантогам, пикамилон, натрия оксibuтират. Наряду с антиамнестическим эффектом, мексидол способствует сохранению памятного следа и противодействует процессу угашения обученных навыков и рефлексов.

Позитивное восстанавливающее действие мексидол оказывает на нарушенные когнитивные функции и неврологические дефициты, возникающие при естественном старении и в условиях экспериментальной модели болезни Альцгеймера [11, 14, 86, 89, 90].

Механизм позитивного влияния мексидола на когнитивные функции связан с его мембранопротекторным и антиоксидантным действием. Согласно синапсо-мембранной организации памяти решающая роль в закреплении информации в ЦНС принадлежит конформационным сдвигам макромолекул белков в области синапса. При этом кратковременная память реализуется через конформационные изменения макромолекул белка синапсов, обусловленные ионными перемещениями, вызванными прохождением импульса через синаптический контакт. При формировании долговременной памяти конформационные изменения захватывают не только область синапса, но и посредством кооперативного эффекта распространяются и на другие мембранные комплексы нейрона, создавая единую систему взаимосвязанных макромолекул белка. В ре-

зультате макромолекулы белка мембранных комплексов сохраняют вновь приобретенные устойчивые конформационные положения и таким образом изменение конформации белков мембраны является одним из важных свойств процесса кодирования, хранения и воспроизведения информации.

Учитывая факт липидзависимости работы мембранных ферментов и рецепторов и значение для их функционирования микровязкости липидного окружения, можно прийти к заключению, что мексидол, оказывая выраженное влияние на физико-химические свойства мембраны и вызывая ее структурно-функциональные перестройки, повышает функциональную активность биологической мембраны и, таким образом, способствует образованию устойчивых конформационных изменений белковых макромолекул синаптических мембран, образованию взаимосвязанных систем мембранных комплексов нейронов, вызывая в результате активацию синаптических процессов и улучшение когнитивных функций.

Немаловажным представляется также способность мексидола изменять фосфолипидный состав наружной мембраны синапсом головного мозга; и для процессов памяти особенно важным представляется увеличение содержания фосфатидилсерина, который влияет на активность калий и кальциевой АТФ-азы, и фосфотидилинозита, который способствует повышению сродства ацетилхолинового рецептора к ацетилхолину.

Противогипоксическое действие. Мексидол обладает отчетливым противогипоксическим действием, что выражается в способности препарата увеличивать продолжительность жизни и число выживших животных в условиях различных гипоксических состояний: гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Так, например, в условиях острой гипобарической гипоксии, при подъеме животных на высоту 11 тыс. метров мексидол после его инъекции в дозе 100 мг/кг увеличивает продолжительность жизни животных в 2 раза, а число выживших животных в 2,4 раза (табл. 6). По противогипоксической активности мексидол значительно превосходит пиритинол и пирацетам, который в дозе 500 мг/кг обладает слабой антигипоксической активностью в условиях острой гипобарической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией.

Механизм противогипоксического действия мексидола связан, прежде всего, с его специфическим влиянием на энергетический обмен [32, 33]. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий. Антигипоксическое действие мексидола обусловлено не только его собственными антиоксидантными свойствами, а, прежде всего, входящим в его состав сукци-

Таблица 6
Противогипоксическое действие мексидола в условиях гипобарической гипоксии в опытах на мышах

Вещества	Дозы, мг/кг	Время выживания, (мин) ± SEM	Выжившие животные, %
Контроль	–	8,9 ± 1,8	16,6
Мексидол	100	18,1 ± 4,3*	40,0
Контроль	–	8,1 ± 1,1	16,6
Мексидол	200	21,3 ± 4,5*	60,0
Контроль	–	10,1 ± 1,1	22,0
Пирацетам	500	1,2 ± 1,2	22,0

Примечание. * — $P < 0,05$ в сравнение с контролем

натом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Следовательно, действие мексидола связано с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат, и выполняющих роль срочных адаптационных механизмов при гипоксии. Действие мексидола направлено на восстановление в условиях острой кислородной недостаточности нарушений процесса окислительного фосфорилирования, связанных с ограничением НАДН-оксидазного пути окисления.

Таким образом, мексидол является нейрорепаративным препаратом нового типа как по механизму (антиоксидант, мембранопротектор), так и по спектру фармакологических эффектов.

Мексидол разрешен для широкого медицинского применения. Клинические исследования показали высокий терапевтический эффект мексидола при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний [19, 24]. В частности, препарат проявил эффективность при лечении невротических и неврозоподобных расстройств [2, 31, 38, 39, 52], различных нарушений при алкоголизме, в том числе абстинентного синдрома [20, 29], при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсульта [18, 41, 51, 49], дисциркуляторной энцефалопатии и вегетососудистой дистонии [50, 53], при нарушениях функций мозга при старении и атеросклерозе [21, 35, 44], при лечении острой интоксикации нейролептиками. Для клинического применения мексидол используется в капсулах, таблетках и в ампулах (5%-ный раствор, 2 мл).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Поюровский М.В., Незнамов Г.Г. Неврозы и перекисное окисление липидов / Под ред. Л. С. - Евсеенко. М.: Наука, 1990.

2. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. и др. Применение мексидола при тревожных расстройствах // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 242.
3. Бурлакова Е.Б., Кайране Ч.Б., Молочкина Е.М., Хохлов А.П. Модификация липидов наружной мембраны митохондрий печени мышей и кинетических параметров мембраносвязанной моноаминоксидазы *in vivo* и *in vitro* // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 1, № 1. С. 66–72.
4. Бурлакова Е.В., Хохлов А.П. Влияние мембранотропных веществ на состав, структуру и функциональную активность мембран синаптического комплекса // Биологич. мембраны. 1984. Т. 1, № 2. С. 117–123.
5. Бурлакова Е.В., Хохлов А.П. Изменение структуры и состава липидной фазы биологических мембран при действии синтетических антиоксидантов. Влияние на передачу информационного сигнала на клеточном уровне // Биологич. мембраны. 1985. Т. 2, № 6. С. 557–561.
6. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран // Биологич. мембраны. 1998. Т. 15, № 2. С. 137–168.
7. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра / Сборник трудов V Междунар. конф. «Биоантиоксидант». М., 1998.
8. Васильева О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Действие антиоксидантов на кинетику цепного окисления липидов в липосомах // Биологич. мембраны. 1998. Т. 15, № 2. С. 177–183.
9. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и патология клетки. М.: Знание, 1979.
10. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридина на фармакологическую активность психотропных препаратов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1985. Т. 99, № 5. С. 519–522.
11. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д., Кутепова О.А., Дюмаев К.М. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1986. Т. 102. С. 307–310.
12. Воронина Т.А., Маркина Н.В., Неробкова Л.Н. Влияние веществ из класса ноотропов на поведение крыс в условиях депривации парадоксальной фазы сна // Журн. высш. нервн. деят. 1986. Т.36. С. 963–967.
13. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы (проблемная статья) // Эксперим. и клин. фармакол. 1998. Т. 61, № 4. С. 3–9.
14. Воронина Т.А. - Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья) // Вестник РАМН. 1998. № 1. С. 16–21.
15. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрав РФ. ЗАО ИИА Ремедиум, 2000.
16. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрав РФ. ЗАО ИИА Ремедиум, 2000.
17. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 27–34.
18. Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Арльт А.В. Противоишемическая защита головного мозга антиоксидантами группы 3-оксипиридина // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 52.
19. Гацура В.В., Смирнов Л.Д. Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 26. С. 10–15.
20. Гофман А.Г., Кожина Т.А., Крылов Е.Н. и др. Применение антиоксидантов в качестве средств купирования алкогольного абстинентного синдрома // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 35.
21. Давыдова И.А., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Результаты клинического исследования ноотропного компонента действия мексидола // Материалы симпозиума «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека». Тюмень, 1997. С. 166–167.
22. Девяткина Т.А., Коваленко Э.Г., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза // Эксперим. и клин. фармакол. 1993. Т. 56, № 1. С. 33–35.
23. Долгих В.Т. Предупреждение пострениционных метаболических нарушений антиоксидантом 3-оксипиридином // Вопр. мед. хим. 1991. Т. 37, № 5. С. 12–16.
24. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
25. Евстигнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран // Биологич. мембраны. 1998. Т. 15, № 2. С. 119–136.
26. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1986.
27. Еременко А.В., Авдулов Н.А., Ганкина Е.М., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М., Вальдман А.В. Влияние субхронического введения феназепам и синтетических антиоксидантов на функциональное состояние синаптических мембран коры головного мозга крыс, подвергнутых длительному стрессовоздействию // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1988. № 1. С. 38–40.
28. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1994. № 10. С. 343–348.
29. Игонин А.А., Кривенков А.Н. Опыт применения мексидола при лечении больных алкоголизмом // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 263.
30. Комаров П.Г., Биленко М.В., Шведова А.А., Каган В.Е. Оценка эффективности действия химических соединений на ферментативное перекисное окисление липидов // Вопр. мед. хим. 1985. Т. 31, № 2. С. 40–45.
31. Кошелев В.В., Краснов В.Н., Телешова Е.С. и др. Применение мексидола для лечения психических расстройств у ликвидаторов катастрофы на Чернобыльской АЭС // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 67.
32. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. № 3. С. 259–260.
33. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 3–12.
34. Мирошниченко И.И., Смирнов Л.Д., Воронин А.Е. и др. Влияние мексидола на содержание медиаторных моноаминов и аминокислот в структурах головного мозга крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996. № 2. С. 170–173.
35. Михайлова Н.М., Жариков П.А., Гаврилова С.И. и др. Применение мексидола в амбулаторной геронтологической прак-

- тике // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 276.
36. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. Многоканальная установка для поиска транквилизаторов и изучения механизма их действия по методу конфликтная ситуация // Эксперим. и клин. фармакол. 1995. Т. 58, № 2. С. 54–56.
37. Муранов К.О., Полянский Н.Б., Шведова А.А. Изменение уровня циклических нуклеотидов и торможение агрегации тромбоцитов человека при действии 3-оксипиридинол // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1986. Т. 101, № 10. С. 430–434.
38. Незнамов Г.Г., Лыгалов С.И. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика гизадепама и мексидола — новых препаратов с транквилизирующими свойствами // Организационные и клинические вопросы пограничной психиатрии. М., 1990. С. 119–128.
39. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Сафарова Т.П. Клинико-фармакологическое исследование анксиолитических свойств антиоксиданта мексидола // Материалы симпозиума «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека». Тюмень, 1997. С. 85–87.
40. Никушкин Е.В., Бордюков М.М. Антиокислительная активность препаратов, применяемых в противосудорожной терапии // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. Т. 103, № 3. С. 254–256.
41. Погорелый В.Е. Цереброваскулярные реакции как показатели антиоксидантной защиты головного мозга при его ишемии производными 3-оксипиридина // Материалы симпозиума «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека». Тюмень, 1997. С. 180–181.
42. Поздняков О.М., Клименко Е.Д., Кобозева Л.П. и др. Коррекция синтетическими антиоксидантами нарушений в регуляторной и микроциркуляторной системах на ранних стадиях экспериментального атеросклероза // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. № 3. С. 242–244.
43. Полянский Н.Б., Смирнов Л.Д., Шведова А.А. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами // Вопр. мед. хим. 1983. Т. 28, № 1. С. 123–127.
44. Пятницкий А.Н., Телешова Е.С., Яковлева О.Б. Использование мексидола в лечении осложнений психофармакотерапии у больных позднего возраста // Бюл. Всес. Центра по безопасн. Активн. В-в. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксипина и мексидола. М., 1992. С. 58–60.
45. Сапезинский И.И., Гудкова Н.А., Донцова Е.Г. и др. О влиянии различных веществ на рентгенохимиллюценцию растворов сывороточного альбумина и глицинтриптофана // Биофизика. 1980. Т. 25, № 1. С. 30–35.
46. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ-диазепама в мозге инбредных мышей // Хим.-фарм. журн. 1987. № 2. С. 134–137.
47. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. ?-оксипроизводные шестичленных гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Хим.-фарм. журн. 1982. Т. 16, № 4. С. 28–44.
48. Смирнов Л.Д., Малыгина Л.С., Лазаревич В.Г. Влияние антиоксидантов из класса 3-оксипиридина на активность фосфодиэстеразы циклического 3,5-аденозинфосфата // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1983. Т. 96, № 9. С. 40–42.
49. Спасенников Б.А. Применение мексидола в интенсивной терапии инсульта // Бюл. Всес. Центра по безопасн. активн. в-в. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксипина и мексидола. М., 1992. С. 73–74.
50. Спасенников Б.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Патогенетические, клинические и фармакотерапевтические аспекты. Petah-Tikva, Израиль, 1996.
51. Суслина З.А., Федорова Т.Н. Антиоксиданты в терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 296.
52. Сюняков С.А., Телешова Е.С., Давыдова И.А. Применение мексидола при лечении больных с тревожными расстройствами. // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 297.
53. Федорова Н.В. Сравнительное изучение эффективности мексидола при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией // Бюл. Всес. Центра по безопасн. Активн. В-в. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксипина и мексидола. М., 1992. С. 66–72.
54. Цыпин А.В., Смирнов Л.Д., Кургинян Р.И. Влияние производных 3-оксипиридина на резистентность клеток крови к механической травме // Патол. физиол. и эксперим. тер. 1978. Т. 5. С. 22–24.
55. Эмануэль Н.М. Фенольные соединения и их биологические функции. М., 1967.
56. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М., 1977.
57. Эфендиев А.М., Помойнецкий В.Д., Смирнов Л.Д., Кубатиев А.М. Влияние антиоксидантов на синтез простогландинов, простоциклина и тромбоксана в разных слоях почек старых крыс // Фармакол. и токсикол. 1986. Т. 49, № 3. С. 60–63.
58. Agardh C.D., Zhang H., Smith M.L. et al. Free radical production and ischemic brain damage: influence of postischemic oxygen tension // Intern.J. Develop. Neurosci. 1991. Vol. 20, N 2. P. 127–138.
59. Agarwal S., Sohal R.S. Aging and protein oxidative damage // Mechan. Ageing Develop. 1994. Vol. 75. P. 11–19.
60. Ames B.N., Gold L.S., Willett P.T. The causes and prevention of cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 5258–5265.
61. Beal M.F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Ann. Neurol. 1995. Vol. 38. P. 357–366.
62. Beckman K.B., Ames B.N. Oxidative decay of DNA // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 19633–19636.
63. Beckman K.B., Bruce N.A. The free radical theory of aging matures // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. P. 547–581.
64. Benzi G., Moretti N. Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease? // Neurobiol. Aging. 1995. Vol. 16. P. 661–674.
65. Brunk U.T., Jones C.B., Sohal R.S. A novel hypothesis of lipofuscinogenesis and cellular aging based on interactions between oxidative stress and autophagocytosis // Mutat. Res. 1992. Vol. 275. P. 395–403.
66. Choi J.H., Yu B.P. Brain synaptosomal aging: free radicals and membrane fluidity // Free Radical Biol. Med. 1995. Vol. 18. P. 193–200.
67. Cohen G.R., Farooqui R., Kesler N. Parkinson disease: a new link between monoamine oxidase and mitochondrial electron flow // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1997. Vol. 94. P. 4890–4894.
68. Croteau D.L., Bohr V.A. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 7. P. 576–579.
69. Epe B. DNA damage profiles induced by oxidizing agents // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1996. Vol. 127. P. 223–249.

70. Fahn S., Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it // *Ann. Neurol.* 1992. Vol. 32. P. 804–812.
71. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurements of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues // *Analyt. Biochem.* 1973. Vol. 52. P. 1–9.
72. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // *Ann. Rev. Biochem.* 1995. Vol. 64. P. 97–112.
73. Goto S., Nakamura H. Age-associated, oxidatively modified proteins: a critical evaluation // *Age.* 1997. Vol. 20. P. 81–89.
74. Hall E.D., Braugher J.M., Pazara K.E. Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain // *J. Neurosci. Res.* 1993. Vol. 34, N 1. P. 107–112.
75. Halliwell B.H. Gutteridge J.M. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Oxford Univ. Press, 1989.
76. Hardmeier R., Hoeger H., Fang-Kircher S., Khoschorur A., Lubec G. Transcription and activity of antioxidant enzymes after ionizing irradiation in radiation-resistant and radiation-sensitive mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 7572–7576.
77. Harman D. Free radical involvement in aging: pathophysiology and therapeutic implications // *Drugs and Aging.* 1993. Vol. 11. P. 60–80.
78. Johnson T.M., Yu Z.X., Ferrans V.J. et al. Reactive oxygen species are downstream mediators of p53-dependent apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 11848–11852.
79. Kenichi Isobe. Stress and aging // *Current Genov.* 2000. Vol. 1. P. 1–10.
80. Lu R., Nash H.M., Verdine G.L. A mammalian DNA repair enzyme that excises oxidatively damaged guanines maps to a locus frequently lost in lung cancer // *Curr. Biol.* 1997. Vol. 7. P. 397–407.
81. Lucas D.T., Szweda L.I. Cardiac reperfusion injury: aging, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. P. 510–514.
82. Markesbery W.R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease // *Free Radicals Biol. Med.* 1997. Vol. 23. P. 134–147.
83. Parker L. Free radical scavengers and antioxidants in prophylaxis and treatment of brain diseases // *Free radicals in the brain.* Berlin: Springer, 1992. P. 1–20.
84. Pobedimskij D.G., Burlakova E.B. Mechanisms of antioxidant action in living organisms // *Atmospheric oxidation and antioxidants.* Amsterdam–London–N.Y.–Tokyo, 1993. Vol. 3. P. 223–246.
85. Seredenin S.B., Blednov Y.A. A pharmacogenetic approach to the design of new selective, anxiolytic drugs // *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs.* Edinburgh, 1995. P. 25–38.
86. Voronina T.A., Kutepova O.A. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant / *Drug Dev. Res.* 1988. Vol. 14. P. 353–358.
87. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative // *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1988. Vol. 24. P. 461–466.
88. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Kutepova O.A., Gugutcidse D.A. Pharmacological correction of CNS functional disorders and parkinsonian syndrome in old animals // *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1990. Vol. 26. P. 55–60.
89. Voronina T.A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs // *Neuropharmacology.* 1992. Vol. 2. P. 51–108.
90. Voronina T.A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies // Alzheimer disease: therapeutic strategies.* Boston: Birkhauser, 1994. P. 265–269.

УДК: 616.831-001+615.015

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ МОЗГА В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

К. Н. Кулагин, В. Е. Новиков, Л. А. Ковалева

Смоленская государственная медицинская академия

В динамике черепно-мозговой травмы изучено окислительное фосфорилирование митохондрий мозга и влияние на эти процессы препарата с антигипоксантичным и антиоксидантным действием мексидола в дозе 50 мг/кг.

Одним из ведущих патогенетических синдромов при черепно-мозговой травме (ЧМТ) является гипоксия. Эффективным и перспективным путем её профилактики и терапии представляется применение антигипоксантов - фармакологических средств, ослабляющих или ликвидирующих гипоксические нарушения путем поддержания и повышения энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Все антигипоксанты в той или иной степени влияют на процессы свободнорадикального окисления и эндогенную антиоксидантную систему. Это влияние заключается в прямом или косвенном действии. Косвенное действие присуще всем антигипоксантам и вытекает из основного - поддержания достаточно высокого энергетического потенциала при дефиците O₂, что, в свою очередь, предотвращает негативные метаболические сдвиги, которые в конечном счете и приводят к активации свободнорадикального окисления и угнетению антиоксидантной системы. Прямое действие может и отсутствовать [3]. Антигипоксанты способны ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков. Эту сторону активности условно обозначают как «репарационную» или «восстанавливающую» [1].

Из данной группы препаратов прошел успешную клиническую апробацию при критических состояниях с гипоксическими и ишемическими расстройствами мексидол (сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина), являющийся антигипоксантом прямого энергизирующего типа действия. Эффекты мексидола обусловлены гидролизом препарата и высвобождением во внутриклеточное пространство сукцината, окисляющегося затем в митохондриях и направленного на восстановление в условиях кислородной недостаточности нарушений процесса окислительного фосфорилирования. Экзогенный сукцинат плохо проникает в клетки и поэтому вызывает слабо-выраженный эффект. Сукцинат обладает и антиоксидантными свойствами, причем его роль в качестве антиокислителя соизмерима с эффектом синтетического антиоксиданта ионола [2]. Все вышесказанное делает мексидол перспективным антигипоксантом и антиоксидантом.

Цель настоящей работы заключалась в выяснении динамики изменений процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга в раннем посттравматическом периоде ЧМТ и возможностей фармакологической коррекции возникающих нарушений мексидолом .

Методы исследования. Работа выполнена на белых лабораторных крысах массой 150-220 г. ЧМТ моделировали путем нанесения уколов градуированной иглой через трепанационное отверстие в проекции левой теменной доли [6]. Операцию проводили под эфирным наркозом. Опытным животным ежедневно внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг, первое введение осуществляли за 30 минут до травмы. Через 24 часа и 4 суток после травмы животных декапитировали, забирали головной мозг, из которого дифференциальным центрифугированием выделяли мито-

хондрии. Дыхание и фосфорилирование митохондрий регистрировали полярографически с помощью закрытого электрода Кларка по стандартной методике [5]. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета Statistica 6.0 с подсчетом t-критерия Стьюдента для непарных выборок. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных экспериментов представлены в таблице 1. Митохондрии, выделенные из ткани головного мозга интактных крыс, имели следующие показатели окислительного фосфорилирования при использовании в качестве субстрата окисления глутаминовой кислоты: скорости окисления в различных метаболических состояниях были равны $V_0 - 22,07$; $V_3 - 57,88$; $V_4 - 25,72$; $V_{ДНФ} - 24,32$ наног-атом $O_2 / \text{мин} / \text{мг белка}$; ДКЛ – 2,66; ДКЧ – 2,27; коэффициент АДФ/О – 1,64; скорость фосфорилирования АДФ/t – 87,16 нмоль/ мин/ мг белка; 2,4 - динитрофенол увеличивал скорость окисления (ДНФ) в 2,54 раза.

Через сутки после ЧМТ наблюдалось резкое угнетение всех скоростей окисления в митохондриях мозга. Начальная скорость окисления субстрата (V_0) снижалась на 31,13%, скорость фосфорилирующего окисления (V_3) - на 42,99%, скорость окисления после фосфорилирования (V_4) – на 30,36%, скорость разобщенного окисления ($V_{ДНФ}$) - на 52,55%. Через 4 суток после травмы изменения функции митохондрий сохранялись и отмечалось дальнейшее снижение некоторых показателей (V_3 , $V_{ДНФ}$, ДКл, ДКч, ДНФ), что характеризует прогрессирование метаболических нарушений в ткани головного мозга в ранний посттравматический период. Снижение скорости окисления в митохондриях можно расценивать как следствие угнетения активности ферментов дыхательной цепи. Угнетение $V_{ДНФ}$ свидетельствует об истощении резервных возможностей дыхательной цепи митохондрий к усилению дыхания, а угнетение процессов сопряжения позволяет говорить о серьезных органических повреждениях в дыхательной цепи и мембране митохондрий.

На фоне введения мексидола через сутки после ЧМТ наблюдалась некоторая положительная динамика: увеличение скорости начального окисления (V_0), скорости фосфорилирующего окисления (V_3), скорости разобщенного окисления ($V_{ДНФ}$) и скорости фосфорилирования (АДФ/t), что указывает на положительный фармакотерапевтический эффект препарата, хотя отмеченные показатели и не восстанавливались до уровня интактных животных.

Таблица 1. Показатели окислительного фосфорилирования митохондрий мозга в динамике ЧМТ и при ее коррекции мексидолом (M+t)

Группа Животных	V_0	V_3	V_4	$V_{ДНФ}$	ДКл	ДКч	АДФ/О	АДФ/t	ДНФ
Контроль (n=12)	22,07±0,7	57,88±1,54	25,72±0,79	24,32±0,69	2,66±0,06	2,27±0,05	1,64±0,04	87,16±4,9	2,54±0,05
Травма 1сут. (n=10)	15,20±0,44*	33,0±1,5*	17,91±0,76*	11,54±0,5*	2,19±0,1*	1,93±0,1*	1,39±0,07*	24,69±1,73*	2,12±0,12*
Травма 4 сут. (n=10)	14,57±0,52*	28,02±0,76*	17,51±0,68*	9,25±0,38*	1,97±0,07*	1,67±0,08*	1,39±0,04*	25,62±1,56*	1,71±0,08*
Мексидол 50мг/кг+ Травма 1 сут. (n=8)	18,61±0,53**	42,17±2,28**	18,86±0,5	13,17±0,56**	2,28±0,12	2,24±0,1**	1,3±0,05	34,17±3,29**	2,37±0,1
Мексидол 50мг/кг+ Травма 4 сут. (n=8)	14,05±0,79	27,75±1,26	14,49±1,05***	7,57±0,32***	1,94±0,12	1,74±0,15	1,36±0,06	21,8±1,55***	1,77±0,15

Примечание: * - в сравнении с контролем; ** - в сравнении с травмой через 1 сутки; *** - в сравнении с травмой через 4 суток

Через 4 суток после ЧМТ мексидол в указанной дозе не проявлял положительного влияния на функцию митохондрий. По некоторым показателям (V_4 , $V_{ДНФ}$ и АДФ/t) отмечалась даже тенденция к их ухудшению, что может быть обусловлено наличием у препарата в указанной дозировке прооксидантного действия, потенцирующего возникающие метаболические и органические нарушения [4]. Таким образом, в раннем посттравматическом периоде после ЧМТ наблюдается угнетение окислительной функции митохондрий в различных метаболических состояниях, что может быть причиной энергодифицита и нарушения транспортных систем клеточных структур мозга. Мексидол в дозе 50 мг/кг уменьшает выраженность изменений окислительного фосфорилирования митохондрий через 1 сутки после ЧМТ, но не оказывает положительного влияния через

4 суток. Возможно, в этой дозе при курсовом применении препарат оказывает прооксидантное действие.

Литература

1. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита головного мозга от гипоксии // Психофармакол. биол. наркол.- 2001.- №1.- С.27-37.
2. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестн. Рос. АМН. - 1999.- №3.- С.18-24.
3. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Гипоксия и ее фармакологическая коррекция - одна из ключевых проблем анестезиологии и интенсивной терапии // Анест. и реаниматология.- 1997.- №3.- С.97-98.
4. Цыганкова Г.М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита: Дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск, 2003.
5. Шаров А.Н. Состояние энергетического обмена в тканях головного мозга при воздействии на организм высокой внешней температуры и введении в этих условиях ионола и углекислого газа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Смоленск, 1984.
6. Яснецов В. В., Новиков В. Е. Фармакотерапия отека головного мозга. - М.: ВИНТИ, 1994. -176 с.

Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике

Л.А. Кравцова, М.А. Школьникова

Use of coenzyme Q₁₀ in cardiological care: Biological and clinical aspects

L.A. Kravtsova, M.A. Shkolnikova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

В обзоре приведены данные о биологической роли и клиническом опыте применения коэнзима Q₁₀ (убихинона) в практической медицине.

Ключевые слова: клеточное дыхание, митохондрии, сердечно-сосудистая система, коэнзим Q₁₀

The review provides data on the biological role of coenzyme Q₁₀ (ubiquinone) and the experience in using it in medical practice.

Key words: cellular respiration, mitochondria, cardiovascular system, coenzyme Q₁₀

История изучения коэнзима Q₁₀

Коэнзим Q₁₀ представляет собой жирорастворимое соединение из класса бензохинонов. Впервые данное вещество было выделено в США из митохондрий бычьего сердца F. Crane в 1957 г. [1]. В том же году R. Morton определил состав вещества, полученного из печени крысы, как коэнзим Q₁₀ [2]. Именно R. Morton ввел термин «убихинон» — ubiquitous (повсеместный, вездесущий) quinone. В 1958 г. K. Folkers и соавт. определили точную химическую структуру убихинона: 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl benzoquinone и синтезировали это вещество путем ферментации. В середине 60-х прошлого века Y. Yamamura стал первым исследователем в мире, использовавшим родственное коэнзиму Q₁₀ соединение (коэнзим Q₇) в лечении застойной сердечной недостаточности [3, 4], а в 1972 г. G. Littarru и K. Folkers показали роль дефицита убихинона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

С середины 70-х годов 20-го столетия в результате совершенствования индустриальных технологий стало возможным производство чистого коэнзима Q₁₀ в количествах, достаточных для больших клинических испытаний. В 1978 г. за разработку хемиосмотической теории транспорта энергии и обоснование роли убихинона как незаменимого элемента, принимающего участие в синтезе АТФ,

американский ученый Питер Митчел получил Нобелевскую премию [7, 8].

В связи со значительным удешевлением производства данного вещества и появлением очищенного от посторонних примесей коэнзима Q₁₀, производимого фармакологическими компаниями в Японии, а также благодаря появлению такого метода исследования, как жидкостная хроматография, позволяющего производить прямое измерение содержания коэнзима в крови и тканях, в начале 80-х годов XX века были достигнуты значительные успехи в изучении роли убихинона в энергетике клетки [9, 10].

Биологическая роль коэнзима Q₁₀

Установлено, что убихинон, образуя со своим гидрохиноном электронно-восстановительную пару, участвует в переносе водородных атомов в дыхательной цепи митохондрий. Свойства убихинона в качестве переносчика электронов и протонов используются в клетке в процессе аэробного гликолиза, или клеточного дыхания [2, 12, 13].

В митохондриях коэнзим является кофактором как минимум трех митохондриальных ферментов (комплексы I, II, III), служит медиатором между иммобилизованными компонентами дыхательной цепи — флавопротеинами, белками и цитохромами, обеспечивает сопряжение электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Митохондриальные ферменты играют существенную роль в синтезе высокоэнергетического фосфата — АТФ, используемого клетками в качестве энергетического субстрата [8, 12].

Таким образом, являясь одним из активнейших компонентов дыхательной цепи, коэнзим Q_{10} обеспечивает клеточное дыхание, представляя собой важное звено энергообмена, абсолютно необходимое для жизнедеятельности всех клеток [7, 11, 12]. Перенос электрона и протона хинонового кольца является фундаментально важным для всех форм жизни; при этом в митохондриях животных используется убихинон, в хлоропласте растений — пластохинон, а в бактериях — менахинон [14]. Коэнзим Q_{10} легко проникает через биологические мембраны и обнаруживается не только в клетках, но и в плазме [12].

Способность человека синтезировать убихинон не позволяет отнести его к витаминам. С учетом выполняемой роли в биохимии клетки в качестве кофермента биохимических реакций коэнзим Q_{10} обоснованно считается витаминоподобным веществом эндогенной природы. Данное соединение обнаружено у большинства организмов с аэробным метаболическим циклом [1].

Потребность организма человека в коэнзиме Q_{10}

В настоящее время показано, что коэнзим Q_{10} синтезируется в печени из аминокислоты тирозина в результате сложного биохимического процесса, который требует участия семи витаминов (С, B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , фолиевой и пантотеновой кислот) и нескольких микроэлементов [15, 16]. Кроме того, он поступает в организм экзогенным путем, т.е. с пищевыми продуктами, в основном животного происхождения. Также коэнзим Q_{10} содержится в рыбе, субпродуктах, в овощах (брокколи и шпинате), сое и других бобовых, в растительных маслах — рапсовом, кунжутном, соевом [17, 18]. Содержание коэнзима в продуктах питания представлено в таблице [18, 19].

Однако поступление коэнзима с пищей значительно ниже того уровня, который необходим для нормального функционирования организма: с обычной пищей можно получить от 5 до 15 мг коэнзима в день, в то время как суточная потребность колеблется от 40 до 140 мг в зависимости от физиологического состояния организма [17, 20]. При этом даже для получения 15 мг в сутки требуется ввести в ежедневный рацион 200 г сардин, 400 г нежирной говядины или 500 г арахиса [19, 20].

В популяционных исследованиях не было зарегистрировано случаев значительного дефицита коэнзима Q_{10} , по-видимому, в связи с тем, что биосинтез и разнообразие в диете в большинстве случаев обеспечивают достаточное количество этого вещества [16, 17]. Некоторое понижение концентрации коэнзима в крови может быть обусловлено специфической низкокалорийной диетой, нарушением биосинтеза и/или метаболизма в организме, и встречается, например, при кахексии, при

синдроме нарушенного кишечного всасывания. Генетические дефекты биосинтеза коэнзима Q_{10} достаточно редки, в медицинской литературе отмечены только 4 случая.

С 20-летнего возраста синтез коэнзима Q_{10} в организме прогрессивно снижается, и отмечается постепенное уменьшение его уровня в тканях [15, 21]. Снижение концентрации убихинона в плазме отмечается при ряде патологических состояний, преимущественно при сахарном диабете, онкологических заболеваниях, сердечно-сосудистой патологии. Уменьшить содержание коэнзима в плазме способен ряд лекарственных препаратов. Так, показано, что статины, снижающие уровень липидов в крови, ингибируют фермент гидроксиметилглутарил-КоА редуктазу, являющуюся крайне важной для синтеза холестерина и коэнзима Q_{10} [22]. Дефицит убихинона значим для всех органов и систем организма, но в первую очередь — для сердечно-сосудистой системы, так как клетки сердечной мышцы характеризуются высокими энергетическими потребностями [23, 24].

Применение коэнзима Q_{10} в кардиологии

В мире проведены многочисленные клинические исследования по изучению эффективности коэнзима Q_{10} у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [23—26]. Первую группу сформировали пациенты с застойной сердечной недостаточностью различной этиологии [25, 26]. Перегрузка сердца сопротивлением или объемом, повреждение миокарда сопровождаются нарушениями его систолической и/или диастолической функций [27]. При этом на клеточном уровне сердечная недостаточность характеризуется целым спектром нарушений метаболизма субстратов и энергии и в первую очередь нарушением митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждением митохондриальных изоферментов, снижением активности кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулула. Все это обуславливает нарушение внутриклеточного распределения ионов кальция с накоплением их в митохондриях, и, в конечном счете, способствует разобщению дыхания с фосфорилированием [27, 28]. На сегодняшний день активно дискутируются вопросы о роли нарушений энергетических функций митохондрий в прогрессировании заболевания и переходе фазы компенсированной гипертрофии миокарда в фазу декомпенсированной сердечной недостаточности [28]. Одним из доказанных механизмов кардиальной дисфункции является ослабление митохондриальной активности как вследствие недостаточного поступления кислорода, так и в результате повреждения митохондрий его активными формами [28, 29].

Содержание коэнзима Q₁₀ в продуктах питания

Продукт	Количество продукта	Коэнзим Q ₁₀ , мг
Говядина жареная	100 г	3,1
Сельдь маринованная	100 г	2,7
Цыпленок жареный	100 г	1,6
Соевое масло	1 столовая ложка	1,3
Радужная форель, на пару	100 г	1,1
Арахис жареный	100 г	2,8
Кунжут жареный	100 г	2,5
Фисташки жареные	100 г	2,1
Брокколи вареная	1/2 чашки, нарезанная	0,5
Цветная капуста вареная	1/2 чашки, нарезанная	0,4
Апельсин	1 средний	0,3
Клубника	1/2 чашки	0,1
Яйцо вареное	1 среднее	0,1

У большинства пациентов с застойной сердечной недостаточностью препараты коэнзима улучшают сократительную способность миокарда и повышают фракцию выброса. Субъективно пациентами отмечается улучшение самочувствия в виде уменьшения утомляемости, одышки, боли в груди, сердцебиения. Для препаратов коэнзима характерно отсутствие побочных эффектов и неблагоприятных взаимодействий с другими лекарственными средствами [25, 26, 29].

Первое исследование эффективности коэнзима Q₁₀ у больных с дилатационной кардиомиопатией было проведено Р. Langsjoen в 1985 г. Пациенты получали коэнзим в дозе 100 мг в сутки в течение 3 мес. У большинства из 19 больных было отмечено значительное улучшение как сократительной способности миокарда, так и самочувствия, при этом фракция выброса статистически достоверно повысилась (с 44±3 до 56±10%; $p < 0,001$) [30]. В дальнейшем в мире были осуществлены многочисленные исследования, подтвердившие эффективность использования убихинона при идиопатической дилатационной кардиомиопатии [31—34].

На сегодняшний день клинические исследования показали эффективность использования коэнзима в комплексной терапии не только застойной сердечной недостаточности, но и многих других патологических состояний, в том числе ишемической болезни сердца, атеросклероза, гипертонической болезни [10, 11, 35], миокардиодистрофий различного генеза, миокардитов (токсических, ле-

карственных, аллергических), а также диастолической дисфункции миокарда.

Назначение убихинона пациентам с ишемической болезнью сердца повышает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает депрессию сегмента ST, а также частоту приступов стенокардии. В механизме повреждений, возникающих в результате ишемии и реперфузии, ведущую роль играет активизация свободно-радикальных процессов вследствие образования активных форм кислорода [36, 37]. Клетки миокарда способны ингибировать влияние активных форм кислорода благодаря наличию антиоксидантной системы, центральное место в которой принадлежит коэнзиму Q₁₀. Показано, что повышение с помощью убихинона функциональной мощности антиоксидантной системы кардиомиоцитов может предотвратить повреждение миокарда, связанное с избыточным образованием свободных радикалов [38]. Таким образом, назначение коэнзима позволяет сохранить механическую функцию кардиомиоцитов и уменьшить неблагоприятные электрофизиологические изменения во время ишемии и реперфузии, восстановить ультраструктуру и метаболизм кардиомиоцитов, а также улучшить сократительную способность миокарда [39].

На сегодняшний день убедительно продемонстрирована эффективность применения убихинона при диастолической дисфункции миокарда [40, 41]. Основными показателями диастолической

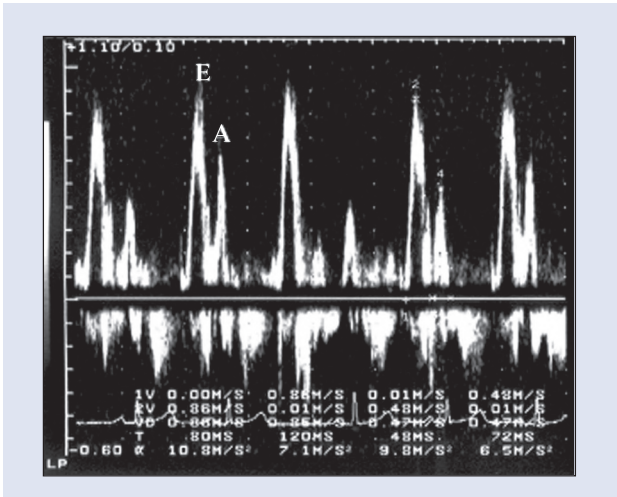


Рис. 1. Диастолическая функция левого желудочка в норме.

Скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (пик E) превышает скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий (пик A). $E/A > 1$.

функции являются скорости кровотока в две фазы наполнения желудочков: 1 — раннего диастолического наполнения (пик E), 2 — систолы предсердий (пик A), а также время изоволюметрического расслабления левого желудочка (рис. 1, 2) [42]. В норме фазовое распределение кровотоков наполнения желудочков характеризуется преобладанием скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения над фазой предсердной систолы, т.е. $E/A > 1$ (см. рис. 1).

Процесс расслабления миокарда на клеточном уровне начинается во вторую половину механической систолы, захватывает период изоволюметрического расслабления и завершается в фазу раннего диастолического наполнения желудочков. Данный процесс зависит от концентрации ионов кальция в клетке, что обеспечивается работой трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса (кальциевой АТФ-азой), а процесс перехода ионов в ретикулум требует значительного количества свободных макроэргических фосфатов. Считается, что именно энергоемкий процесс поглощения ионов кальция ретикулумом является наиболее уязвимым звеном, которое нарушается при патологии сердца и инициирует диастолическую дисфункцию [40, 41].

Таким образом, диастолическая функция сердца является более энергозависимой, чем систолическая, и именно она страдает в первую очередь при нарушении образования макроэргов в миокарде [40, 43]. Диастолическая дисфункция возникает вследствие нарушения клеточной релаксации

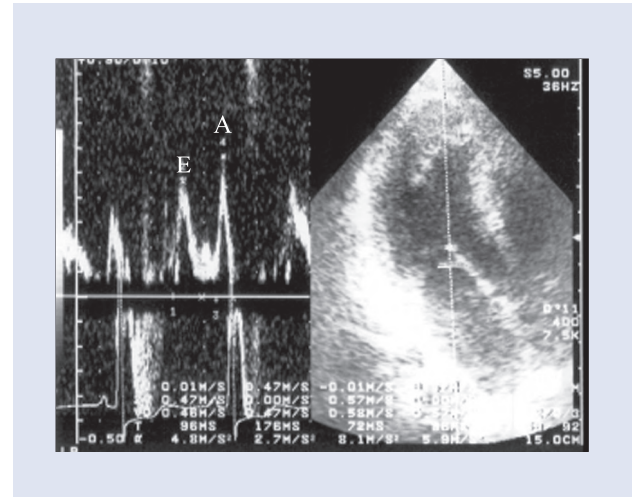


Рис. 2. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

Скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий (пик A) превышает скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (пик E). $E/A < 1$.

либо пассивных диастолических свойств желудочков и характеризуется нарушением наполнения желудочков [42].

Диастолическая дисфункция встречается при ряде патологических состояний, в том числе при симптоматической артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка, нарушениях сердечного ритма, пролапсе митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатии, возрастных изменениях миокарда [40, 41, 43]. Наиболее частое и раннее клиническое проявление диастолической дисфункции миокарда — снижение толерантности к физическим нагрузкам. При этом снижение порога переносимости физических нагрузок может возникать даже на ранних стадиях дисфункции миокарда: при неспособности левого желудочка увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке в соответствии с потребностью организма происходит нарастание анаэробного метаболизма в скелетных мышцах, накопление лактата, появление субъективных симптомов усталости. При этом у большинства пациентов отмечается нормальная сократительная способность миокарда, а нарушения объясняются диастолической дисфункцией сердца.

Назначение убинона на срок до 3 мес способствует нормализации диастолической функции, что нередко предшествует улучшению систолической, т.е. сократительной, функции миокарда [43]. Включение препаратов коэнзима в комплексную антигипертензивную терапию способствует, наряду со значительным улучшением диастолической

функции миокарда, более быстрому наступлению гипотензивного эффекта [44], а у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией диастолическая функция нередко улучшается с уменьшением степени гипертрофии миокарда [45].

В кардиохирургической практике препараты коэнзима используются в процессе предоперационной подготовки больных для повышения толерантности миокарда к гипоксии [46, 47]. В послеоперационном периоде отмечено более быстрое восстановление функциональных параметров миокарда, а также уменьшение риска развития таких тяжелых осложнений, как желудочковые тахикардии [48].

Отечественный препарат кудесан (компания «Аквион») представляет собой водорастворимую форму убихинона, разрешенную к применению в педиатрии. По данным клинико-фармакологических исследований, кудесан обладает всеми свойствами коэнзима Q_{10} , в том числе кардиопротекторной активностью, что позволяет эффективно использовать препарат при ишемических, стрессорных и первичных митохондриальных повреждениях миокарда, а также с целью получения антиоксидантного эффекта [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Много лет назад застойная сердечная недостаточность послужила первой моделью дефицита коэнзима Q_{10} в крови и тканях, а медикаментозная терапия препаратами убихинона — первым опытом восполнения этого дефицита, что в итоге приводило к улучшению функции миокарда. В дальнейшем были проведены сотни исследований,

посвященных проблеме использования коэнзима Q_{10} при различных нарушениях сердечно-сосудистой системы, и доказана его эффективность при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклерозе и многих других формах хронической патологии.

Положительный эффект от приема коэнзима Q_{10} , вероятно, происходит не только вследствие простого восполнения дефицита кофермента, поскольку клинические улучшения часто наблюдаются у пациентов с нормальным содержанием убихинона в крови до лечения, а оптимальное клиническое улучшение достигается при повышении его уровня в крови сверх нормального в 2—4 раза. Высокая концентрация убихинона в крови может требоваться для повышения его уровня в тканях с целью воздействия на поврежденные митохондрии как с помощью активации ферментов (в частности, оксидоредуктазы плазматической мембраны), так и путем прямого влияния на функцию поврежденных митохондрий. Почти всегда улучшение клинических показателей начинается через 1—4 нед от начала приема кофермента, а максимальное клиническое улучшение достигается через несколько месяцев. Возможные причины такого «запаздывания» клинического эффекта связаны со временем, которое требуется для достижения адекватного уровня коэнзима Q_{10} в тканях.

В процессе исследований не было отмечено никаких неблагоприятных эффектов или негативного взаимодействия убихинона с другими препаратами. Поэтому коэнзим Q_{10} рекомендуется не только как дополнение к основной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, но и в качестве средства их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crane F.L., Hatefi Y., Lester R.I., Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophys. Acta* 1957; 25: 220—221.
2. Morton R.A., Wilson G.M., Lowe J.S., Leat W.M.F. Ubiquinone. In: *Chemical Industry* 1957; 1649.
3. Yamamura Y. Clinical status of Coenzyme Q and prospects. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1977; 281—298.
4. Yamamura Y. A survey of the therapeutic uses of coenzyme Q. In: G. Lenaz (ed.). *Coenzyme Q. Biochemistry, Bioenergetics and Clinical Applications of Ubiquinone*. John Wiley & Sons 1985; 479—505.
5. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme Q_{10} in human heart disease. Part I. *Internat J Vit Nutr Res* 1972; 42: 2: 291.
6. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme Q_{10} in human heart disease. Part II. *Internat J Vit Nutr Res* 1972; 42: 3: 413.
7. Mitchell P. The vital protonmotive role of coenzyme Q. In: K. Folkers, G.P. Littarru, T. Yamagami (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1991; 3—10.
8. Mitchell P. Respiratory chain systems in theory and practice. In: C.H. Kim et al. (eds.). *Advances in Membrane Biochemistry and Bioenergetics*. New York: Plenum Press 1988; 25—52.
9. Hamada M., Kazatani Y., Ochi T. et al. Correlation between serum Co Q_{10} level and myocardial contractility in hypertensive patients. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Amsterdam: Elsevier 1984; 263—270.
10. Crane F.L., Sun I.L., Barr R., Morr D.J. Coenzyme Q in Golgi apparatus membrane redox activity and proton uptake. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1984; 77—86.
11. Ernster L. Facts and ideas about the function of coenzyme Q_{10} in the Mitochondria. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1977; 15—18.
12. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q_{10} . *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 6: 591—598.

13. Marri P., Grenner D., Meies P., Roduэлл В. Биохимия человека. М 1993; 1—2.
14. Lutke-Brinkhaus F., Liedvogel B., Kleinig H. On the biosynthesis of ubiquinones in plant mitochondria. Eur J Biochem 1984; 141: 537—541.
15. Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. Biochim Biophys Acta 1995; 1271: 195—204.
16. Overvad K., Diamant B., Holm L. et al. Coenzyme Q₁₀ in health and disease. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 10: 764—770.
17. Weber C. Dietaty intake and absorption of coenzyme Q. In: V.E. Kagan, P.J. Quinn (eds.). Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease. Boca Raton: CRC Press 2001; 209—215.
18. Kamei M., Fujita T., Kanbe T. et al. The distribution and content of ubiquinone in foods. Int J Vitam Nutr Res 1986; 56: 1: 57—63.
19. Mattila P., Kumpulainen J. Coenzymes Q₉ and Q₁₀: Contents in foods and dietary intake. J Food Comp Anal 2001; 14: 4: 409—417.
20. Weber C., Bysted A., Holmer G. Coenzyme Q₁₀ in the diet-daily intake and relative bioavailability. Mol Aspects Med 1997; 18: Suppl S: 251—254.
21. Frei B., Kim M., Ames B.N. Ubiquinol-10 is an elective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 4879—4883.
22. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A. et al. Evidence of Plasma CoQ₁₀ — Lowering Effect by HMG-CoA Reductase Inhibitors: A double blind, placebo-controlled study. Clin Pharmacol J 1993; 33: 3: 226—229.
23. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of coenzyme Q₁₀ in human heart disease. Part II. Int J Vitam Nutr Res 1972; 42: 413—434.
24. Folkers K., Langsjoen P.H., Willis R. et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 8931—8934.
25. Swedberg K., Hoffman-Berg C., Rehnqvist N., Astrom H. Coenzyme Q₁₀ as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. 64th Scientific Sessions American Heart Association 1991; 774—776.
26. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M. Effect of coenzyme Q₁₀ therapy in patients with congestive heart failure: A long-term multicenter randomized study. Seventh International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Clin Invest 1993; 71: 134—136.
27. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. Ст-Петербург: ИКФ «Фоллиант» 1998; 320.
28. van Bilsen M., Smeets P.J.H., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? Cardiovascular Research 2004; 61: 2: 218—226.
29. Baggio E., Gandini R., Plancher A.C. et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure. CoQ₁₀ Drug Surveillance Investigators. Molecular Aspects of Medicine 1994; 15: 287—294.
30. Langsjoen P.H., Vadhanavikit S., Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q₁₀. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 4240—4244.
31. Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 65: 7: 521—523.
32. Folkers K., Vadhanavikit S., Mortensen S.A. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 901—904.
33. Greenberg S., Frishman W.H. Coenzyme Q₁₀: a new drug for cardiovascular disease. J Clin Pharmacol 1990; 30: 596—608.
34. Permanetter B., Rossy W., Klein G. et al. Ubiquinone (coenzyme Q₁₀) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. European Heart J 1992; 13: 11: 1528—1533.
35. Tran M.T., Mitchell T.M., Kennedy D.T., Giles J.T. Role of coenzyme Q₁₀ in chronic heart failure, angina, and hypertension. Pharmacotherapy 2001; 21: 7: 797—806.
36. Ruuge E.K., Ledenev A.N., Lakomkin V.L. et al. Free radical metabolites in myocardium during ischemia and reperfusion. Am J Physiol 1991; 261: 81—86.
37. Zweier J.L., Flaherty J.T., Weisfeldt M.L. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 1404—1407.
38. Nohl H. A novel superoxide radical generator in heart mitochondria. FEBS Letter 1993; 214: 268—273.
39. Serra G., Lissoni F., Piemonti C., Mazzola C. Evaluation of CoQ₁₀ in patients with moderate heart failure and chronic stable effort angina. In: K. Folkers, T. Yamagami, G.P. Littarru (eds.). Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Amsterdam: Elsevier 1991; 327—338.
40. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Folkers K. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ₁₀ treatment. Clinical Investigator 1993; 71: 140—144.
41. Oda T. Recovery of Load-induced Left Ventricular Diastolic Dysfunction by Coenzyme Q₁₀: Echocardiographic Study. Molec Aspects Med 1994; 15: Suppl: 149—154.
42. Верченко Е.Г., Березницкая В.В. Особенности диастолической функции в детском возрасте. Нижегородский мед журн 2001; 18: 16—20.
43. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. The Aging Heart: Reversal of Diastolic Dysfunction Through the Use of Oral CoQ₁₀ in the Elderly. In: R.M. Klatz, R. Goldman (eds) Anti-Aging Medical Therapeutics. Health Quest Publications 1997; 113—120.
44. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀. The Molecular Aspects of Medicine 1994; 15: 265—272.
45. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Coenzyme Q₁₀. Molecular Aspects of Medicine 1997; 18: 145—151.
46. Sunamori M., Tanaka H., Maruyama T. et al. Clinical experience of coenzyme Q₁₀ to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 2: 297—300.
47. Tanaka J., Tominaga R., Yoshitoshi M. et al. Coenzyme Q₁₀: the prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement. Ann Thorac Surg 1982; 33: 2: 145—151.
48. Chello M., Mastroroberto P., Romano R. et al. Protection by coenzyme Q₁₀ from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1994; 58: 5: 1427—1432.
49. Лакомкин В.Л., Коркина О.В., Цыленкова В.Г. и др. Влияние гидрофильной формы убинона на сердечную мышцу при окислительном стрессе. Кардиология 2004; 44: 1: 43—47.

Поступила 07.11.07

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОЧНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Ильмира Рифовна Газизова*

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Реферат

Нарушение функций митохондрий, отвечающих за энергетический метаболизм клетки, играет важную роль в развитии многих заболеваний органа зрения. Среди болезней органа зрения с доказанной митохондриальной патологией выделяют болезнь Лебера, связанную с мутациями митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты. В статье представлен обзор литературных данных об изысканиях современных способов и средств коррекции нарушения функций митохондрий при воспалительных и нейродегенеративных глазных заболеваниях. Описаны потенциальные методы заместительной терапии и защиты митохондрий от агрессивного воздействия свободных радикалов. При помощи генных технологий достигают повышения количества ферментов антиоксидантной защиты в клетках сетчатки глаза. Современные авторы делают акцент на возможностях применения митохондриально-адресованных антиоксидантов. В эксперименте исследовали возможность контроля основных звеньев апоптозного каскада и сокращения гибели ганглионарных клеток сетчатки при помощи генной терапии. Восстановление баланса кальция и мембранного потенциала митохондрий при явлении эксайтотоксичности показано при использовании блокаторов кальциевых каналов. Самым перспективным направлением в коррекции нарушений клеточной энергетики в офтальмологии мы считаем генную терапию дисфункции митохондрий.

Ключевые слова: клеточная энергетика, митохондрии, глазные болезни, генная терапия, апоптоз, окислительный стресс, эксайтотоксичность.

MODERN POSSIBILITIES FOR CORRECTION OF DISTURBANCES OF CELLULAR ENERGETICS IN OPHTHALMOLOGY *I.R. Gazizova, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.* Disturbances in the mitochondrial functions that are responsible for energy metabolism of the cell, plays an important role in the development of many diseases of the eye. Among diseases of the vision organ the one with sufficient evidence of mitochondrial pathology is Leber's release, which is associated with mutations of the mitochondrial deoxyribonucleic acid. This article provides an overview of the published literature on the research investigations of modern methods and means of correction of mitochondrial dysfunction during inflammatory and neurodegenerative diseases of the eye. Describe were the potential methods of replacement therapy and protection of mitochondria from the aggressive effects of free radicals. With the help of gene technology an increase in the number of antioxidant enzymes in the cells of the retina can be achieved. Recent authors have focused on the possibility of using mitochondria-targeted antioxidants. The possibility of controlling the main links of the apoptotic cascade and reducing the loss of retinal ganglion cells using gene therapy has been investigated in an experiment. Restoration of the balance of calcium and mitochondrial membrane potential in the phenomenon of excitotoxicity has been shown by using calcium channel blockers. We believe that gene therapy of mitochondrial dysfunction is the most promising trend for the correction of cellular energetic disturbances in ophthalmology. **Keywords:** cellular energetics, mitochondria, eye diseases, gene therapy, apoptosis, oxidative stress, excitotoxicity.

В последнее время в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, рассматривающее изменения клеточного энергетического обмена на различных уровнях как основу или фон многих заболеваний, в том числе и офтальмологических [2, 3, 5, 8, 10].

Ключевыми органеллами, ответственными за клеточную энергетику, служат митохондрии, основная функция которых – аэробное биологическое окисление (тканевое дыхание) с накоплением энергии в виде макроэргических фосфатных соединений (аденозинтрифосфата, креатинфосфата и др.), то есть окислительное фосфорилирование. Открытие в последние годы ведущей роли митохондрий в чувствительности к лекарственным средствам, их ключевой роли в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах привело к созданию «митохондриальной медицины» [2, 3, 6, 8, 10, 18, 29].

Среди заболеваний органа зрения с доказанной митохондриальной дисфункцией особо

выделяется атрофия зрительного нерва Лебера [7, 27]. Заболевание начинается, как правило, в возрасте от 18 до 30 лет, передаётся по материнской линии и проявляется быстро или постепенно развивающимся двусторонним снижением центрального зрения. Данное заболевание развивается в результате точечных мутаций в генах митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), субъединиц кодирования комплекса ферментов окислительного фосфорилирования [4, 26, 29].

Митохондрии служат главным источником супероксидных анионов в клетках. В ходе транспорта электронов к молекулярному кислороду от 1 до 5% электронов в цепи дыхания теряются, участвуя в формировании супероксид-аниона. Количество супероксидов и перекисное окисление липидов увеличиваются в ходе апоптоза [6, 14, 18, 26].

Современные возможности антиоксидантной терапии

В 2003 г. группа академика В.П. Скулачёва начала разработку нового митохондриально-адресованного антиоксиданта. Тестируемые

ими ранее соединения — липофильные катионы (например, ионы фосфония), способные адресно проникать в митохондрии, движимые электрическим полем на митохондриальной мембране. В 1974 г. такие соединения были названы известным американским биохимиком Д. Грином «ионами Скулачёва». Было сконструировано и синтезировано вещество SkQ1, эффективность которого оказалась выше предыдущих аналогов в сотни раз [24, 33].

Исследования влияния SkQ1 при глазных заболеваниях проводили на крысах линии OXYS, страдающих от постоянного окислительного стресса. К 3-му месяцу жизни у этих животных развивается катаракта и проявляются признаки патологии сетчатки. SkQ1 не только препятствовал дистрофии сетчатки, но также улучшал её функциональное состояние, которое определяли с помощью электроретинографии. В отсутствие SkQ1 сетчатка старых (24-месячных) крыс линии OXYS не отвечала электрическим сигналом на вспышку света, что указывало на практически полную слепоту животного. В то же время животные, получавшие с пищей SkQ1, показывали гораздо лучший ответ сетчатки на вспышку света, близкий к результатам молодых (3-месячных) крыс [1, 24].

Для изучения действия SkQ1 при воспалительных заболеваниях глаз, которые сопровождаются сильнейшим окислительным стрессом, в эксперименте был воспроизведён увеит. Его вызывали иммунизацией кролика арестином — белком фоторецепторных клеток. Заболевание приводило к слепоте, после чего в один глаз инстиллировали 250 нМ SkQ1 4 раза в день. Спустя несколько дней признаки воспаления нивелировались, животные начинали видеть, но только тем глазом, в который инстиллировали SkQ1. Та же процедура предотвращала развитие увеита, если капли давали в период иммунизации. При этом успеха достигали в 100% случаев — как при предотвращении увеита, так и при лечении уже развившейся болезни [1, 24].

В литературе сообщают о применении антиоксидантов [ретинол, витамин Е, аскорбиновая кислота, витамин Е + ретинол (аевит), метилэтилпиридинол (эмоксипин)] для лечения глаукомной нейрооптикопатии. Также было показано, что естественные антиоксиданты, содержащие супероксиддисмутазу (эрисод), играют ключевую роль в антиоксидантной защите организма, предотвращают развитие адреналин-индуцированной глаукомы у кроликов. Иностранные же авторы не спешат применять антиоксиданты в лечении нейродегенеративных расстройств [11, 30]. На первом месте стоит задача защиты митохондрий как основного источника активных форм кислорода [21, 22].

Повышение уровня ферментов антиоксидантной защиты

Неврит зрительного нерва сопровождается окислительным стрессом [15, 19]. Для повышения уровня антиоксидантной защиты было

апробировано экзогенное введение ферментов (каталазы) при воспалении зрительного нерва в эксперименте. Однако был выявлен ряд неудобств. Во-первых, вводить каталазу необходимо ежедневно, учитывая период полураспада. Во-вторых, молекула фермента с высоким молекулярным весом проходит через гематоэнцефалический барьер только в активный период воспаления [15].

В связи с этим был найден способ повысить синтез эндогенных антиоксидантных ферментов с помощью доставки в клетку вирус-опосредованной комплементарной ДНК (кДНК), кодирующей синтез каталазы. В эксперименте *in vitro* было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках человека через 1 день после введения комплекса вирусной кДНК каталазы её количество увеличивается в 4 раза по сравнению с исходным [16].

Кроме того, продемонстрировано увеличение уровня антиоксидантной защиты вирус-опосредованной передачей человеческих генов каталазы *in vivo* у животных с воспалением зрительного нерва на фоне экспериментального аллергического энцефалита. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус, содержащий человеческий ген каталазы, вводили в головку зрительного нерва правого глаза мышей с невритом. Через 1 мес активность каталазы увеличивалась приблизительно в 2 раза. После инъекций отмечали уменьшение демиелинизации на 38%, отёка зрительного нерва — на 29%, клеточной инфильтрации — на 34%, нарушения гематоэнцефалического барьера — на 64%, содержания H_2O_2 — на 61% [17].

Для длительной защиты зрительного нерва от демиелинизации необходим перенос гена, кодирующего синтез фермента антиоксидантной защиты. С этой целью морским свинкам с индуцированным экспериментальным аллергическим энцефалитом вводили рекомбинантный ген AAV, штамм 13, трансдуцированный с репортёром LacZ-SV40 полиА гена и гуманизированный зелёным флюоресцирующим белком (GFP) репортёрного гена [17]. Сохранение активности каталазы в головке зрительного нерва было высоким с 1-й недели после однократной внутриглазной инъекции и сохранялось в течение 1 года, однако уже со 2-12-й недели эксперимента прослеживалось снижение количества фермента.

Генная терапия мутаций митохондриальной ДНК (митДНК)

Разработка патогенетических методов лечения митохондриальной дисфункции, связанных с накоплением мутантной митДНК, в частности генной терапии, ещё находится в стадии экспериментов [11, 13]. Одно из наиболее перспективных направлений генной терапии — попытка изменить уровень гетероплазмы путём или селективного ингибирования репликации митохондрий, или разрушения мутантной митДНК [13, 19, 32].

Гены митохондрий кодируют две группы

признаков — работу дыхательных систем и устойчивость к антибиотикам и токсинам [31]. Экспрессию белков в митохондриях исследуют уже более 15 лет [13]. Сообщают об успешных попытках внедрения GFP в митохондриях культивируемых клеток и первичных гепатоцитов с применением вирусного вектора [28]. Если этот метод работает в условиях эксперимента *in vivo*, то он может в последующем дать возможность исправления патологических состояний путём генной терапии в митохондриях при болезни Лебера, связанной с мутациями митДНК.

Возможности контроля апоптоза

Множество ключевых этапов апоптоза происходит в митохондриях, включая высвобождение активаторов каспазы (таких, как цитохром С), синтез про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 [11, 14, 18]. На сегодняшний день накоплены доказательства апоптоза ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме [9, 23]. Апоптоз происходит в аксонах зрительного нерва у животных с экспериментальной глаукомой [9, 34]. Также продемонстрированы доказательства апоптоза нейроцитов сетчатки глаза у больных первичной открытоугольной глаукомой [12, 34].

Возможность применения генной терапии для контроля основных звеньев апоптотного каскада изучали при экспериментальной глаукоме у крыс. При интравитреальном введении векторов ААВ с антиапоптотическим геном его белок Bcl-XL был обнаружен в клетках сетчатки: фоторецепторах, пигментном эпителии сетчатки, ганглионарных волокнах [20]. ААВ вектор-опосредованная экспрессия Bcl-XL в ганглионарных волокнах сетчатки у крыс привела к мощной нейропротекции зрительного нерва при повышенном внутриглазном давлении [12].

Исследована возможность контроля активации каспаз. Для этого использовали рекомбинантный аденоассоциированный вирус, несущий ген BIRC4, продукт которого является мощным ингибитором каспаз. Это привело к выраженной защите аксонов зрительного нерва в условиях длительного воздействия повышенного внутриглазного давления у крыс [12].

Считают, что антагонисты NMDA-рецепторов снижают эксайтотоксичность путём стабилизации клеточных мембран [25]. В эксперименте на обезьянах при длительном повышении внутриглазного давления отмечено замедление гибели аксонов зрительного нерва при введении мемантина (антагониста медиаторов NMDA-рецепторов). У животных длительно сохранялись зрительные функции, при регистрации электроретинограммы были выявлены лишь незначительные изменения [35].

Основные препараты, применяемые при митохондриальных нарушениях

Лечение метаболических расстройств — одна из сложных проблем современной медицины.

Важная характеристика энерготропной терапии — её комплексность. В нашей стране такие комплексы активно разрабатывают в Московском научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии (Николаева Е.А.). Лекарственные компоненты, как правило, включают группы препаратов: переносящие электроны в дыхательной цепи (витамины К₁ и К₃, коэнзим Q₁₀, янтарная кислота, цитохром С), кофакторы энергообмена (витамины РР, В₁, В₂, липовая кислота, биотин, карнитин), уменьшающие степень лактат-ацидоза (димефосфон), антиоксиданты. При этом на первое место по значимости выдвигаются такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q₁₀, цитохром С и их комплексы с другими вышеперечисленными лекарственными средствами [5].

Из изложенного можно заключить, что нарушение функций митохондрий, отвечающих за энергетический метаболизм клетки, играет определённую роль в развитии многих заболеваний органа зрения. Самым перспективным направлением в коррекции нарушений клеточной энергетики в офтальмологии мы считаем генную терапию дисфункции митохондрий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Л.Т., Архипова М.М., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение слепым животным // Биохимия. — 2008. — Т. 73, №12. — С. 1641-1654.
2. Вельтищев Ю.Е., Темина П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы. — М.: Медицина, 1998. — Т. 4. — 409 с.
3. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома // Глаукома. — 2011. — №4. — С. 58-65.
4. Поздняков О.М., Бабакова Л.Л., Гехт Б.М. Митохондриальные цитопатии // Журн. неврол. и психиатр. — 2007. — №2. — С. 64-69.
5. Сухоруков В.С. Нарушения клеточного энергообмена у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2002. — Т. 47, №5. — С. 44-50.
6. Bredesen D.E., Rao R.V., Mehlen P. Cell death in the nervous system // Nature. — 2006. — Vol. 443 — P. 796-802.
7. Brown M.D., Trounce I.A., Jun A.S. et al. Functional analysis of lymphoblast and cybrid mitochondria containing the 3460, 11778, or 14484 Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275 — P. 39831-39836.
8. Browne S.E., Beal M.F. The energetics of Huntington's disease // Neurochem. Res. — 2004. — Vol. 29. — P. 531-546.
9. Calandrella N., Scarsella G., Pescosolido N. et al. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension // Mol. Cell. Biochem. — 2007. — Vol. 301, N 1-2. — P. 155-163.
10. Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies // Prog. Retin. Eye Res. — 2004. — Vol. 23, N 1. — P. 53-89.
11. Danesh-Meyer H.V. Neuroprotection in glaucoma: recent and future directions // Curr. Opin. in Ophthalmol. — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 78-86.
12. Demetriades A.-M. Gene therapy for glaucoma // J. of Glaucoma. — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 73-77.
13. D'Souza G.G., Weissig V. Approaches to mitochon-

drial gene therapy // *Curr. Gene Ther.* — 2004. — Vol. 4, N 3. — P. 317-328.

14. *Green D.R., Reed J.C.* Mitochondria and apoptosis // *Science.* — 1998. — Vol. 281. — P. 1309-1312.

15. *Guy J.* New therapies for optic neuropathies: development in experimental models // *Neuroophthalm. J.* — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 421-429.

16. *Guy J., Qi X., Hauswirth W.W.* Adenoassociated viral-mediated catalase expression suppresses optic neuritis in experimental allergic encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 13847-13852.

17. *Guy J., Qi X., Wang H. et al.* Adenoviral gene therapy with catalase suppresses experimental optic neuritis // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 117. — P. 1533-1539.

18. *Kroemer G., Reed J.C.* Mitochondrial control of cell death // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 513-519.

19. *Kujoth G.C., Hiona A., Pugh T.D. et al.* Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // *Science.* — 2005. — Vol. 309, N 5733. — P. 481-484.

20. *Malik J.M., Shevtova Z., Bahr M., Kugler S.* Long-term *in vivo* inhibition of CNS neurodegeneration by Bcl-XL gene transfer // *Mol. Ther.* — 2005. — Vol. 11. — P. 373-381.

21. *Mihara K., Omura T.* Protein import into mammalian mitochondria // *Methods Enzymol.* — 1995. — Vol. 260. — P. 302-310.

22. *Murphy M.P., Smith R.A.* Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 629-656.

23. *Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A. et al.* Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 82. — P. 397-406.

24. *Plomnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Jankauskas S.S. et al.* Mechanisms of nephroprotective effect of mitochondria-targeted antioxidants under rhabdomyolysis and ischemia/reperfusion // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1812, N 1. — P. 77-86.

25. *Rego A.C., Oliveira C.R.* Mitochondrial dysfunction

and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases // *Neurochem. Res.* — 2003. — Vol. 28, N 10. — P. 1563-1574.

26. *Ricci J.E., Gottlieb R.A., Green D.R.* Caspase-mediated loss of mitochondrial function and generation of reactive oxygen species during apoptosis // *J. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 160, N 1. — P. 65-75.

27. *Riordan-Eva P., Sanders M.D., Govan G.G.* The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation // *Brain.* — 1995. — Vol. 118. — P. 319-337.

28. *Rizzuto R., Brini M., Pizzo P. et al.* Chimeric green fluorescent protein as a tool for visualizing subcellular organelles in living cells // *Curr. Biol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 635-642.

29. *Schapiro A.H.* Mitochondrial disorders // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1410. — P. 99-102.

30. *Sheu S.S., Nauduri D., Anders M.W.* Targeting antioxidants to mitochondria: a new therapeutic direction // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — Vol. 1762. — P. 256-265.

31. *Shoffner J.M., Wallace D.C.* Oxidative phosphorylation diseases: disorders of two genomes // *Adv. Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 19. — P. 267-330.

32. *Srivastava S., Moraes C.T.* Manipulating mitochondrial DNA heteroplasmy by a mitochondrial targeted endonuclease // *Human Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 3093-3099.

33. *Stefanova N.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G.* Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats // *J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 21, N 2. — P. 479-491.

34. *Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Tatton N.A.* Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 11, N 12. — P. 12-22.

35. *Volbracht C., van Beek J., Zhu C. et al.* Neuroprotective properties of memantine in different *in vitro* and *in vivo* models of excitotoxicity // *Eur. J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 23, N 10. — P. 2611-2622.

Камчатнов П.Р.¹, Евзельман М.А.², Морозова Ю.А.³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²медицинский факультет ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия; ³ГБУЗ «Городская поликлиника № 56 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²302026, Орел, ул. Комсомольская 95; ³119121, Москва, ул. Плющиха, 42, стр. 1

Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК) — гетерогенная по механизмам развития группа синдромов, проявляющихся когнитивными, эмоциональными нарушениями и реже двигательными и сенсорными неврологическими симптомами. Профилактика ХРМК включает контроль артериального давления и гликемии, применение антитромбоцитарных и других препаратов. Однако в случае уже сформировавшегося дефекта эффективность таких мероприятий невысока.

Подчеркнута необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга, и методики немедикаментозного воздействия. Рассматриваются возможности медикаментозной терапии, в том числе использования винптропила, у пациентов с ХРМК.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; когнитивные нарушения; когнитивный резерв; пирacetам; винпоцетин; винптропил.

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов; pavkam7@gmail.com

Для ссылки: Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):105–110.

Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy

Kamchatnov P.R.¹, Evzelman M.A.², Morozova Yu.A.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Faculty of Medicine, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; ³City Polyclinic Fifty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²95, Komsomolskaya St., Orel 302026; ³42, Plyushchikha St., Build. 1, Moscow 119121

Chronic cerebral circulatory disorders (CCCDs) are a group of syndromes manifested by cognitive, emotional disturbances and less commonly motor and sensory neurological symptoms, which is heterogeneous in the mechanisms of development. The prevention of CCCDs involves the control of blood pressure and glycemia and the use of antiplatelet and other drugs; however, the efficiency of these measures for an already formed defect is low.

The paper emphasizes the need for careful consideration of a patient's status at the beginning of treatment measures. Combined treatment, including secondary prevention of cerebrovascular disease, drugs that improve cerebral blood circulation and metabolism, and non-drug techniques, can be expected to have a more significant clinical effect. The possibilities of drug therapy, including the use of vinpocetine, in patients with CCCD, are considered.

Keywords: chronic brain ischemia; dyscirculatory encephalopathy; cognitive impairment; cognitive reserve; piracetam; vinpocetine; vinpocetiline.

Contact: Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com

For reference: Kamchatnov PR, Evzelman MA, Morozova YuA. Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):105–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-105-110>

Расстройства мозгового кровообращения — одна из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Выделяют острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК). Последние рассматриваются в литературе как дисциркуляторная энцефалопатия, ангиоэнцефалопатия, цереброваскулярная недостаточность и др. В настоящее время в соответствии с МКБ-10 для унификации описания этой группы состояний используется термин «хроническая ишемия головного мозга», что обеспечивает более точный сбор эпидемиологиче-

ских данных о ХРМК. Однако указанная классификация предусматривает возможность формулирования и кодирования диагноза как в соответствии с особенностями поражения сосудистого русла (I65 — закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I66 — закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I67.2 — церебральный атеросклероз), так и на основании выделения ведущего клинического синдрома (I67.3 — прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия — болезнь Бинсвангера; F01.0 — сосудистая деменция с острым началом; F01.1 — мультиинфарктная деменция;

F01.2 — подкорковая сосудистая деменция). Вероятно, с учетом новых сведений классификация ХРМК и связанных с ними синдромов будет изложена в уточненной редакции в МКБ 11-го пересмотра.

Далеко не всегда можно провести четкую грань между острыми и хроническими ишемическими поражениями головного мозга на основании анализа только клинических данных. Так, бессимптомные («немые») инфаркты головного мозга, не проявляясь клинически синдромом его очагового поражения, с течением времени приводят к нарастанию неврологического дефицита и формированию когнитивных нарушений [1].

Наиболее эффективным способом решения проблемы цереброваскулярных заболеваний является их предупреждение путем воздействия на модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска [2, 3]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали высокую эффективность такого подхода, включающего широкое применение, при наличии показаний, антигипертензивных и антитромбоцитарных препаратов, контроль гликемии [4]. Вместе с тем, если заболевание уже дебютировало, имеются ишемическое поражение мозгового вещества и соответствующий неврологический и когнитивный дефицит, профилактические мероприятия замедлят прогрессирование патологического процесса в головном мозге, но не обеспечат восстановление уже нарушенных функций. Необходимо поиск новых путей для замедления прогрессирования ХРМК и связанных с ними неврологических нарушений. Вызывают интерес препараты, увеличивающие церебральную перфузию, оказывающие нейропротективное и нейротрофическое действие, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров, стимулирующие процессы синаптогенеза. Их применение ни в коей мере не подменяет контроль уровня артериального давления, гликемии, назначение антиагрегантов или статинов. Эти препараты не сдерживают прогрессирования поражения сосудистого русла головного мозга и сосудов других органов, поэтому применяются в комплексной терапии.

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ХРМК и необходимости их реализации, существует ряд препятствий на пути их внедрения в клиническую практику. Серьезной проблемой остается низкая приверженность пациентов адекватной терапии и выполнению врачебных рекомендаций. Причины неготовности значительной части больных следовать советам врача разнообразны и включают недостаточную осведомленность о цели приема препаратов, опасения (как обоснованные, так и ложные) развития побочных эффектов и формирования лекарственной зависимости, высокую стоимость терапии и пр. Показаны низкая информированность населения о факторах риска развития цереброваскулярных заболеваний, в частности инсульта, и непонимание целей лекарственного лечения [5]. Фактором, снижающим приверженность терапии, является необходимость одновременного приема нескольких препаратов (нередко и нескольких лекарственных форм — таблетки, капсулы), что может вызвать у пациента страх перед развитием передозировки и осложнений терапии. Применение комбинированной терапии способно повысить приверженность пациента лечению. Есть данные, что применение комбинированных лекарственных форм обладает высокой эффек-

тивностью, в частности при лечении пациентов с заболеваниями органов кровообращения [6].

Комбинированным препаратом для лечения ХРМК является винпоцетин. Его действие изучается на протяжении нескольких десятилетий, и если ранее считалось, что основной эффект препарата — вазодилатация, обусловленная ингибированием фосфодиэстеразы 1 (ФДЭ1), то сегодня установлено, что он оказывает многообразное влияние на метаболизм нервной ткани [7]. Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпоцетина хорошо известно и подтверждено методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии [8]. Вместе с тем в эксперименте показано его положительное действие на концентрацию ростовых факторов в нервной ткани, способность угнетения воспалительной реакции, замедление процессов нейродегенерации, предупреждение процессов ремоделирования сосудистого русла, а также способность улучшать переносимость ишемии нейронами [9, 10]. Интересны результаты исследования, в котором наблюдали уменьшение под влиянием винпоцетина выраженности когнитивных нарушений у мышей, индуцированных применением скополамина [11].

Не все эффекты винпоцетина, проявившиеся в условиях эксперимента, оказались возможным воспроизвести в клинической практике. Это может быть связано с различными дозами препарата, применяемыми у животных и человека, особенностями видовой чувствительности к ишемии и гипоксии и вводимому препарату и др. Клинические исследования позволили установить ряд положительных эффектов винпоцетина. Вероятно, дальнейшее изучение расширит представления о механизмах действия винпоцетина и определит более точные показания для его применения.

Другой компонент винпоцетина — пирацетам. На протяжении нескольких десятилетий он широко применяется для лечения заболеваний ЦНС. Основные эффекты пирацетама — нормализация баланса тормозных и активирующих нейромедиаторов в веществе головного мозга и восстановление энергетического метаболизма нейронов. В настоящее время установлено, что пирацетам уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции и связанных с ней избыточного образования свободных радикалов и нарушения функции нейронов [12]. Считается, что именно нарастающая с возрастом митохондриальная дисфункция и накопление бета-амилоида лежат в основе нарушения пластичности нервной системы и развития когнитивного дефицита, в частности при болезни Альцгеймера [13].

В серии клинических исследований на большом материале показана определенная эффективность пирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями. Следует отметить, что эти исследования имели различный дизайн (неоднородные возраст пациентов, сроки лечения и суточные дозы препарата, исходная тяжесть состояния и пр.). В целом продемонстрировано положительное влияние препарата на состояние когнитивных функций у пациентов с додементными расстройствами [14, 15]. Имеющиеся данные не дают веских оснований рассматривать пирацетам в качестве средства монотерапии при когнитивных нарушениях, но позволяют рекомендовать его применение в составе комплексной терапии у таких пациентов, а также у больных, перенесших ишемическое поражение мозгового вещества, в частности операции с использованием искусственного кровообращения [16].

Кроме того, как свидетельствуют данные метаанализа результатов серии исследований, применение пирацетама оказывает определенный эффект в виде более быстрого восстановления речевых функций, в первую очередь письменной речи, у пациентов, перенесших инсульт [17]. Ранее было установлено, что более эффективно лечение, включающее медикаментозную терапию (пирацетам) и логопедические занятия. Одновременное применение бетагистина и пирацетама у пациентов с эпизодическим системным головокружением дает лучшие результаты, чем монотерапия бетагистином [18]. Эти данные, полученные в достаточно крупном исследовании OSVaLD (включено 2272 пациента), расширяют возможности применения пирацетама, в частности при ХРМК с преимущественной ишемией задних отделов головного мозга.

Адекватные дозы компонентов винпотропила хорошо дополняют друг друга. Препарат можно применять в широком диапазоне доз, при этом крайне редко развиваются нежелательные явления. Накоплен достаточный клинический опыт использования винпотропила у пациентов с различными формами ХРМК.

Благодаря комбинированному составу винпотропил оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых когнитивных нарушений. Его комплексное действие проявляется в уменьшении вязкости крови, улучшении кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижении резистентности сосудов головного мозга, улучшении энергетического обмена клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, препарат обладает антиоксидантными, метаболическими и нейропротективными свойствами, что способствует улучшению памяти и других когнитивных функций [19]. Анализ особенностей метаболизма винпоцетина и пирацетама в составе винпотропила не выявил возможных отрицательных взаимодействий на уровне ферментов лекарственного метаболизма. Винпотропил следует принимать после еды, это обеспечивает наилучшие условия для биодоступности его компонентов. При этом комбинация винпоцетина и пирацетама в одном препарате исключает неправильное использование препаратов в монотерапии, которые пациенты нередко принимают в разное время [19].

В исследовании, посвященном оценке эффективности винпотропила, 60 пациентов 47–80 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии получали препарат по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 нед [20]. Наряду с винпотропилом, в соответствии с имеющимися показаниями, пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивные и антиангинальные средства. Клинически пациенты характеризовались наличием сочетания легких/умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной мелкоочаговой симптоматики. Причиной ХРМК у них явились артериальная гипертензия, обусловившая развитие микроангиопатии, и атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интракраниальных артерий. При нейропсихологическом тестировании после курса лечения отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухоречевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Улучшились показатели тестов на литературные и семанти-

ческие ассоциации (на 12–18%), повторение цифр в прямом и обратном порядке (на 14%), уменьшилось количество ошибок при выполнении пробы Шульце (на 14%). Нежелательные эффекты винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения или изменения режима приема препарата. Нарушения витальных функций на фоне терапии не отмечено.

В другом открытом несравнительном исследовании пациенты с начальными формами сосудистого поражения головного мозга на протяжении 14 дней получали винпотропил по 1 капсуле 3 раза в день [21]. Несмотря на столь короткий курс терапии, зарегистрирована значимая положительная тенденция к нормализации когнитивных функций, повышенного тонуса церебральных артерий, устранению рассеянной неврологической симптоматики. Целью столь краткого исследования было установление способности препарата оказывать положительный эффект, а не попытка за короткий срок устранить имеющиеся когнитивные нарушения. По сути, назначение винпотропила носило «зондовый» характер, и регистрация положительного эффекта являлась поводом для обсуждения возможности проведения последующей терапии этим препаратом.

Еще одно исследование было посвящено изучению возможности применения винпотропила в комплексном восстановительном лечении больных после ишемического инсульта [22]. Авторы наблюдали 90 больных в возрасте от 42 до 70 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (от 4 нед до 6 мес от момента развития заболевания). Пациенты основной группы (n=30) получали винпотропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 нед. Были сформированы три группы сравнения, сопоставимые по демографическим показателям и выраженности неврологического дефицита. Пациенты 1-й группы получали только винпоцетин в дозе 30 мг/сут, 2-й группы — только пирацетам по 1600 мг/сут перорально и 3-й группы — винпотропил по 1 табл 3 раза в сутки. Одновременно всем больным проводили полный комплекс восстановительных мероприятий. Лечение винпотропилом сопровождалось значительным регрессом субъективных жалоб: выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости, тогда как в группах сравнения положительная динамика была существенно менее выражена. На фоне лечения винпоцетином уменьшилось нарушение внимания. Так, при выполнении теста на запоминание 10 слов у получавших винпотропил отмечено достоверное улучшение немедленного и отсроченного (через 60 мин) воспроизведения по сравнению с исходным уровнем. Положительный эффект носил более выраженный характер, чем в группе сравнения. На фоне терапии значительно улучшилось эмоциональное состояние пациентов: наибольшее снижение уровня тревоги по тесту Спилбергера выявлено в группе больных, получавших винпотропил, а показателей соматизации тревоги (ипохондри) по тесту Шихана — в группах больных, получавших винпотропил и винпоцетин. Вероятно, уменьшение выраженности аффективных нарушений было обусловлено регрессом когнитивных расстройств, что, несомненно, значимо для пациента.

Вполне ожидаемым оказалось, что при исследовании показателей церебрального кровотока наиболее выраженная динамика имела у больных, получавших винптропил: отмечались статистически значимое нарастание пульсационного индекса в средней мозговой артерии и нормализация коэффициента реактивности кровотока в средней мозговой артерии в ответ на гиперкапнию. Умеренный вазодилатирующий эффект препарата и восстановление способности к ауторегуляции мозгового кровообращения, вероятно, в первую очередь вызваны воздействием на фосфодиэстеразу 1 (ФДЭ1) и устранением спазма мускулатуры сосудистой стенки. С этим связывают эффективность винпоцетина у больных с различными формами ХРМК [23].

Учитывая высокую частоту развития микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом и обусловленный этим риск возникновения истинного изолированного сосудистого поражения головного мозга и нейродегенеративного процесса, интересными представляются исследования, посвященные возможности применения винптропила при нарушениях углеводного обмена. Важность таких исследований диктуется и высокой частотой сочетания нейродегенеративного и ишемического поражения головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, при назначении пациентам с сахарным диабетом и когнитивными нарушениями винптропила (по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 8 нед) наблюдался отчетливый положительный эффект в виде улучшения когнитивных функций, нормализации психометрических параметров [24]. Поскольку у пациентов имелось поражение периферической нервной системы (диабетическая полиневропатия), им выполняли электронейромиографию: после лечения констатирована положительная динамика в виде увеличения скорости проведения импульса и увеличения амплитуды М-ответа. По мнению авторов исследования, систематический курсовой прием винптропила может использоваться не только для лечения уже сформировавшихся осложнений сахарного диабета, но и для их предупреждения при своевременном начале терапии.

У пациентов с ХРМК к окончанию курса лечения винптропилом отмечалось достоверное улучшение показателей по стандартной краткой шкале оценки психического статуса (в среднем на 1,9 балла), которые приближались норме [25]. Достоверно лучшие результаты наблюдались и при выполнении тестов на оценку памяти, внимания, работоспособности (тесты Исаака, Заззо). На фоне терапии также улучшалось настроение, о чем свидетельствовала достоверная положительная динамика по стандартному опроснику САН (самочувствие, активность, настроение).

Важными свойствами винптропила являются его хорошая переносимость и удобство дозирования. Однократный прием комбинированного препарата способствует повышению приверженности лечению. Винптропил выпускается в капсулах, содержащих 5 мг винпоцетина и 400 мг пираретама, а также в таблетках, в составе которых 10 мг винпоцетина и 400 мг пираретама. Рекомендуются курс — 3–6 мес. Возможны повторные курсы терапии винптропилом, которые целесообразны при положительном эффекте первого курса. Винптропил хорошо переносится, лекарственная несовместимость и лекарственное взаимодействие наблюдаются редко, благодаря чему его можно назначать в комбинации с другими препаратами. Таким образом, имею-

щиеся данные позволяют рекомендовать применение винптропила в комплексном лечении больных с расстройствами мозгового кровообращения.

Большое значение при ведении пациентов с ХРМК имеет немедикаментозное воздействие. Хорошо известно значение дозированных физических нагрузок, коррекции диеты, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем нелекарственные методы могут использоваться и для воздействия на когнитивную сферу с целью стимуляции процессов нейропластичности и восстановления нарушенных функций или поддержания их в относительно стабильном состоянии. Стимуляция процессов нейропластичности является мощным инструментом восстановления нарушенных функций нервной ткани. Реорганизация мозговой ткани осуществляется в основном за счет формирования новых отростков нейронов, активации процесса образования новых синапсов (синаптогенез), потенцирования действия уже существующих синапсов. В многочисленных экспериментах было убедительно показано, что у животных, перенесших повреждение головного мозга (травматическое, ишемическое и пр.) и пребывающих в так называемой обогащенной среде, обеспечивающей постоянный приток информации различной модальности, имеющий достаточный уровень двигательной активности, нарушенные неврологические функции восстанавливаются быстрее и полнее, чем у животных, находящихся в условиях изоляции [26].

Результаты экспериментальных исследований были в последующем подтверждены клиническими наблюдениями. Так, пребывание пациента с острым органическим поражением головного мозга в среде, богатой сенсорными воздействиями, способно оказаться одним из компонентов стратегии, обеспечивающей более полное восстановление нарушенных функций. В последующем аналогичные данные были получены и для пациентов с очаговым поражением головного мозга. Пациенты, их близкие и ухаживающие за больными лицами должны быть информированы о необходимости постоянной немедикаментозной стимуляции пациента. Чем выше у пациента уровень повседневной активности, тем больше вероятность более полного восстановления после инсульта [27].

Активация механизмов нейропластичности исключительно важна для предупреждения когнитивных нарушений и у пациентов с ХРМК. Наиболее естественными способами активации нейропластичности являются систематические интеллектуальная и физическая нагрузки и использование возможностей когнитивного резерва индивида [28]. Специальные тренинги способны поддерживать лучшее состояние когнитивных функций у пожилых пациентов, клинически это выражается в большей сохранности мозговых структур, связанных с памятью, в частности гиппокампа.

Убедительно показано, что лица, длительно сохраняющие достаточный уровень умственных нагрузок (продолжающие трудовую деятельность, регулярно использующие два языка и более, участвующие в специальных тренингах), отличаются лучшим состоянием когнитивных функций. Их поддержанию способствуют также систематические физические нагрузки. Так, в 16-недельном исследовании показано, что ежедневная ходьба оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций и приводит к улуч-

шению выполнения ряда нейропсихологических тестов [29]. Более выраженный эффект оказывают сочетание умственных и физических нагрузок, обеспечение положительного эмоционального фона, наличие хобби, общение с животными и другие виды немедикаментозной стимуляции. Важно, однако, отметить, что максимально эффективными немедикаментозными мероприятиями будут у пациентов без сформировавшегося когнитивного дефицита или с минимальными (мягкими, легкими) когнитивными нарушениями. Результаты исследований, посвященных изучению воз-

можности активации процессов нейропластичности у больных с деменцией, оказались менее обнадеживающими [30]. В связи с этим необходимо подчеркнуть необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга и методики немедикаментозного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жетишев РР, Михайлова НА, Камчатнов ПР, Иващенко РА. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;3(2):3-7. [Zhetishev RR, Mikhailova NA, Kamchatnov PR, Ivashchenko RA. Asymptomatic brain infarcts: risk factors and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;3(2):3-7. (In Russ.).]
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001.]
3. Парфенов ВА, Вербицкая СВ, Старчина ЮА. Вторичная профилактика инсульта на основе антигипертензивной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):96-101. [Parfenov VA, Verbitskaya SV, Starchina YuA. Antihypertensive therapy-based secondary prevention of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):96-101. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2012-370
4. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
5. Фрис ЯЕ, Камчатнов ПР, Шелякина ЛА. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;9(2):3-12. [Fris YaE, Kamchatnov PR, Shelyakina LA. Awareness about the risk factors of vascular diseases of the brain and the clinical manifestations of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;9(2):3-12. (In Russ.).]
6. Luo F, Guo Y, Peng R, et al. Polypill-Based Therapy: A Promising Therapeutic Strategy. *Heart Lung Circ*. 2017 Mar 6. pii: S1443-9506(17)30088-4. doi: 10.1016/j.hlc.2017.02.004.
7. Gupta S, Singh P, Sharma B, Sharma V. Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Curr Neurovasc Res*. 2015;12(3):240-52.
8. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000 Oct;53(3):245-54.
9. Cai Y, Knight W, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343(2): 479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446.
10. Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 30;566:247-51. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.045. Epub 2014 Mar 2.
11. Shang Y, Wang L, Li Y, Gu P. Vinpocetine Improves Scopolamine Induced Learning and Memory Dysfunction in C57 BL/6J Mice. *Biol Pharm Bull*. 2016 Sep 1;39(9):1412-8. doi: 10.1248/bpb.b15-00881.
12. Stockburger C, Miano D, Pallas T, et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function. *Neural Plast*. 2016;2016:8075903.
13. Reddy PH, Manczak M, Mao P, et al. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 2:S499-512. doi: 10.3233/JAD-2010-100504.
14. Waegemans T, Wilsher C, Danniau S, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(4):217-24.
15. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005 Summer;11(2):169-82.
16. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-434. Epub 2013 Nov 26.
17. Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):575-87. doi: 10.1007/s40263-016-0348-1.
18. Melnikov OA, Lilenko SV, Nauta J, Ouwens MJ. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1951-62. doi: 10.1185/03007995.2015.1067193. Epub 2015 Sep 16.
19. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017;(3):8-18. [Starchina YuA, Zakharov VV. Non-dement cognitive impairment: the role of neurometabolic therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(3):8-18. (In Russ.).]
20. Захаров ВВ. Винпотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с додементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(11):13-6. [Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with pre-dement cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 110(11):13-6. (In Russ.).]
21. Филимонов ВА, Ключева ВН, Кондрашова ИН. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(2):52-6. [Filimonov VA, Klyueva VN, Kondrashova IN. Vinpotropil in the treatment of vascular diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(2):52-6. (In Russ.).]
22. Кузнецов АН, Даминов ВД. Применение Винпотропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт. Лечение нервных болезней. 2008;(1):36-40. [Kuznetsov AN, Daminov VD. Application Vinpotropile in rehabilitation of patients after cerebral stroke. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2008;(1):36-40. (In Russ.).]
23. Deshmukh R, Sharma V, Mehan S, et al. Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vinpocetine — a PDE1 inhibitor. *Eur J Pharmacol*. 2009; 620(1-3): 49-56. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.027.
24. Баранцевич ЕР, Посохина ОВ. Подходы к терапии неврологических проявлений са-

- харного диабета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(4): 63-6. [Barantsevich ER, Posokhina OV. Approaches to the treatment of neurological manifestations of diabetes. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4):63-6. (In Russ.)].
25. Воробьева ОВ, Тамарова ЕС. Эффективность винпопропила в терапии ранних проявлений цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9):39-44. [Vorob'eva OV, Tamarova ES. Efficacy of vinpocetine in the treatment of early manifestations of cerebrovascular disease *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(9):39-44. (In Russ.)].
26. Sweatt D. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2:179-199. doi: 10.1111/jnc.13580. Epub 2016 Mar 10.
27. Albert S, Kesseling J. Neurorehabilitation of stroke. *J Neurol*. 2012 May;259(5):817-32. doi: 10.1007/s00415-011-6247-y. Epub 2011 Oct 1.
28. Fotuhi M, Lubinski B, Hausterman N, et al. A personalized 12-week «brain fitness program» for improving cognitive function and increasing the volume of hippocampus in elderly with mild cognitive impairment. *J Prev Alz Dis*. 2016; 3(3):133-7. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2016.92>
29. Teixeira C, Gobbi S, Pereira J, et al. Effects of square-stepping exercise on cognitive functions of older people. *Psychogeriatrics*. 2013 Sep;13(3):148-56. doi: 10.1111/psyg.12017.
30. Dimitriou T, Tsolaki M. Evaluation of the efficacy of randomized controlled trials of sensory stimulation interventions for sleeping disturbances in patients with dementia: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017 Mar 17; 12:543-548. doi: 10.2147/CIA.S115397. eCollection 2017.

Поступила 15.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения

А. Ю. Казаков¹, А. В. Чугунов¹, Х. Я. Умарова²

¹ *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России*

² *Чеченский государственный университет*

Neuropeptides As Metabolic Agents in Cerebrovascular Disease

A. Yu. Kazakov¹, A. V. Chugunov¹, Kh. Ya. Umarova²

¹ *N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia*

² *Chechen State University*

Расстройства мозгового кровообращения на сегодняшний день представляют собой одну из основных причин преждевременной смерти и стойкой утраты трудоспособности в экономически развитых странах мира. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до полумиллиона

случаев инсульта, при этом число ишемических инсультов в несколько раз превышает количество инсультов геморрагических [7]. Еще больше распространено хроническое расстройство мозгового кровообращения — хроническая ишемия головного мозга, или, в соответствии с отечествен-

ной классификацией, дисциркуляторная энцефалопатия. Для данного состояния характерно прогрессирующее поражение головного мозга, обусловленное сосудистой патологией, на фоне которого имеются эпизоды острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак и инсультов. Совершенствование методов лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с расстройствами мозгового кровообращения позволит уменьшить летальность и снизить степень инвалидизации.

Цель настоящего обзора — анализ результатов исследований, посвященных применению отечественного нейропептидного препарата Семакс (международное название — метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) у больных с цереброваскулярной патологией.

Профилактика цереброваскулярных заболеваний

На сегодняшний день имеется ряд способов предупреждения нарушений мозгового кровообращения, эффективность которых была убедительно доказана многочисленными клиническими исследованиями, выполненными в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Одним из наиболее эффективных способов предупреждения цереброваскулярных расстройств является систематическое применение антиагрегантов. Метаанализ большого числа рандомизированных клинических исследований (в целом в них было включено несколько десятков тысяч пациентов) однозначно подтвердил их эффективность (например, действенность ацетилсалициловой кислоты как средства вторичной профилактики ишемического инсульта) [23]. В последующем с учетом результатов завершенных в последнее время клинических исследований подобный метаанализ был повторен, причем были проанализированы результаты наблюдений более чем за 100 тысячами больных [24]. Эти исследования однозначно подтвердили эффективность антиагрегантной терапии в качестве средства вторичной профилактики ишемического инсульта.

Для предупреждения инсульта и хронической ишемии головного мозга исключительно велика роль контроля уровня АД [25]. Важнейшими принципами проведения антигипертензивной терапии являются ее систематичность, адекватный выбор препаратов для конкретного пациента, систематический контроль уровня АД. Необходимо избегать эпизодов значительной артериальной гипотензии, так как снижение АД у пациентов пожилого и старческого возраста со стенозирующим поражением магистральных артерий головы может быть ассоциированным с усугублением течения цереброваскулярной патологии [28].

Перспективным направлением профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств мозгового кровообращения является применение статинов. Имеются данные о том, что их положительное действие может быть связано не только с нормализацией липидного обмена, но и с рядом других, так называемых плейотропных, эффектов [26]. Одним из подтверждений этому служит тот факт, что снижение риска инсульта при приеме статинов напрямую не зависит от исходной концентрации холестерина в крови и снижения его содержания по сравнению с начальным уровнем в процессе лечения.

В случае выраженного стенозирующего поражения магистральных артерий головы, в первую очередь общих и вну-

тренних сонных артерий, надежным средством снижения риска развития ишемического инсульта является устранение препятствия кровотоку. С этой целью используются различные хирургические подходы, в том числе операции реваскуляризации со вскрытием стенки артерии и эндоваскулярные операции — ангиопластика с последующей постановкой стента в просвет артерии [27]. Эффективность проведения такого рода оперативных вмешательств значительно повышается при наличии гемодинамически значимого сужения просвета артерии.

Однако все вышеперечисленные мероприятия не отменяют назначение больным препаратов, повышающих устойчивость мозговой ткани к ишемии и гипоксии, улучшающих пластичность нейронов и нейроглии, препятствующих ускорению патологического апоптоза.

Применение Семакса

при острой и хронической церебральной ишемии

Один из эффективных препаратов, обладающих выраженным нейропротективным и нейротрофическим действием, — разработанный в СССР Семакс. Препарат является синтезированным гептапептидом, который представляет собой аналог фрагмента адренокортикотропного гормона 4–10. Он оказывает сложное фармакологическое действие, включающее ноотропный, церебропротективный, антигипоксический и антиоксидантный эффекты. Разнообразие фармакологических эффектов препарата обусловлено тем, что он является представителем класса регуляторных пептидов [16].

Семакс хорошо всасывается со слизистой оболочки носовой полости, при этом усваивается до 60–70% в пересчете на активное вещество. Препарат вводится интраназально и уже через 2–4 минуты после закапывания, проникая через гематоэнцефалический барьер, попадает в мозг в действующих концентрациях. Терапевтическое действие Семакса при однократном введении продолжается до 24 часов, что может быть связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов. Необходимо отметить, что интраназальный прием препарата более эффективен, чем внутривенный (внутривенное введение препарата применялось в эксперименте) [19].

Результаты экспериментальных исследований

Более чем тридцатилетний опыт экспериментального исследования Семакса показал у него наличие важных для практической неврологии нейропротективного, нейрометаболического, ноотропного и нейротрофического свойств. Оказывая нейропротективное действие, Семакс повышает устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям, ограничивая степень как первичной, так и отсроченной нейрональной гибели [14]. Ограничение уровня первичной гибели нейронов связано с повышением скорости захвата глутамата и аспартата глиальными клетками, что снижает уровень глутаматной эксайтотоксичности и, как следствие, активность оксидантного стресса [1]. Семакс активирует синтез супероксиддисмутазы (компонента эндогенной антиоксидантной системы) и снижает образование свободных радикалов, что ведет к торможению перекисного окисления липидов [17]. Воздействие препарата на механизм отсроченного повреждения мозгового вещества заключается в уменьшении интенсивности локального отека и воспаления вследствие устранения

дисбаланса про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- β 1) цитокинов, а также в снижении скорости апоптоза [8].

Нейрометаболическое действие Семакса связано с его способностью повышать эффективность метаболизма нервных клеток (в том числе и глиальных) в неблагоприятных условиях (гипоксия, ишемия, оксидантный стресс и др.). Он улучшает переносимость гипоксии нервной тканью, ускоряет проникновение глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышает ее усвоение клетками различных отделов мозга, а также увеличивает сопряжение окисления и фосфорилирования в митохондриях, что в условиях дефицита кислорода сохраняет высокий уровень образования АТФ. С нейрометаболическим действием связана и антигипоксическая активность Семакса [11, 21].

Ноотропное действие Семакса заключается в выраженном воздействии на процессы запоминания новой информации, препарат повышает внимание в процессах обучения и обработки информации, улучшает консолидацию памятного следа и вспоминание прошедших событий [3]. Его положительное влияние на состояние когнитивных функций в значительной степени опосредовано влиянием на активность холинергических нейронов ЦНС. Прием Семакса здоровыми и больными людьми способствует более эффективному обучению, стимулирует образование памятного следа, улучшая как запоминание (консолидация памяти), так и вспоминание, т. е. повышает уровни упорядочивания, структурирования и использования информации (ввод, обработка информации и ее воспроизведение). При церебральной патологии на фоне введения Семакса когнитивные функции восстанавливаются быстрее и более полноценно [15, 16].

В значительной степени положительные эффекты препарата в условиях ишемии и гипоксии могут быть обусловлены активацией синтеза регуляторов роста и дифференциации нервной ткани. Помимо нейропротективного действия, установлен и собственно нейротрофический эффект Семакса. Он способствует повышению содержания в мозговой ткани важных нейротрофических факторов — роста нервов (NGF), роста и дифференцировки нервной ткани (фактора BDNF) и трофического фактора роста нейрона (TFTN) [4]. Это повышает функциональную пластичность мозговой ткани (увеличивается рост дендритов и улучшается качество межнейрональных связей) и способствует более полноценному восстановлению нарушенных функций.

Значительный интерес представляет и влияние препарата на эмоциональное состояние животных. Было установлено, что Семакс оказывает существенное анксиолитическое и антидепрессантное действие, однако не нарушает познавательную активность животных в условиях стрессорной нагрузки. В основе данных эффектов может лежать влияние Семакса на работу норадреналин-, дофамин- и серотонинергической систем мозга за счет регуляции активности ключевых ферментов синтеза биогенных аминов — тирозин- и триптофангидроксилазы [13]. Учитывая, что более чем у половины больных с цереброваскулярными расстройствами наблюдаются аффективные нарушения (тревожные, депрессивные) [9], полученные данные представляют несомненный интерес для клинициста.

Положительные результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавшие эффективность Семакса

в отношении уменьшения объема поражения мозгового вещества при его острой ишемии и более полного восстановления при очаговом инсульте, положительное воздействие на состояние когнитивных функций у лабораторных животных, хорошую переносимость препарата, легли в основу его клинического применения с 1994 г.

Применение Семакса при остром ишемическом инсульте

В пяти исследованиях [10, 18–20, 22], проведенных в рамках требований доказательной медицины с участием 430 больных в разных регионах РФ, были получены в целом схожие результаты. Если Семакс назначался в первые часы инсульта (оптимально — еще на этапе оказания скорой медицинской помощи) [19], то при инсульте средней и тяжелой степени имело место снижение 30-дневной смертности и инвалидизации (индекс Бартел) в 3–4 раза, значительно ускорились регресс неврологического дефицита (полуколичественные шкалы: скандинавская, оригинальная, Оргогозо) и нормализация картины ЭЭГ. В исследовании были установлены преимущества раннего (в пределах 6-часового интервала) применения нейропротектора.

В исследованиях [18, 20] были показаны полное клиническое восстановление больных при инсульте легкой степени, 80-процентное хорошее восстановление при инсульте средней тяжести и ускорение положительной динамики в 5 раз при тяжелом течении инсульта. В работе Л. А. Цукуровой и соавт. [22] исследование клинической эффективности Семакса у больных с ишемическим инсультом проводилось в течение первых 14 дней, за которые тяжесть его проявлений по сравнению с группой базисной терапии снизилась в зависимости от тяжести заболевания в 3–3,5 раза (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), а степень инвалидизации (шкалы Рэнкина и Ривермид) — в 2,5–4,5 раза. В работе Н. Е. Ивановой [10], кроме вышеперечисленных показателей, изучалось восстановление когнитивных функций у больных. Использование Семакса приводило к более быстрому улучшению состояния сознания больных и регрессу очаговых симптомов выпадения у 83% больных уже с середины первой недели, в то время как в контрольной группе положительная динамика наблюдалась с 7–12 суток и была менее выраженной. Функциональное восстановление больных (индекс Бартел) при лечении Семаксом происходило в 4 раза быстрее. Изменение показателей по шкале Mini-Mental State Examination в группе Семакса начиналось с 3–7 суток (на 4–7 дней раньше, чем при базисной терапии) и статистически значимо (в 2 раза) отличалось по приросту среднего балла от результатов в контрольной группе.

Оптимальным сроком лечения острого инсульта являются первые три часа от начала заболевания, когда еще существует пенумбра и когда еще окончательно не реализовался механизм первичной гибели нейронов [2, 5]. Это время является наилучшим как для тромболитической терапии, так и для использования нейропротекторов и нейрометаболических препаратов. Однако чаще всего больные поступают в стационар и получают противоинсультное лечение в более поздние сроки, как, например, в исследовании [10], — на 3–5-е сутки от начала заболевания. К этому времени процесс гибели нейронов (первичной, да и отсроченной

в основной массе) практически завершен, что определяет формирование когнитивного и неврологического дефицита и одновременно сужает возможности врача для проведения эффективной терапии. Поэтому использование препаратов с выраженной терапевтической активностью именно в подострый период развития ишемического инсульта является особенно значимым для повышения эффективности лечения.

К таковым относится регуляторный пептид Семакс. При начале его использования на 3–5-й день после развития ишемического инсульта положительная динамика когнитивных нарушений наблюдалась с середины первой недели применения препарата, коррелировала с положительной динамикой двигательных нарушений и нарастала на протяжении всей 21-дневной терапии. Сравнивая клиническую эффективность Семакса с действием других нейропротекторов и нейрометаболиков (холина альфосцерат, пирацетам, Кортексин, α -липоевая кислота, нимодипин, Цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота), магния сульфат) [12], применяемых в сходных условиях (со 2-4-го дня заболевания, NIHSS, шкала Бартел), можно отметить в 2–3,5 раза более высокую его активность.

Применение Семакса при хронических нарушениях мозгового кровообращения

В исследовании, длившемся год (187 пациентов) [6], применение Семакса у больных дисциркуляторной энцефалопатией привело к значительному клиническому улучшению, способствовало стабилизации течения заболевания (у 80% пациентов по сравнению с 40% контрольной группы), снижало риск возникновения эпизодов острой церебральной ишемии — транзиторных ишемических атак и инсультов — в 2–2,5 раза. Одновременно происходило

снижение выраженности когнитивных и психоэмоциональных расстройств.

В трехлетнем исследовании [10] (152 пациента с хронической ишемией мозга II–III степени) применение Семакса уже с 10–14 суток вызывало статистически значимый регресс когнитивных нарушений. Достаточно высокий уровень качества жизни у данных пациентов сохранялся в течение всех трех лет наблюдения. В то же время у пациентов, которым проводилась только базисная терапия, положительная динамика когнитивных нарушений начиналась в более поздние сроки (через 1,5–6 месяцев после начала терапии) и была менее выражена. Нормализация когнитивных функций у пациентов коррелировала с положительной динамикой индекса Бартел: в группе Семакса она проявилась в первый месяц, в контроле — на седьмой месяц; через год положительная динамика в группе Семакса была в 2,5 раза выше, чем в контроле, в конце третьего года — в 3 раза.

Все проведенные исследования подтвердили безопасность приема Семакса: с высокой степенью достоверности установлено отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Семакс в настоящее время выпускается в виде назальных капель, содержащих 0,1% или 1,0% раствор действующего вещества. У больных с острой цереброваскулярной патологией препарат 1,0% вводится в дозе 12–18 мг/сут в течение 10–14 дней; при хронических нарушениях мозгового кровообращения в основном применяется Семакс 0,1% в суточной дозе 1–9 мг в течение 10–14 дней 3–4 раза в год.

Заключение

Таким образом, представленные результаты подтверждают эффективность препарата Семакс при лечении пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

Резюме

Цель работы: анализ основных направлений лечения и вторичной профилактики цереброваскулярных расстройств.

Основные положения. Цереброваскулярные заболевания — ведущая причина преждевременной смерти и развития инвалидности в Российской Федерации. Важнейшими следствиями как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения являются двигательные, сенсорные и когнитивные расстройства, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Основные направления предупреждения сосудистых поражений головного мозга — контроль АД, применение антиагрегантов, статинов. Важную роль играет назначение препаратов, оказывающих положительное воздействие на метаболизм головного мозга. Одним из них является отечественный нейропептидный препарат Семакс, обладающий нейропротективными и нейротрофическими свойствами.

Заключение. Результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие эффективность Семакса при острой и хронической церебральной ишемии, позволяют рекомендовать его для клинического применения.

Ключевые слова: инсульт, хроническая ишемия головного мозга, нейропротекция, Семакс.

Summary

Objective of the Paper: To analyze main treatment strategies of and approaches to secondary prevention of cerebrovascular disorders.

Key Points: Cerebrovascular disorders are the leading cause of death and disability in the Russian Federation. Major outcomes of both acute and chronic cerebrovascular disease include motor, sensory, and cognitive disorders and concomitant cardiovascular illnesses. Primary **measures** to prevent cerebrovascular disease are controlling BP and using antiplatelet agents and statins. Agents that improve brain metabolism also play an important role. One of such agents is Semax, a Russian neuropeptide agent with neuroprotective and neurotrophic properties.

Conclusion: The results of experimental and clinical studies have proven the efficacy of Semax in acute and chronic cerebral ischemia. Such results suggest that Semax can be recommended for clinical use.

Keywords: stroke, chronic brain ischemia, neuroprotection, Semax.

Литература

1. Влияние Семакса и его фрагмента pro-gly-pro на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности / Т. П. Сторожевых [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 5. С. 538–541.
2. Влияние хронического введения Семакса на исследовательскую активность и эмоциональное состояние белых крыс / Д. А. Виленский [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 6. С. 661–669.
3. Воронина Т. А. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств Мексидола и Семакса / Т. А. Воронина, В. В. Яснецов // Эксперим. и клин. фармакология. 2010. № 4. С. 2–7.
4. Временная динамика экспрессии генов нейротрофического фактора мозга и фактора роста нервов в гиппокампе и лобной коре крыс под действием Семакса / Т. Ю. Агапова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2008. № 3. С. 28–32.
5. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. М.: Медицина, 2001. 327 с.
6. Гусев Е. И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Е. И. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 6. С. 34–39.
7. Гусев Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (Прил.). 2003. Т. 103. № 8. С. 4–9.
8. Дубынина Е. В. Регуляция экспрессии нейротрофических факторов в гиппокампе крыс α -меланокортином и его аналогами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2009. 29 с.
9. Захаров В. В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. 2009. № 2. С. 140–145.
10. Иванова Н. Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 2. С. 2–8.
11. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ 4-10 гептапептида Семакс / Н. Г. Левицкая [и др.] // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 1. С. 111–118.
12. Мельникова Е. В. Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. 44 с.
13. Механизмы избирательного действия Семакса при когнитивном дефиците у мышей / Р. М. Салимов [и др.] // Психиатрия. 2010. № 3. С. 23–28.
14. Нейропротективное и антиамнестическое действие Семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга / Г. А. Романова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 12. С. 618–622.
15. Ноотропные и анальгетические эффекты Семакса при различных способах введения / Д. М. Манченко [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 10. С. 1014–1023.
16. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4–10 — Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) / И. П. Ашмарин [и др.] // Журн. высш. нервной деятельности им. И. П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 419–425.
17. Одаева А. В. Влияние регуляторного пептида Семакса на H2O2-индуцированное повреждение клеточных мембран животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Астрахань, 2009. 25 с.
18. Потапова А. А. Комплексное лечение ишемических инсультов с применением нейропептидных препаратов // Кремлевская медицина. Клин. вестн. 2003. № 2. С. 12–15.
19. Применение пептидного нейропротектора и ноотропа «Семакс 1%» в первые часы и дни острого церебрального инсульта. Метод. рекомендации / Под ред. В. И. Скворцовой. М., 2011. 42 с.
20. Применение препарата Семакс 0,1% в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / Т. Я. Заец [и др.] // Кремлевская медицина. Клин. вестн. 2001. № 2. С. 40–43.
21. Скворцова В. И. Нейропептид Семакс — лекарство XXI века / В. И. Скворцова, Е. Ю. Журавлева, Л. А. Андреева // Фарматека. 1998. № 4. С. 39.
22. Цукурова Л. А. Исследование эффективности и безопасности нейропротектора «Семакс 1%» у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести / Л. А. Цукурова, К. М. Бароян, А. Н. Торгашова // Прак. медицина. 2013. Т. 66. № 1. С. 242–244.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. N 7329. P. 71–86.
24. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration [et al.] // Lancet. 2009. Vol. 373. N 9678. P. 1849–1860.
25. Davis S. M. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack / Davis S. M., Donnan G. A. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. N 20. P. 1914–1922.
26. Hjalmarsson C. The effect of statins on acute and long-term outcome after ischemic stroke in the elderly / C. Hjalmarsson, L. Bokemark, K. Manhem // Am. J. Geriatr. Pharmacother. 2012. Vol. 10. N 5. P. 313–322.
27. Meta-analysis of observational studies to evaluate immediate outcomes after endarterectomy or stenting for carotid artery stenosis / A. Messori [et al.] // Ann. Vasc. Surg. 2012. Vol. 26. N 8. P. 1166–1172.
28. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point / R. Moretti [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. 2008. Vol. 4. N 2. P. 395–402. ■

ДИСЛЕКСИЯ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Н.Н. Заваденко, М.В. Румянцева

DYSLEXIA: UNDERLYING MECHANISMS AND TREATMENT PRINCIPLES

N.N. Zavadenko, M.V. Roumyantseva

Кафедра неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Дислексия — распространенная (5–10% детей школьного возраста) специфическая форма трудностей обучения, для которой характерны сложности с точным и быстрым распознаванием слов при чтении, а также письмом под диктовку/орфографией и декодированием. Это приводит к трудностям понимания прочитанного и недостатку объема изучаемых материалов, а в дальнейшем — к ограничению словарного запаса и имеющегося объема знаний. Прогноз определяется ранним выявлением и вмешательством, интенсивным комплексным лечением.

Терапия пирацетамом — эффективный метод лечения дислексии и может применяться в качестве значимого компонента комплексного лечения. Ранее проведенные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали улучшение скорости и точности чтения, а также показателей слухо-речевой памяти и качества письма у детей с дислексией. Если терапия продолжалась на протяжении всего учебного года, то достигалось улучшение понимания прочитанного.

В нашем открытом контролируемом исследовании подтверждено положительное действие пирацетама (ноотропил®), назначавшегося в дозе 100 мг/кг в течение двух месяцев, на навыки чтения и письма у 56% детей с дислексией, у которых отмечалось увеличение скорости и точности чтения, достоверное снижение специфических ошибок (фонематического и зрительного восприятия) при письме под диктовку. Этим результатам соответствовали данные нейропсихологического тестирования, указывавшие на улучшение способности быстрого поиска и извлечения слов из долговременной памяти (навыка автоматизации), фонологических навыков и поддерживаемого внимания у детей с дислексией, получивших курс пирацетама, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Ключевые слова: дислексия, механизмы развития, комплексное лечение, пирацетам (ноотропил®).

Dyslexia is a widespread (5–10% of schoolchildren) specific learning disability characterized by difficulties with accurate and fluent word recognition and by poor spelling and decoding abilities. This leads to problems with reading comprehension and reduced reading experience that can impede growth of vocabulary and background knowledge. The prognosis depends on early detection and intervention and an intensive and comprehensive treatment plan.

Piracetam therapy is a good option for the treatment of dyslexia and can be used as an efficient integral part of a multimodal treatment. In previous double-blind placebo-controlled studies, piracetam improved the speed and accuracy of reading in dyslexic children; enhancement of verbal short-term memory and writing accuracy were also reported. When children were treated for a full school year, comprehension was also improved.

Our open controlled study has confirmed favourable effects of piracetam (nootropil®), given in the dose of 100 mg/kg daily for 2 months, on reading and writing skills in 56 % of children with dyslexia, who demonstrated improvement of fluency and accuracy of reading along with a significant decrease of specific errors (dysphonemic and visuospatial) in dictation. These data corresponded to the neuropsychological testing results demonstrated the improvement of automatic lexical retrieval, phonological skills and sustained attention in dyslexic children treated with piracetam in contrast to the control group.

Key words: dyslexia, underlying mechanisms, multimodal treatment, piracetam (nootropil®).

Дислексия (от греческих «dys» — «сложность с» и «lexis» — «слова», «словарь») — частичная неспособность к освоению навыка чтения, связанная с нарушениями функций или недоразвитием определенных участков коры головного мозга. Согласно современным представлениям, дислексия рассматривается как нейробиологическое расстройство, значительную роль в развитии которого играют генетические механизмы. В большинстве случаев дислексия сочетается с дисграфией — сложностями в овладении письмом, хотя в некоторых случаях они встречаются и по отдельности.

Чтение представляет собой сложный психофизиологический процесс, в котором принимают участие зрительный, речедвигательный, речеслуховой анализаторы. Дислексия обусловлена несформированностью высших психических функций, обеспечивающих процесс чтения. А.Р. Лурия [4] отмечал, что чтение является процессом перешифровки одних символов — зрительных (графических), к которому относится различение и узнавание букв, в другую систему символов — устную речевую (артикуляционную), что связано с процессом воспроизведения звукопроизносительного образа слова, его прочитыванием. На основе этих сложных перешифровок происходит процесс декодирования, а затем — понимание прочитанного. Процесс чтения у взрослого человека — это сформировавшееся действие, навык. Формирование навыка чтения осуществляется в процессе длительного и целенаправленного обучения, который проходит у ребенка в несколько этапов: 1 — овладение звуко-буквенными обозначениями; 2 — послоговое чтение; 3 — становление синтетических приемов чтения; 4 — синтетическое чтение [1].

Дислексия — одна из форм отклонений речевого развития, которая начинает проявляться в младшем школьном возрасте, в период интенсивного усвоения навыков письменной речи. Ее распространенность достаточно высока и составляет у школьников не менее 5–10% [3, 6, 22–24]. Дети с дислексией испытывают трудности при декодировании (расшифровке, опознавании) написанных слов и поиске их разговорных аналогов, в результате чего они читают очень медленно, с ошибками, искажениями и угадыванием, не понимая смысла прочитанного. Тем самым дети с дислексией не достигают такого уровня развития навыков чтения и часто также письма, который соответствовал бы их интеллектуальным возможностям.

В Международной классификации болезней МКБ-10 [5] дислексия представлена в разделе «Расстройства психологического развития» и категории «Специфические расстройства школьных навыков» под рубрикой F81.0 — «Специфическое расстрой-

ство чтения». Дислексию принято определять, как несоответствие между фактическим и ожидаемым уровнем развития навыков чтения/правописания с учетом хронологического возраста и общего показателя интеллекта (IQ). Согласно диагностическим критериям МКБ-10, низкие показатели чтения и письма при дислексии не должны быть связаны с отсутствием нормальных условий для обучения, расстройствами зрения и слуха, перенесенной черепно-мозговой травмой и другими неврологическими и психическими заболеваниями.

По определению Международной ассоциации по изучению дислексии [25], дислексия — специфическая форма трудностей обучения, имеющая нейробиологическую основу. Для нее характерны трудности, связанные с точностью и скоростью распознавания слов при чтении, а также с письмом под диктовку/орфографией и декодированием. Причиной этих трудностей обычно служит дефицит фонологического компонента речи, наличие которого не соответствует уровню развития когнитивных способностей и достаточному школьному обучению. Вторичными проявлениями являются трудности понимания прочитанного и недостаток объема прочитываемых материалов, что обычно приводит к ограничению словарного запаса и имеющегося объема знаний.

По сравнению с нормально читающими, у людей с дислексией обработка информации во время чтения происходит в иных областях головного мозга, то есть при выполнении данного и ряда других заданий их мозг реагирует иначе, вырабатывая альтернативные приспособительные механизмы. Но в связи с тем, что скорость обработки этой информации остается медленной, а письменная речь лежит в основе систем образования во всем мире, расстройства учебных навыков в виде дислексии и дисграфии могут иметь долговременные и даже пожизненные последствия.

Как показывают исследования, дислексия сопровождается фонологическим дефицитом — то есть, нарушениями ряда аспектов процессов восприятия и обработки звуков речи, недостаточной точностью обработки фонологической информации [15, 21]. В качестве подтверждений фонологического дефицита при дислексии рассматриваются [12]: *слабая фонематическая осведомленность* — способность осознанно обращать внимание на звуки речи, анализировать звуки речи и мысленно манипулировать с ними; *снижение вербальной оперативной памяти* — способности активно удерживать фонологические образы в течение определенного времени; *замедление лексического поиска* — способности извлекать из памяти фонологические формы слов для речевой артикуляции. Таким образом, по современным представлениям, основная когнитивная причина дислек-

сии состоит в неспособности к точной обработке фонологической информации. Однако, продолжаются дискуссии по поводу того, имеет ли значение только одна фонологическая недостаточность, или расстройству чтения также способствуют другие когнитивные нарушения.

Другой подход, гипотеза двойного дефицита, сосредоточен на соотношении двух основных сфер — фонематической осведомленности и быстрого поиска и извлечения слов из долговременной памяти (навыка автоматизации), который оценивают с помощью заданий на быстрое автоматизированное называние слов (Rapid Automatized Naming — RAN) [15, 19]. Тест RAN представляет собой группу заданий, в которых оценивается способность быстрого поиска и извлечения из долговременной памяти названий предметов, цветов, цифр и букв. Для выполнения RAN требуются скорость и переработка как зрительной, так и фонологической информации. Трудности выполнения RAN отражают снижение скорости чтения.

Согласно гипотезе «двойного дефицита» предполагается, что дети, плохо выполняющие RAN и имеющие фонологический дефицит (*тяжелая* или *смешанная дислексия*), обнаруживают значительно более выраженные трудности при обучении чтению, чем дети только с недостаточностью автоматизации (*поверхностная дислексия*), либо только со слабой фонематической осведомленностью (*фонологическая дислексия*) [15, 19, 24].

Роль наследственности в развитии дислексии подтверждается высокой конкордантностью по дислексии у монозиготных близнецов (80–100%) по сравнению с дизиготными (20–55%) [6]. При этом для разных компонентов навыков письменной речи оценки наследуемости варьируют в диапазоне 10–79%. Самые высокие показатели наследуемости установлены для правописания и способности различать фонемы. R.K. Olson и соавторы [18] в результате изучения близнецов установили высокие показатели наследуемости для таких способностей, как фонематическая осведомленность, фонологическое декодирование и распознавание слов. Е.Л. Григоренко [6, 15] получены следующие показатели наследуемости: фонематическая осведомленность — 0,55; быстрое автоматизированное называние — 0,44; фонологическое декодирование — 0,40.

Следует подчеркнуть, что дети не «перерастают» дислексию. По данным лонгитюдного исследования дислексии в американском штате Коннектикут [22], более чем у 70 % школьников, которым в 3-м классе был подтвержден диагноз дислексии, проявления этого расстройства сохранялись и во взрослом возрасте. Таким образом, без своевремен-

ного и адекватного лечения течение дислексии может приобрести длительный, хронический характер.

Принципы лечения дислексии

Выраженность проявлений дислексии можно уменьшить, несмотря на продолжительный характер ее течения. Прогноз определяется ранним выявлением и вмешательством, интенсивным комплексным лечением. Показано, что дети с дислексией нуждаются в интенсивной систематической помощи специалистов на протяжении длительного периода времени.

Немедикаментозное лечение направлено на тренировку когнитивных функций, нарушения которых лежат в основе дислексии, и формирование компенсаторных механизмов на основе хорошо развитых навыков и функций. Несмотря на то, что у многих пациентов с дислексией имеется недостаточность фонологического декодирования, некоторые из них способны освоить эти навыки, пусть и сравнительно медленно, в процессе упорного и систематического обучения. Сбалансированная программа реабилитации предполагает индивидуальное обучение, в том числе систематические занятия по развитию навыков фонематической осведомленности, усвоения соотношений между фонемами и графемами, автоматизации и беглости чтения, стратегий понимания прочитанного, а также навыков письма [22–24].

Лечебные мероприятия должны начинаться сразу после подтверждения диагноза, носить комплексный характер и не ограничиваться нацеленностью исключительно на преодоление нарушений письменной речи. Большое значение имеет информирование членов семьи ребенка и его учителей о проявлениях и механизмах дислексии, обеспечение мер психологической поддержки и учебной помощи детям с дислексией (дополнительное время для выполнения заданий, особенно контрольных, работа с компьютерами, обучение через прослушивание текстов, записанных на аудионосители и др.).

Важная роль отводится фармакологическому лечению. Применение препаратов ноотропного ряда в лечении дислексии у детей имеет патогенетическую направленность, способствует наиболее полному преодолению нарушений высших психических функций, лежащих в основе этого состояния.

В 1963 году бельгийскими фармакологами С.Giurgea и V.Skondia был синтезирован первый препарат этой группы — пирацетам (ноотропил®). Подобно психостимуляторам, он повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих им побочных эффектов. В 1972 году С.Giurgea [13]

был предложен термин *ноотропы* (от греческих слов «ноос» — «мышление, разум» и «тропос» — «стремление») для обозначения класса препаратов, улучшающих высшие психические функции головного мозга и не имеющих побочных эффектов, присущих психостимуляторам. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ноотропные препараты — это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к неблагоприятным воздействиям. По химической структуре ноотропы представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств.

Пирацетам (ноотропил®) — 2-окси-пирролидин-1-ацетамид — представляет собой циклическое производное гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что пирацетам оказывает на ЦНС многонаправленное действие: модулирует нейрональную активность, стимулируя холинергическую, норадренергическую, дофаминергическую и серотонинергическую синаптическую передачу; влияет на метаболизм глюкозы, усиливает окисление глюкозы и снижает образование лактата, по-видимому, за счет стимуляции пентозо-фосфатного шунта; увеличивает уровень АТФ в мозге; повышает синтез липидов нейрональных мембран, оказывает мембраностабилизирующий эффект, изменяет частоту и характер спонтанной активности нейронов гиппокампа и соматосенсорной коры мозга, повышает способность нейронов гиппокампа к поддержанию длительной посттетанической потенциации; активирует синтез ДНК мозга и повышает скорость оборота информационных макромолекул; действует как эффективный антагонист блокаторов кальциевых каналов, которым принадлежит ключевая роль в реализации различных форм эндонейрональной и синаптической пластичности [2, 8, 14]. По-видимому, наиболее важными первичными фармакологическими эффектами пирацетама в отношении когнитивных расстройств являются восстановление функциональной пластичности мембран, воздействие на энергетический гомеостаз и улучшение функции митохондрий [17]. В ряде исследований было обнаружено, что пирацетам улучшает процесс межполушарного взаимодействия, оказывает избирательное действие на процессы обработки информации в левом полушарии, повышает продуктивность усвоения вербального материала [14].

Отечественными специалистами, в частности детскими неврологами, пирацетам обычно назначается в дозах, не превышающих 40 мг/кг в день. Вместе с тем, в опубликованных зарубежных исследованиях приводятся данные о целесообразности применения более высоких доз этого препарата. В частности, в ряде двойных слепых плацебо-контро-

лированных исследований [11, 16, 26–28] подтверждена эффективность лечения дислексии у детей высокими дозами пирацетама (табл. 1).

Таблица 1. Применение пирацетама (ноотропила®) при лечении дислексии у детей: результаты двойных слепых исследований

Авторы	Группы детей с дислексией	Суточная доза пирацетама	Сроки лечения	Результаты (по сравнению с группой плацебо)
C.R. Wilsher et al [27]	46 мальчиков	3,3 г	12 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок
M. Di Ianni et al [11]	257 мальчиков	3,3 г	12 недель	Увеличение скорости чтения, улучшение слухо-речевой памяти. Не изменилось число ошибок и понимание прочитанного
G. Levi [16]	127 мальчиков	3,2 г	20 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок, улучшение понимания прочитанного и показателей письма
C.R. Wilsher et al [28]	225 мальчиков и девочек	3,3 г	36 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок, улучшение понимания прочитанного
A. Van Hout [26]	36 мальчиков	1,5 г (детям до 10 лет); 3,3 г (старше 10 лет)	12 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок, улучшение слухо-речевой памяти

Как показывают результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (табл. 1), терапия пирацетамом на протяжении 8–12 недель приводила к улучшению скорости и точности чтения, а также показателей слухо-речевой памяти у детей с дислексией. Что касается понимания смысла прочитанного, то положительное действие на него пирацетама проявлялось после более продолжительной терапии — 20–36 недель. Кроме того, лечение пирацетамом приводило к увеличению скорости письма, снижению количества ошибок в письменных работах и в целом — к улучшению способности к обучению и оценок по успеваемости в школе.

Следует отметить, что побочные эффекты во время лечения пирацетамом отмечались крайне редко. Полученные данные были достоверны и воспроизведены в исследованиях разных авторов, изучавших детей с дислексией из различных лингвистических групп. По результатам этих двойных слепых исследований был сделан вывод о том, что при дислексии наиболее оптимальной является продолжительность лечения пирацетамом на протяжении всего учебного года (9 месяцев).

Целью нашего исследования была оценка эффектов пирацетама (ноотропила®), применяемого в

стандартизированной дозе 100 мг/кг в сутки в течение 2 месяцев, при лечении дислексии у детей школьного возраста.

Материал и методы

Дети с дислексией в возрасте 7–12 лет (n=40) в ходе открытого исследования были рандомизированы на две группы. Пациенты из первой группы (18 детей — 15 мальчиков, 3 девочки) получали пирарцетам в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 2 месяцев (общая суточная доза составляла 2400–3200 мг). Пирарцетам назначался ежедневно в первой половине дня, в два приема (утром, днем), в виде таблеток по 800 мг или 1200 мг, при этом в течение 7 дней терапии проводилось постепенное увеличение дозы препарата. Вторая группа (22 ребенка — 18 мальчиков, 4 девочки) в течение 2 месяцев не получала специального лечения и обследовалась как контрольная.

Процедура оценки включала: анкетирование родителей о симптомах у детей [7], исследование координаторной сферы и мелкой моторики [9], показатели навыков чтения [3] и письма под диктовку, оценку навыка автоматизации с помощью теста RAN на быстрое называние цветов, цифр, предметов и букв [10] и фонологических навыков [15] (чтение отдельных обычных слов и псевдослов, удаление фонемы из слова для создания нового слова, повторение псевдослов — фонологическая память), графомоторный тест [20] и корректурную пробу (тест Bourdon-Vos) на поддерживаемое внимание.

Результаты и обсуждение

Лечение пирарцетамом хорошо переносилось, и за время его проведения у обследованных пациентов не было зарегистрировано побочных эффектов. По данным анкетирования родителей в группе детей с дислексией, получавших пирарцетам, отмечалось достоверное снижение выраженности проявлений тревожности и замкнутости (рис. 1), а также тенденция к уменьшению психосоматических нарушений, проблем социализации, нарушений внимания, делинквентности. В контрольной группе существенных изменений данных показателей не наблюдалось.

Основное внимание при обследовании детей с дислексией уделялось оценке навыка чтения на фоне проводимой терапии. Положительное действие пирарцетама проявлялось в виде увеличения скорости и уменьшения количества ошибок при чтении. Ошибки чтения классифицировались по следующим группам: замены звук-буква (фонематические,

оптические, недифференцированные); искажение звуко-слоговой структуры слова (пропуски согласных, пропуски гласных, перестановки букв, перестановки слогов, персеверации); аграмматические нарушения. На фоне терапии пирарцетамом наблюдалась тенденция к снижению количества ошибок по типу замены звук-буква (при этом отмечено достоверное снижение оптических ошибок), уменьшение количества ошибок в виде пропусков гласных и перестановки букв и/или слогов, а также снижение количества аграмматических ошибок.

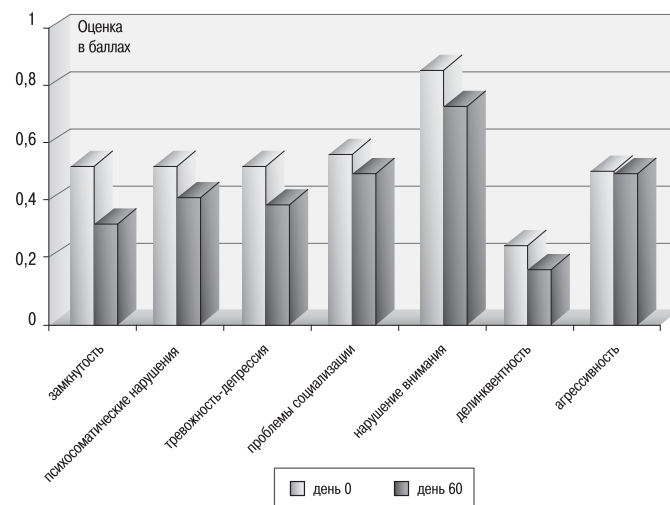


Рис. 1. Влияние пирарцетама на показатели поведения детей с дислексией (по опроснику Т.М. Achenbach для родителей).

Навыки письма оценивались по результатам диктантов. При этом учитывалось число допущенных ошибок, проводился анализ ошибок по трем основным типам: ошибки фонематического восприятия; ошибки зрительного восприятия (оптические); грамматические (орфографические) ошибки. У детей с дислексией на фоне лечения пирарцетамом отмечалось достоверное уменьшение количества ошибок фонематического восприятия, оптических ошибок и общей суммы ошибок при письме под диктовку. Кроме того, прослеживалась тенденция к снижению числа грамматических ошибок.

В контрольной группе улучшения навыков чтения и письма не отмечалось, а сумма ошибок при письме под диктовку имела тенденцию к возрастанию.

По данным индивидуальной оценки результатов обследования каждого пациента до и после лечения (табл. 2) улучшение состояния навыков чтения и письма после курса пирарцетама было достигнуто у 56% детей с дислексией. Одновременно у 72% улучшились показатели координации движений, у 67% — мелкой моторики, у 50% — графомоторных навыков.

Нейропсихологическое обследование продемонстрировало улучшение у детей с дислексией фонологических навыков, навыка автоматизации и под-

держиваемого внимания на фоне лечения пирарцетамом (табл. 3).

На фоне лечения пирарцетамом улучшение навыка автоматизации (в тесте RAN на быстрое называние цветов, цифр, предметов и букв) отмечено у 50% детей, при этом достоверное улучшение времени и качества выполнения было установлено в двух из четырех заданий (быстрое называние цветов и букв) данного теста.

Таблица 2. Положительная динамика исследованных показателей (% случаев) в двух группах детей с дислексией по данным индивидуальной оценки

Исследованные показатели	Лечение пирарцетамом	Контрольная группа
Навыки чтения (коэффициент техники чтения, скорость чтения и количество ошибок) и навыки письма под диктовку	56%	10%
Координация движений (ходьба и равновесие)	72%	32%
Мелкая моторика (чередующиеся движения кистей и стоп)	67%	23%
Выполнение графомоторного теста	50%	15%

При оценке результатов, полученных при выполнении теста чтения единичных слов (который направлен на выявление нарушения процессов декодирования), на фоне лечения пирарцетамом у детей с дислексией положительная динамика отмечена в 67% случаев, что проявлялось в достоверном уменьшении ошибок при чтении как несуществующих, так и обычных слов. Об улучшении фонематической осведомленности у 47% детей с дислексией свидетельствовала динамика результатов задания на удаление фонемы из слова. При оценке в динамике кратковременной вербальной (фонематической) памяти (тест на повторение псевдослов) улучшение ее состояния наблюдалось у 78% детей, получавших пирарцетам. Наряду с заметным возрастанием скорости выполнения этого задания достоверно уменьшалось число допущенных ошибок.

Пирарцетам (ноотропил®) оказывал положительное влияние на уровень поддерживаемого внимания, что проявлялось в достоверном уменьшении числа ошибок (пропусков) и времени, затраченному на выполнение корректурной пробы.

В контрольной группе детей с дислексией при нейропсихологическом тестировании регистрировалось достоверное улучшение лишь одного параметра — времени выполнения корректурной пробы.

Таким образом, проведение продолжительных (в течение двух и более месяцев) курсов лечения пирарцетамом (ноотропил®) с применением дозировок, индивидуально рассчитанных по массе тела, является оправданным и эффективным подходом к лечению дислексии у детей. Результаты проведенного исследования подтверждают положительное действие пирарцетама на показатели чтения

и письма в виде возрастания беглости и точности чтения, уменьшения специфических ошибок при письме под диктовку. В нашем исследовании впервые показано улучшение на фоне терапии пирарцетамом как способности быстрого поиска и извлечения слов из долговременной памяти (навыка автоматизации), так и фонологических навыков, нарушения которых играют значительную роль в манифестации симптомов дислексии. Большое значение для оказания комплексного воздействия при дислексии имеет благотворное влияние пирарцетама на показатели координаторной сферы, графомоторные навыки и поддерживаемое внимание.

Таблица 3. Влияние пирарцетама (ноотропила®) на показатели навыка автоматизации (тест RAN), фонологические навыки и поддерживаемое внимание у детей с дислексией

Исследованные показатели	Лечение пирарцетамом		Контрольная группа	
RAN (быстрое автоматизированное называние)				
Цвета:	День 0	День 60	День 0	День 60
- время, сек	59,8±4,4	48,9±2,2 ***	67,1±6,6	67,3±7,3
- ошибки	2,0±0,6	1,0±0,4	1,9±0,5	2,0±0,6
Цифры:				
- время, сек	37,7±2,1	36,0±2,1	43,5±3,8	45,5±4,4
- ошибки	0,5±0,3	0,8±0,3	1,0±0,4	1,5±0,5
Предметы:				
- время, сек	83,5±9,9	80,9±6,7	93,7±14,3	103,2±14,5
- ошибки	1,6±0,5	0,8±0,3	3,4±1,0	2,2±1,0
Буквы:				
- время, сек	35,6±1,7	33,3±1,5*	43,6±4,4	46,1±6,2
- ошибки	0,9±0,3	0,1±0,1*	1,6±0,8	0,7±0,2
Чтение единичных слов				
- время, сек	142,5±14,0	135,7±10,5	234,1±35,4	245,8±40,6
- ошибки (всего), в том числе при чтении:	9,0±1,5	5,7±1,1**	11,5±1,3	12,3±2,6
- псевдослов	6,1±1,0	4,0±0,8*	8,0±0,9	7,7±1,9
- обычных слов	2,9±0,5	1,7±0,6*	3,5±0,8	4,7±1,0
Удаление фонемы из слова				
- время, сек	559,0±68,9	482,2±42,0*	477,5±40,5	470,9±53,6
- ошибки	15,8±1,4	11,2±2,3	20,1±5,2	21,4±6,0
Повторение псевдослов				
- время, сек	87,8±3,4	81,7±3,0*	110,3±10,1	104,2±8,8
- ошибки	9,5±1,2	4,8±0,9***	6,7±1,2	7,4±1,5
Поддерживаемое внимание (корректурная проба)				
- время, сек	693,1±65,8	566,9±29,6***	734,7±39,7	608,5±30,2**
- ошибки	15,7±3,9	8,0±1,9	16,4±3,2	11,4±2,8

* достоверность изменений: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Библиография

1. Егоров Т.Г. Психология овладения навыком чтения. — Москва, 1953.
2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. — Волгоград, 1990
3. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. — Санкт-Петербург: «Речь», 2003.
4. Лурия А.Р. Письмо и речь: Нейролингвистические исследования. — Москва: «Академия», 2002.
5. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. — Санкт-Петербург, 1994.
6. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. — Москва: «Аспект пресс», 1999.
7. Achenbach T.M. Manual for the Child Behavior Checklist. Burlington, University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
8. Conners C. Nootropics and Food. In: Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescent. — New York, 1993. — P. 373–389.
9. Denckla M.B. Revised neurological examination for subtle signs // Psychopharm. Bul. — 1985. — V. 21. — P. 773–789.
10. Denckla M.B., Cutting L.E. History and significance of rapid automatized naming // Annals of Dyslexia. — 1999. — V. 49. — P. 29–42.
11. Di Ianni M., Wilsher C.R., Blank M.S., Conners C.K. et al. The effects of piracetam in children with dyslexia // J. Clin. Psychopharmacol. — 1985. — V.5. — P. 272–278.
12. Galaburda A.M., LoTurco J., Ramus F., Fitch R.H., Rosen G.D. From genes to behavior in developmental dyslexia // Nature Neuroscience. — 2006. — V.9. — P. 1213–1217.
13. Giurgea C. Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie / In: Actualités Pharmacologiques (Paris). — 1972. — P. 115–176.
14. Giurgea C. Piracetam: nootropic pharmacology of neurointegrative activity // Current Developments in Psychopharmacology. — 1976. — V. 3. — P. 222–273.
15. Grigorenko E.L. Developmental Dyslexia: an update on genes, brains and environments // J. Child Psychol. Psychiatr. — 2001. — V. 42. — P. 91–125.
16. Levi G. A study of piracetam in the pharmacological treatment of learning disabilities / In: Child Health and Development, Developmental Dyslexia and Learning Disorders, Bakker D. (ed.) Karger, Basel. — 1987. — V.5. — P. 129–139.
17. Leuner K. Pharmacological activities of piracetam and their extrapolated clinical potential / In: Potential treatments of the many facets of cognitive disorders. Athens. — 2007. — P. 32–35.
18. Olson R.K., Wise B., Conners F., Rack J., Fulker D. Specific deficits in component reading and language skills: Genetic and environmental influences // Journal of Learning Disabilities. — 1989. — V. 22. — P. 339–348.
19. Olson R.K., Forsberg H., Gayan J., DeFries J.C. A behavioral-genetic analysis of reading disabilities and component processes / In: R.M. Klein, P.A. McMullen (Eds.), Converging methods for understanding reading and dyslexia. — Cambridge Mass., MIT Press. — 1999. — P. 133–153.
20. Pascual-Pascual S.I. Evaluation of maturity in drawing in childhood. I. Evaluation and validation of a graphomotor test in a population of normal children // Rev Neurol. — 2001. — V. 33. — P. 812–25.
21. Ramus F, Rosen S, Dakin SC, Day BL, Castellote JM, White S, et al. Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults // Brain. — 2003. — V. 126. — P. 841–65.
22. Shaywitz S.E., Fletcher J.M., Holahan J.M., et al. Persistence of dyslexia: The Connecticut Longitudinal Study at adolescence // Pediatrics. — 1999. — V. 104. — P. 1351–1359.
23. Shaywitz B.A., Shaywitz S.E., Pugh K.R. et al. The neurobiology of dyslexia // Clinical neuroscience research. — 2001. — V. 1. — P. 291–299.
24. Snowling M.J. Dyslexia 2nd edn. Oxford, Blackwell. — 2000.
25. The International Dyslexia Association. Definition of Dyslexia, 2002
26. Van Hout A., Giurgea D. The effects of piracetam in dyslexia // Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (ANAE). — 1990. — V. 3. — P. 145–152.
27. Wilsher C., Atkins G., Mansfield P. Effect of piracetam on dyslexics' reading ability // Journal of Learning Disabilities. — 1985. — V. 18. — P. 19–25.
28. Wilsher C.R., Bennett D., Chase C.H. et al Piracetam and dyslexia: effects on reading tests // J. Clin. Psychopharmacol. — 1987. — V. 7. — P. 230–237.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена обсуждению возможностей применения комплексного препарата Фезам, содержащего 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, в неврологической практике. Преимущество комбинации ноотропного и вазоактивного веществ объясняется сбалансированным разносторонним влиянием на разные звенья патогенеза заболеваний. Пирацетам оказывает влияние на текучесть мембран клеток, нейротрансмиссию, обладает нейропротекторным эффектом, влияет на нейропластичность, энергетический обмен в клетке и сосудистые механизмы (эритроциты, сосудистую стенку и коагуляцию). Второй компонент препарата циннаризин имеет вазодилатирующие свойства, подавляет активность лабиринта и улучшает реологические свойства крови. При обсуждении лекарственного паркинсонизма описываются противоположные эффекты компонентов препарата на дофаминергическую систему. Препарат Фезам показал свою эффективность в профилактическом лечении мигрени (снижение частоты и интенсивности приступов). У пациентов с хронической ишемией головного мозга Фезам улучшал неврологический статус, когнитивные функции, показатели кровотока и качество жизни. Приводятся данные о положительных эффектах Фезама в восстановительном периоде ишемического инсульта с речевыми и умеренными когнитивными расстройствами. Особенности режима дозирования является возможность использования как низко-, так и высокодозной терапии. Препарат показал хорошую переносимость и экономические преимущества по сравнению с применением активных веществ по отдельности.

Ключевые слова: *пирацетам, циннаризин, ноотропная терапия, лекарственный паркинсонизм, мигрень, хроническая ишемия головного мозга, астенический синдром, Фезам.*

N.V. TITOVA, PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

POSSIBILITIES TO USE A FIXED COMBINATION OF PIRACETAM AND CINNARIZINE IN NEUROLOGICAL PRACTICE

The article discusses the possibility of using the complex drug Phezam, containing 400 mg of Piracetam and 25 mg of Cinnarizine in neurological practice. The advantage of a combination of nootropic and vasoactive substances is due to a balanced and diversified influence on the different links of pathogenesis diseases. Piracetam targets the turnover of cell membranes, neurotransmission, has a neuroprotective effect, influences the neuroplasticity, the energy exchange in the cage and the vascular mechanisms (blood cells, cardiovascular wall and coagulation). The second component of the drug Cinnarizine has vasodilating properties, suppresses the activity of the labyrinth and improves flow blood properties. When discussing the drug-induced parkinsonism, the opposite effects of the drug components on the dopaminergic system are described. The Phezam has shown its efficacy in the preventive treatment of migraines (reducing of frequency and intensity of seizures). In patients with chronic brain ischemia Phezam improved a neurological status, cognitive functions, blood flow indicators, and quality of life. The positive effects of Phezam during the recovery period of ischaemic stroke with speech and moderate cognitive disorders are reported. The characteristics of the metering regime are the possibility to use low-and high-dosage therapy. The drug showed good tolerability and economic advantages over the use of active substances separately.

Keywords: *Piracetam, Cinnarizine, nootropic therapy, drug-induced parkinsonism, migraine, chronic brain ischemia, asthenic syndrome, Phezam.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в неврологии, как и во многих других областях медицины, все большую популярность завоевывают комбинированные препараты, содержащие два активных компонента. В первую очередь это связано с открытием новых механизмов, лежащих в основе неврологических расстройств. Вовлечение нескольких звеньев в патогенез большинства заболеваний нервной системы на практике выражается в необходимости использования препаратов с разными точками приложения, с разными механизмами действия. Как следствие одновременного

назначения нескольких препаратов, невролог нередко сталкивается с проблемой низкой приверженности к лечению. Достижением современной фармакотерапии является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с комбинированным составом, т. е. оптимизация лечебного процесса. Такие лекарственные формы включают в себя активные компоненты со сбалансированным разносторонним влиянием на патологические процессы заболевания, с одной стороны, и в адекватных дозах, не приводящих к усилению побочных эффектов или развитию непредсказуемых фармакологических взаимодействий, с другой стороны. Примером такого сочета-

ния является препарат Фезам (TEVA, Израиль), содержащий ноотропный компонент (пирацетам 400 мг) и вазотропный компонент (циннаризин 25 мг).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

В современной нейрофармакологии ноотропные средства являются наиболее бурно развивающейся группой. Ее ярким представителем, «золотым стандартом», эталоном и родоначальником является пирацетам, обладающий очень широким фармакологическим спектром активности. К эффектам препарата относят следующие:

1. Восстановление текучести клеточной мембраны нейронов

Текучесть (или подвижность) – важное свойство липидно-белковой оболочки клетки, обеспечивающее процессы трансмембранного транспорта и работу рецепторов. Взаимодействие пирацетама с мембраной клеток было показано в исследовании, в котором пирацетам частично предотвращал вызванные алкоголем изменения в фосфолипидном слое мембраны [1]. Похожий эффект был получен при исследовании токсического воздействия амилоидных пептидов на мембрану клеток. За счет взаимодействия с фосфолипидами мембран пирацетам уменьшал дестабилизацию и дезорганизацию клеточной оболочки, вызванную амилоидными пептидами [2]. Кроме того, пирацетам может восстанавливать текучесть мембраны в ситуации, когда нормальная подвижность мембраны снижается в связи с естественным процессом старения [3, 4].

2. Влияние на нейротрансмиссию

Пирацетам оказывает влияние на несколько нейротрансмиттерных систем: холинергическую [5–8], серотонинергическую [9], норадренергическую [10] и глутаматергическую [11]. Модуляция этих биохимических систем связана с увеличением количества постсинаптических рецепторов и восстановлением функции этих рецепторов. Учитывая данные о влиянии дисфункции системы ацетилхолина и глутамата на когнитивное снижение, эффекты пирацетама на холинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию представляют наибольший интерес. На животных моделях пирацетам влияет на уровень ацетилхолина в гиппокампе [8] и увеличивает количество мускариновых холинергических рецепторов в лобной коре у пожилых крыс на 40% [6]. Под влиянием пирацетама нормализовался холинергический дефицит, связанный со старением [5, 7]. Что касается глутаматергических влияний, то пирацетам способен увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге у стареющих животных и нормализовать связанную со старением повышенную аффинность L-глутамата к NMDA-рецепторам, что является следствием восстановления функции этих рецепторов [11]. Пирацетам также является положительным аллостерическим модулятором ионотропного глутаматного рецептора AMPA [12].

3. Нейропротекторный эффект

В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что у животных с токсическим влиянием алкоголя

назначение пирацетама ассоциировано с уменьшением количества маркера повреждения клеточной мембраны – липофусцина [13]. А начало применения пирацетама у животных через 1 ч после вызванного ишемического повреждения коры (и продолжение в течение 3 недель) ассоциировалось с меньшим размером ишемического очага по сравнению с плацебо [14].

4. Эффект на нейропластичность

Под нейропластичностью понимается способность нервной системы к адаптации посредством модификации имеющихся или построения новых нейронных связей и синапсов. Механизмы нейропластичности напрямую вовлечены в процессы памяти и обучения, а также в патогенез нейродегенеративных заболеваний и ишемических повреждений мозга [15]. На моделях алкогольной интоксикации было показано, что под влиянием пирацетама увеличивается количество синапсов в гиппокампе на 20% [16, 17].

5. Влияние на энергетический обмен в клетке

В исследованиях под влиянием пирацетама в мозге усиливается активность аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую АМФ [18, 19], а также повышается синтез цитохрома b5, который является частью механизма переноса электронов в митохондриях [20].

6. Влияние на сосудистые механизмы

■ *Уменьшение адгезии эритроцитов к эндотелию стенки сосудов [21].*

■ *Влияние на сосудистую стенку.*

Было показано, что пирацетам снижает время, необходимое для восстановления нормального диаметра артерии после индуцированного спазма [22]. Есть также данные о стимуляции синтеза простациклина под воздействием пирацетама [23]. Вероятно, вазотропное влияние пирацетама опосредовано этим механизмом, поскольку простациклин является вазодилатирующим веществом и ингибирует агрегацию тромбоцитов [24–27].

■ *Влияние на коагуляцию крови.*

На здоровых добровольцах пирацетам дозозависимо снижал уровень фибриногена и фактора Виллебранда, участвующих в механизмах гомеостаза [23].

■ *Влияние на микроциркуляцию.*

Усиление микроциркуляции в мозге на фоне пирацетама отмечено как на животных моделях, так и у пациентов с острой церебральной ишемией [28, 29]. Вероятнее всего, улучшение микроциркуляции является результатом влияния на эритроциты, тромбоциты, сосудистую стенку и свертываемость крови.

Наряду с пирацетамом, вторым компонентом препарата Фезам является циннаризин, обладающий следующими свойствами:

■ *Блокада медленных кальциевых каналов и связанные с этим вазодилатирующие свойства (в отношении сосудов головного мозга).*

На животных моделях было показано, что циннаризин улучшал функциональные последствия транзиторной глобальной церебральной ишемии [30]. Важной особенно-

стью является отсутствие выраженного влияния на артериальное давление.

■ Влияние на реологические свойства крови: улучшение эластичности эритроцитов за счет блокады входа кальция через стенку эритроцита (уменьшение вязкости крови) [31].

■ Подавление активности лабиринта за счет антигистаминной активности.

Гистамин – наиболее важный нейромедиатор вестибулярной системы. Гиперактивность гистаминовой трансмиссии (активация рецепторов гистамина в области лабиринта, гипоталамуса, стволово-мозжечковой области) играет ключевую роль в патогенезе вестибулярной дисфункции [32]. Данный эффект циннаризина позволяет успешно использовать его в лечении головокружения и вестибулярных нарушений.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАНИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

1. Добавление циннаризина к пирацетаму усиливает антигипоксические свойства последнего. В эксперименте на моделях гипоксии комбинация обладала выраженным противогипоксическим эффектом. При одновременном применении комбинации пирацетама и циннаризина повышение устойчивости тканей к гипоксии превышало эффект от применения активных веществ по отдельности.
2. Сочетанное применение пирацетама и циннаризина оказывает нормотимический эффект: активизирующий эффект пирацетама нивелирует седативное действие циннаризина. Это обеспечивает хорошую переносимость комбинированного препарата. Однако при одновременном приеме лекарственных средств, угнетающих ЦНС (снотворных, транквилизаторов), трициклических антидепрессантов и алкоголя могут усиливаться седативные эффекты, что требует от невролога рационального подхода к комбинированию препаратов и рекомендаций избегать употребление алкоголя во время лечения.

ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПАРКИНСОНИЗМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИННАРИЗИНА

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм – частая причина развития паркинсонизма у пожилых пациентов. Впервые он был описан как следствие приема типичных нейролептиков. Блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин) также могут приводить к развитию паркинсонизма за счет антагонизма с D2-рецепторами стриатума. Фенотипически лекарственный паркинсонизм на фоне приема циннаризина и флунаризина характеризуется akinetико-ригидной симптоматикой в сочетании в большинстве случаев с тремором [33]. Исследования показали, что в половине случаев отмена блокатора кальциевых каналов может приводить к полному регрессу клинических симптомов [33–38], что связано с временной обратимой блокадой дофаминергической системы.

Ретроспективное исследование показало, что лучший прогноз после отмены блокаторов кальциевых каналов имели пациенты более молодого возраста, с минимальной ригидностью и наличием двустороннего тремора, в отличие от пациентов, имеющих клинический профиль, сходный с болезнью Паркинсона (БП). Сохранение симптоматики после отмены кальциевых блокаторов объясняют возможным необратимым токсическим повреждением системы дофамина [38] или проявлением скрыто текущего нейродегенеративного процесса. Другими словами, речь идет о дебюте БП у пациента, получающего циннаризин на премоторной стадии заболевания. В пользу последней гипотезы свидетельствует факт об улучшении симптомов на фоне антипаркинсонических препаратов, что говорит о пресинаптической дисфункции в стриатуме, характерной для идиопатической БП [33]. Например, было отмечено, что, кроме блокады D2-рецепторов в полосатом теле, на фоне приема циннаризина может снижаться уровень пресинаптического дофамина и нарушаться работа везикулярного транспортера дофамина [39]. Развитию лекарственно-спровоцированной БП наиболее подвержены пациенты с положительным семейным анамнезом по БП или генетической предрасположенностью к БП [40]. Риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема [41]. Поэтому для профилактики развития экстрапирамидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. С точки зрения влияния на дофаминергическую трансмиссию препарат Фезам содержит 2 активных компонента (пирацетам и циннаризин) с разнонаправленным действием. В моделях на животных пирацетам усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность в стриатуме и уменьшал выраженность токсического паркинсонизма [42, 43]. Учитывая противоположное действие пирацетама на дофаминергическую систему, комбинация его с циннаризином может считаться рациональной.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ МИГРЕНИ

В терапии мигрени, помимо купирования приступа, при наличии определенных показаний используется профилактическое лечение. Эти показания определяются несколькими факторами: частотой приступов, тяжестью приступов, степенью влияния головной боли на повседневную активность и другими клиническими особенностями. Согласно рекомендациям консорциума по головной боли США [44, 45] показаниями для профилактической терапии мигрени являются:

1. Повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т. е. два приступа или более в месяц, которые вызывают дезадаптацию длительностью 3 дня и более или совсем редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию).
2. Недостаточная эффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования.

3. Чрезмерное использование средств для лечения приступов мигрени.
4. Особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или приступы мигрени с высоким риском стойкого неврологического дефекта.
5. Очень высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или нарастающая со временем частота приступов с риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования противомигренозных средств.
6. Желание пациента снизить частоту приступов мигрени.

В настоящее время для снижения частоты и тяжести приступов мигрени могут использоваться разные группы препаратов: бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), аспирин (низкие дозы), некоторые группы антидепрессантов (трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы), антиконвульсанты (вальпроаты, топирамат, ламотридин, габапентин). Широко применяются в клинической практике с превентивной целью и блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин). В исследованиях при сравнении циннаризина с бета-блокатором (пропранолол) и антиконвульсантом (вальпроат) циннаризин продемонстрировал сходную профилактическую эффективность и переносимость [46, 47].

Комбинированный препарат Фезам также изучался у пациентов с мигренью в сравнительном исследовании с циннаризином. Фезам назначался в дозе 1 капсула (400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина) 3 раза в сутки, циннаризин – в дозе 25 мг 3 р/сут. Продолжительность приема составила 12 недель. К концу приема отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах. При приеме циннаризина отмечено снижение частоты приступов с $3,40 \pm 0,81$ до $2,44 \pm 1,22$ в месяц ($p = 0,0005$), при приеме Фезама – с $3,78 \pm 1,03$ до $2,17 \pm 0,95$ ($p < 0,0001$). Также в обеих группах значимо снизилась интенсивность приступов мигрени. При этом на фоне приема Фезама отмечалось достоверно меньше случаев рецидивов головной боли после ее полного купирования по сравнению с циннаризином ($p = 0,0153$). У 50% пациентов из группы Фезама и у 48% пациентов из группы циннаризина было зафиксировано уменьшение частоты мигренозных приступов в месяц на 50% и более. Комбинирование циннаризина с ноотропным веществом (пирацетам) в составе Фезама объясняет полученное улучшение памяти и функции внимания у пациентов, получающих комплексный препарат. Также надо отметить хорошую переносимость Фезама и меньшее количество жалоб на сонливость в этой группе. Таким образом, у пациентов с мигренью Фезам продемонстрировал эффективность и безопасность при профилактическом применении [48].

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ХИМ)

Хроническая ишемия головного мозга обусловлена сложным переплетением множества звеньев патогенеза. Поэтому эффективность терапии зависит от адекватного

выбора препаратов, способных влиять на различные компоненты патологического процесса. В комплексной фармакотерапии ХИМ используются препараты как для постоянного приема (гипотензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, препараты, влияющие на такие факторы риска, как атеросклероз, сердечная аритмия, диабет), так и средства для курсового назначения. К последним относят препараты, улучшающие метаболизм мозга, восстанавливающие микроциркуляцию, препараты с ангиопротекторными свойствами, антиоксиданты, которые в амбулаторной практике назначаются чередуемыми курсами на срок 2–3 месяца. Включение комбинированного препарата Фезам с двумя активными компонентами (с нейропротекторным, нейротрофическим и вазотропным эффектами) позволяет в пределах одного курса влиять не только на метаболизм мозга, но и на церебральную перфузию.

Для изучения эффективности Фезама при хроническом нарушении мозгового кровообращения было проведено исследование с назначением препарата в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев в сравнении с монотерапией циннаризином (по 50 мг 3 р/сут), монотерапией пирацетамом (по 800 мг 3 раза в сутки) и терапией нефиксированной комбинацией пирацетама 800 мг и циннаризина 50 мг (3 р/сут). На фоне лечения Фезамом отмечалась положительная динамика как большинства неврологических, так и нейропсихологических показателей, в то время как монотерапия циннаризином или пирацетамом приводила к улучшению значительно меньшего числа параметров. В частности, у 93% пациентов, получающих Фезам, отмечалось уменьшение статической и динамической атаксии (в группе циннаризина – у 56%, в группе пирацетама – у 40%). Субъективные жалобы к концу курса лечения Фезамом также подверглись регрессу: отмечено достоверно снижение среднего рейтингового балла по оценке выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости ($p < 0,05$). Данные гериатрической шкалы Sandoz также продемонстрировали положительные эффекты Фезама: достоверно улучшался балл по таким пунктам, как снижение памяти, депрессия, тревожность, снижение мотиваций, утомляемость, головокружение. Для сравнения: в группе циннаризина было отмечено улучшение только по пункту *головокружение*, в группе пирацетама – по пунктам *снижение памяти, снижение мотиваций, утомляемость и головокружение*. Несмотря на то что в результате исследования не было выявлено достоверного изменения когнитивных функций по шкале MMSE, при проведении теста Шульте достоверная положительная динамика была отмечена на фоне приема Фезама, а также монотерапии пирацетамом и комбинации пирацетама с циннаризином. Это отражает положительный эффект препарата на такие показатели когнитивных процессов, как внимание и его устойчивость, психическая устойчивость, эффективность работы, степень вырабатываемости. Кроме того, в группах Фезама и монотерапии циннаризином наблюдалось значимое улучшение при проведении кистевых кинетических проб. Использование ультразву-

ковой доплерографии для объективизации мозгового кровообращения подтвердило, что на фоне Фезама отмечается достоверное улучшение показателей кровотока в средней мозговой артерии: пульсационного индекса и коэффициента реактивности кровотока. Подобные же изменения были зафиксированы и у пациентов, получающих циннаризин (в монотерапии или в комбинации с пирацетамом). Положительная динамика клинических и инструментальных показателей в конце курса лечения Фезамом сопровождалась улучшением качества жизни по шкале SF-36: достоверно улучшились показатели «ролевое физическое функционирование» и «физическое функционирование», что связано с улучшением физического состояния пациентов при хорошей переносимости [49].

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕЗАМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Основанием для подобного исследования явился факт наличия множественных неспецифических очагов по данным МРТ у пациентов старше 45 лет с установленным диагнозом *рассеянный склероз*. Их количество увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска сосудистых нарушений [50]. Предполагается, что в патогенезе рассеянного склероза сосудистый компонент может влиять на степень диффузной атрофии вещества мозга и прогрессирование функционального дефицита [51].

В конце курса лечения Фезамом по 2 капсулы 3 р/сут в течение 6 недель у пациентов с РС и сосудистыми факторами риска отмечались изменения, сходные по направленности с изменениями в группе сравнения, которую составили пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией. В группе рассеянного склероза отмечалось улучшение субъективного состояния (уменьшение утомляемости, головной боли, головокружения), улучшение микроциркуляции по данным ОФЭКТ (достоверно уменьшался процент снижения уровня перфузии при анализе областей с максимальным снижением перфузии), улучшение показателей церебральной гемодинамики по данным УЗДГ (увеличение систолической и средней скорости кровотока в средней, передней, задней мозговых и в основной артериях) [51]. Дальнейшие исследования по изучению влияния сосудистых нарушений на механизмы нейродегенерации и течение рассеянного склероза могут дать ценную информацию, что позволит планировать терапию с включением в схему заболевания сосудисто-метаболических препаратов.

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ФЕЗАМА НА УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХИМ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Влияние разных режимов дозирования Фезама (1 капсула 3 р/сут или 2 капсулы 3 р/сут) изучалось в рамках наблюдательной программы в условиях реальной клини-

ческой практики у пациентов с ХИМ. Для анализа пациенты были разделены на 2 возрастные группы (50–64 и 65–80 лет), чтобы определить возрастной профиль пациентов, наиболее восприимчивых к большей или меньшей суточной дозе. В исследование были включены больные, у которых превалирующим клиническим синдромом были астенический и синдром умеренного когнитивного снижения. Длительность назначения терапии составила 3 месяца.

На фоне лечения (в течение 3 месяцев) было показано положительное влияние на когнитивную сферу, при этом лучший результат был достигнут у пациентов трудоспособного возраста, и прирост балла в этой группе по шкале MoCA носил дозозависимый характер, т. е. был выше при применении высокодозной схемы приема (2 капсулы 3 р/сут). Хотя в старшей возрастной группе не было выявлено различия в эффектах на когнитивные показатели при применении низко- и высокодозной терапии Фезамом, анализ популяции в целом (без учета возраста) показал, что на фоне большей дозы Фезама отмечался больший прирост балла (медианы) по шкале MoCA, что позволяет рекомендовать высокодозную терапию как более эффективную для коррекции умеренного когнитивного снижения. Стимулирующее влияние препарата и положительная динамика астенического синдрома также была более выраженной в группе трудоспособного возраста и не зависела от суточной дозы препарата. В этом же исследовании было показано значительное улучшение эмоционального фона: увеличение суммарного балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), при этом прирост балла был существенно выше при использовании высокодозной терапии в группе трудоспособного возраста. На фоне лечения также уменьшались субъективные жалобы больных (головокружение, шум в ушах, снижение внимания, памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове, утомляемость), оцениваемые по субъективному опроснику неврологических расстройств. При анализе возраста и режима дозирования лучший результат был достигнут также в группе более молодых пациентов и при применении высокодозной терапии [52].

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕЗАМА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С целью изучения эффективности Фезама у пациентов с ишемическим инсультом было проведено сравнительное исследование, в котором изучалось влияние на неврологический и нейропсихологический статус, а также реологические свойства крови и состояние церебрального кровотока. Использовалась высокодозная терапия (6 капсул в сутки) в течение 1 месяца, которую начинали на 7–10-е сутки заболевания после прекращения инфузионного введения препаратов. Группу сравнения составили пациенты, не получающие нейропротективной или метаболической терапии. В конце курса лечения Фезамом по сравнению с группой сравнения, помимо улучшения субъективных симптомов (общее самочувствие, головная

боль, головокружение), отмечалось объективное улучшение когнитивного статуса, которое выражалось в улучшении регуляторных функций (внимание, переключение с одного задания на другое, включение в задание). Кроме того, на фоне Фезама по сравнению с группой сравнения выявлялась более быстрая динамика восстановления речевых нарушений: улучшалась спонтанная речь, активность включения в речевой процесс, семантическая структура речи, что коррелировало с лучшей динамикой этих функций при анализе речевых нарушений по «Скандинавской шкале инсульта». Ультразвуковая доплерография также подтвердила преимущество назначения Фезама: достоверно улучшались такие показатели гемодинамики, как пульсационный индекс в средней мозговой артерии и коэффициент реактивности кровотока в средней мозговой артерии на гиперкапнию. После окончания курса Фезама менялись и реологические свойства крови. Значимо снижалась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. Полученные данные позволили авторам рекомендовать Фезам в остром и раннем восстановительном периодах острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, в клинической картине которых наблюдаются речевые и умеренные когнитивные расстройства [53].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕЗАМ

В современных условиях дефицита финансовых ресурсов здравоохранения все более остро встает проблема фармакоэкономического обоснования при применении лекарственных средств и технологий. В условиях неблагоприятных экономических реалий такой анализ позволяет более рационально подойти к выбору препарата.

2-месячный курс препарата Фезам у пациентов с ХИМ был изучен в исследовании с использованием фармакоэкономического метода анализа эффективности или стоимостного анализа эффективности. Рассчитывалась стоимость «суррогатных точек» (определяемых как клиническое выражение конечных точек) и соотношение «стоимость/эффективность» по сравнению с двумя другими стратегиями лечения – монотерапией пирацетамом и монотерапией циннаризином. В качестве «суррогатных точек» использовали регресс неврологических симптомов в баллах, улучшение нейропсихологического статуса по шкале Sandoz, прирост средней скорости кровотока в мозговых артериях по данным УЗДГ. Анализ динамики отдельных клинических показателей и показателей церебральной гемодинамики показал экономические преимущества применения препарата с фиксированной комбинацией пирацетама и циннаризина по сравнению с применением активных веществ по отдельности [54].

ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Помимо цереброваскулярной недостаточности (ХИМ и восстановительный период острых нарушений мозгового кровообращения), показаниями к применению препа-

рата Фезам являются восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза (как психогенный, так и на фоне психоорганического синдрома), мигрень (с целью уменьшения частоты и тяжести приступов головной боли), лабиринтопатии и синдром Меньера.

В зависимости от клинических особенностей пациента и патологического состояния препарат может применяться в двух режимах:

1. Низкодозная схема (по 1 капсуле три раза в сутки), что соответствует 1200 мг пирацетама и 75 мг циннаризина в сутки.

Такой режим приема предпочтителен у пожилых пациентов в случае сочетания с факторами риска развития болезни Паркинсона, а также у пациентов с клинической симптоматикой, которая может объясняться преддвигательной стадией болезни Паркинсона (например, сочетание снижения обоняния, нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, запоров и депрессии). Низкодозная терапия может быть эффективна также в случае назначения с целью профилактического лечения мигрени и для коррекции астенического синдрома.

2. Высокодозная схема (по 2 капсулы 3 р/сут), что соответствует 2400 мг пирацетама и 150 мг циннаризина в сутки.

Этот режим показан в восстановительном периоде инсульта и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Данную дозировку используют при преваливании в клинической картине когнитивных нарушений, травматическом повреждении головного мозга, а также у молодых пациентов.

Обычно курс лечения составляет 1–3 месяца. Возможно повторение курсов 2–3 раза в год и чередование с курсами других препаратов с отличными механизмами действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированный препарат Фезам является примером эффективного и безопасного синергического сочетания двух активных компонентов – пирацетама и циннаризина. Включение препарата в курс лечения неврологических заболеваний, требующих приема ноотропных и вазоактивных лекарственных средств, дает возможность пациенту сократить количество таблетированных форм, применяемых в течение дня. Это очень актуально при вынужденной, иногда необоснованной, полипрагмазии. Удобство приема повышает комплаентность больного, позволяет облегчить врачу в реальной клинической практике подбор дозового режима и режима приема. Кроме того, в современных условиях недостаточного финансирования здравоохранения важным остается фармакоэкономический аспект. Комбинация пирацетама и циннаризина в составе комплексного препарата Фезам является экономически целесообразной и может повысить доступность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47-51.
- Mingeot-Leclercq MP, Lins L, Bensliman M, Thomas A, Van Bambeke F, Peuvot J et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide Abeta C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609(1): 28-38.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53: 135-140.
- Scheuer K, Stoll S, Paschke U, Weigel R, Müller WE. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50: 65-70.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger 1992, 2: 35-40.
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74-78.
- Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging*, 1992, 13: 39-44.
- Wurtman RJ, Magic SG, Reinstein DK. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci*, 1981, 28: 1091-1093.
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150-156.
- Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249-251.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Ahmed A, Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of a amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(5): 2197-2203.
- Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MM, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834-838.
- Xerri C, Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience*, 2003, 118: 161-177.
- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*, 2005, 11(2): 169-182.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239-249.
- Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*, 1995, 12: 279-288.
- Grau M, Montero JL, Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *General Pharmacology*, 1987, 18(2): 205-211.
- Nickolson VJ, Wolthuis OL. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochemical pharmacology*, 1976, 25(20): 2241-2244.
- Tacconi, MT, Wurtman RJ. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action. *Advances in neurology*, 1986, 43: 675-685.
- Nalbandian RM, Henry RL, Burek CL, Diglio CA, Goldman AI; Taylor GW et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. *Am J Hematol*, 1983, 15: 147-151.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35-36.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 1976, 263: 663-665.
- Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI2) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*, 1977, 11: 323-344.
- Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin PGI2), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*, 1977, 1: 18-20.
- Schror K, Link HB, Rosen R, Klaus W, Rosen P. Prostacyclin-induced coronary vasodilation. Interactions with adenosine, cyclic AMP and energy charge in the rat heart in vitro. *Eur J Pharmacol*, 1980, 64: 341-348.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73: 195-202.
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35: 790-792.
- Poignet H, Beaughard M, Lecoic G, Massingham R. Functional, Behavioral, and Histological Changes Induced by Transient Global Cerebral Ischemia in Rats: Effects of Cinnarizine and Flunarizine. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1989, 9(5): 646-654.
- Deka CVR. Role of Cinnarizine in Peripheral Vertigo. *Vertigo Viewpoint*, 2006, 4(1): 2-4.
- Towse G. Cinnarizine - a labyrinthine sedative. *The Journal of laryngology and otology*, 1980, 94(9): 1009-1015.
- Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(4): 645-649.
- Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S, Ferrucci L, Corradetti R, Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol*, 1988, 28: 600-608.
- Garcia-Ruiz PJ, Garcia de Yébenes J, Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, Garcia Urrea D, Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol*, 1992, 15: 19-26.
- Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*, 1996, 2: 145-149.
- Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*, 1997, 12: 107-110.
- Garcia-Ruiz PJ, Jimenez-Jimenez F, Garcia de Yébenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 1998, 4: 211-214.
- Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology*, 1999, 38(6): 879-882.
- Serrano A, Menendez J, Casarejos M, Solano R, Gallego E, Sanchez M et al. Effects of cinnarizine, a calcium antagonist that produces human parkinsonism, in parkin knock out mice. *Neuropharmacology*, 2005, 49(2): 208-219.
- Fabiani G, Pastro PC, Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2004, 62(3B): 784-788.
- Budygin EA, Gainetdinov RR, Titov DA, Kovalev GI. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum. *Eksp Klin Farmakol*, 1996, 59(2): 6-8.
- Zaitone SA, Abo-Elmaty DM, Elshazly SM. Piracetam and vincapetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(6): 774-779.
- Kaniecki R, Lucas S. Treatment of primary headache: preventive treatment of migraine. In: Standards of care for headache diagnosis and treatment. Chicago (IL): National Headache Foundation, 2004: 40-52.
- Табеева Г.Р. Головная боль: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 288 с.
- Togha M, Malamiri RA, Rashidi-Ranjbar N, Asa S, Mahvelati F, Ashrafi MR. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112: 51-55.
- Togha M, Rahmat Jirde M, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain*, 2008, 9: 77-82.
- Тарасова С.В., Соколова А.Ю., Тумелевич Б.Ч., Амелин А.В., Скоромец А.А. Сравнительная эффективность Фезама и циннаризина у пациентов с мигренью. *РМЖ*, 2006, 14(22): 1-4.
- Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин А.И., Батышева Т.Т. и др. Применение Фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*, 2004, 9(2): 65-67.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 1988, 38: 1822-1825.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Коляк Е.В., Каралкин А.В., Камчатнов П.Р., Мартынов М.Ю. Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза у больных старше 45 лет и возможные направления коррекции сосудистой патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 108(5): 25-31.
- Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Шихкеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*, 2016, 18(2): 85-94.
- Арабханова М.А., Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Колесникова Т.И., Ясанова А.Н., Мартынов М.Ю. и др. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 108(2): 24-26.
- Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин И.А., Батышева Т.Т. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения фезамом, пирацетамом и циннаризином. *Трудный пациент*, 2004, 4: 12-17.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТИОЦЕТАМА

М. Ивашев¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Горбунов², кандидат медицинских наук

¹Ставропольский государственный медицинский университет

²Представительство Корпорации «Артериум», Москва

E-mail: vladislav.gorbunov@arterium.ua

Представлены данные о применении комплексного препарата Тиоцетам при расстройствах системы кровообращения в сердечной мышце и ткани мозга.

Ключевые слова: Тиоцетам, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные расстройства.

Тиоцетам воздействует на метаболические нарушения, обуславливающие широкий спектр расстройств функции центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Этиология метаболических энцефалопатий неоднородна, среди них встречаются наследственные и приобретенные. Фармакотерапевтические эффекты Тиоцетама наиболее действенны в отношении приобретенных метаболических энцефалопатий, обусловленных в основном гипоксией.

Нарушение мозгового кровотока – самая частая причина развития дисметаболических процессов в тканях мозга. Из общих закономерностей метаболических расстройств в нервной ткани при гипоксии наиболее значимы активация анаэробных процессов, развитие метаболического ацидоза, интенсификация процессов липопероксидации и дестабилизации биологических мембран (цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной). Перечисленные процессы нарушают электролитный баланс клеток, что отражается на их поляризации и возбудимости, а набухание митохондрий приводит к разобщению процессов окислительного фосфорилирования и дыхания; развивается гипозергроз клеток, страдают все энергозависимые реакции [6].

Тиоцетам – комбинированный лекарственный препарат группы цереброактивных лекарственных средств. Он имеет широкий спектр фармакологической активности, оказывает выраженное энерготропное, противоишемическое, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, улучшает реологические свойства крови и стимулирует синтез некоторых нейромедиаторов ЦНС. В состав препарата входят 2 активных компонента – пирацетам и Тиотриазолин, которые усиливают фармакологические эффекты друг друга.

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидинилацетамид) – лекарственное средство, производное гамма-аминомасляной кислоты, имеющее циклическую структуру. Ноотропное действие препарата обусловлено его способностью усиливать синтез белка и фосфолипидов, которые принимают участие в процессах, обуславливающих память; он повышает скорость оборота информационных макромолекул и, кроме того, активирует аденилатциклазу, что приводит к нормализации процесса превращения аденозиндифосфорной кислоты в аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ). Применение препарата способствует ускорению утилизации глюкозы в тканях мозга. Отмечено влияние пирацетама на глутаматную систему;

в частности, вследствие действия препарата на N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецепторный комплекс изменяются ионные токи кальция, калия и натрия. Пирацетам влияет и на холинергическую систему, способствует усилению синтеза и стимулирует выброс ацетилхолина, повышает чувствительность мускариновых рецепторов к нейромедиатору и увеличивает их число.

Антиоксидантное действие препарата связано с угнетением перекисного окисления липидов (ПОЛ) и позитивным воздействием на металлолигандный гомеостаз. Пирацетам способствует улучшению реологических свойств крови, в частности увеличивает способность мембран эритроцитов к деформации и снижает адгезию эритроцитов к эндотелию сосудов, уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает уровень фибриногена и фактора Виллебранда, уменьшая таким образом вязкость крови, устраняет спазм гладкомышечного слоя сосудов головного мозга, улучшает микроциркуляцию в церебральных сосудах. Отмечено улучшение под его действием контроля коры большого мозга над субкортикальными структурами. Кроме того, пирацетам дает антидепрессивный эффект, уменьшает выраженность экстрапирамидных дисфункций. Мембраностабилизирующий эффект препарата осуществляется благодаря снижению микровязкости мембран нейронов и нормализации проницаемости их фосфолипидного слоя [1, 2, 6].

Тиотриазолин (морфолиний-3-метил-1,2,3-триазолин-5-тиоацетат) – лекарственное средство, дающее множественный цитопротекторный эффект, обеспечивающее широкий спектр органопротекции. Тиотриазолин повышает компенсаторную активность анаэробного гликолиза при гипоксии, стимулирует процессы окисления в цикле Кребса, сохраняя при этом внутриклеточный фонд АТФ [1, 2, 4]. Благодаря наличию тиольной группы Тиотриазолин является скавенджером для продуцирующихся в митохондриях активных форм кислорода, таких как супероксидрадикал и пероксинитрит (инактивирует их) [5, 8]. То есть антиоксидантное действие препарата связано с его способностью реагировать с активными формами кислорода, уменьшая интенсивность процессов липопероксидации, снимая нагрузку на ферменты собственной антиоксидантной системы (АОС) клетки и способствуя повышению их активности, что доказано в эксперименте и клинике [5, 7, 10].

Тиотриазолин способствует активации фибринолитических процессов, вследствие чего улучшаются реологические свойства крови [1–3], оказывает кардио- и гепатопротекторное действие, способствует снижению чувствительности миокарда к катехоламинам и останавливает прогрессивное снижение сократительной функции сердца. Под действием препарата отмечается уменьшение зоны некроза и ишемии сердечной мышцы. Как гепатопротектор он снижает степень жировой инфильтрации печени, уменьшает распространение ее центрлобулярных некрозов, повышает ее способность к регенерации, улучшает липидный, белковый, углеводный и пигментный обмен в клетках печени, препятствует их гибели.

При комбинации Тиотриазолина и пирацетама удачно сочетаются их фармакодинамические эффекты, что обеспечивает цитопротекторное действие Тиоцетама: пирацетам непосредственно влияет на физико-химические свойства нейрональных мембран, восстанавливая их и повышая функциональную активность нейронов, а Тиотриазолин предотвращает их повреждение активными формами кислорода. Антигипоксанта́нный эффект Тиотриазолина способствует со-

хранению энергетического потенциала клетки даже в условиях гипоксии или при увеличении энергопотребления на фоне активирующего действия пирацетама. В Тиоцетаме сочетается ноотропное действие пирацетама с антигипоксантичным, противоишемическим, адаптогенным действием Тиотриазолина. Тиоцетам по силе ноотропного и нейропротекторного действия превосходит наиболее известные препараты этой фармакологической группы (пикамилон, фенибут, милдронат, ницерголин, фенотропил) [9].

В России Тиоцетам предлагается в ампулах по 5 мл в дозе 100 мг пирацетама/25 мг тиотриазолина в 1 мл для внутривенного и внутримышечного введения и в таблетках в дозе 200 мг пирацетама/50 мг тиотриазолина в 1 таблетке. Тиоцетам применяли в терапии пациентов с разными нарушениями церебрального и коронарного кровообращения, в том числе при атеросклерозе мозговых сосудов, нарушении микроциркуляции и обменных процессов мозга, возникших вследствие черепно-мозговой травмы, у пациентов с интоксикацией и диабетической энцефалопатией [2, 9, 15, 16].

У 125 больных дисциркуляторной энцефалопатией II степени Тиоцетам был эффективнее пирацетама, действие которого оценивали по показателям когнитивных и мнестических функций (градационная оценка оперативной, зрительной, слуховой, вербальной, моторной и эмоциональной памяти с помощью ряда проб) [14].

Тиоцетам применяли в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта [11–13]. При его назначении по ступенчатой схеме (сначала – на протяжении 12–14 сут в виде раствора для инъекций внутривенно капельно по 20 мл в разведении в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки, затем – в таблетках в суточной дозе 1200/300 мг на 14 сут) показатель неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также показатель жизненной активности в основной и сравниваемой группах достоверно различались уже к 5-м суткам лечения. Основная и контрольная группы различались также по показателям когнитивных функций, определяемым по шкале MMSE, FAB (батарея лобных тестов), по психоэмоциональному состоянию, оцениваемому по шкале депрессии Монгмери–Асберга (MADRS). Положительная динамика клинической картины в основной группе сочеталась с более выраженной динамикой нормализации показателей ПОЛ и АОС: уровни малонового диальдегида, диенового конъюгата, супероксиддисмутазы и каталазы в основной группе к концу наблюдения были достоверно лучше, чем в контрольной [12].

Тиоцетам, согласно имеющимся данным, переносится хорошо, побочные и нежелательные явления описываются как крайне редкие.

Применение Тиоцетама в неврологической практике доказало его высокую эффективность и безопасность в лечении взрослых пациентов. Широкий спектр положительного воздействия препарата на метаболические процессы в других тканях и системах организма свидетельствует о перспективности посвященных ему дальнейших клинических исследований не только в неврологии, но и в смежных областях медицины.

Литература

- Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А. и др. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // *Новости медицины и фармации.* – 2007; 1 (205).
- Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Тиотриазолин, тиоцетам, тидарон в практике врача / Запорожье, 2008; 223 с.
- Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // *Лечащий врач.* – 2003; 4: 70–4.
- Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А. и др. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. ст. Запоріжжя, 2002; 8: 73–81.
- Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А. и др. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. ст. Запоріжжя, 2002; 8: 73–81.
- Ивашев М.Н., Петров В.И., Щербакова Т.Н. Влияние ГАМК и пирацетама на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции // *Фармакология и токсикология.* – 1984; 6: 40–3.
- Крайдашенко О. В. Применение тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. // *Вестник биол. и медицины.* – 1996; 5: 67–70.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / Запорожье, 2005; 160 с.
- Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р. и др. Место тиоцетама среди ноотропных средств // *Новости медицины и фармации.* – 2004; 15 (155): 10 (М).
- Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тио-триазолина при лечении больных туберкулезом легких // *Журн. фундаментальной медицины и биол.* – 2013; 2: 73–9.
- Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Здесенко И.В. Новые возможности в терапии больных с мозговым инсультом // *Международ. неврол. журн.* – 2013; 2 (56): 6–13.
- Клигуненко Е.Н., Площенко Ю.А., Кондратенко А.В. Применение Тиоцетама в комплексе интенсивной терапии больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу // *Медицина неотложных состояний.* – 2006; 5 (6): 1–3.
- Кузнецова С.М., Юрченко Ф.В. Влияние Тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // *Медицина неотложных состояний.* – 2007; 5 (12): 122–6.
- Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий // *Новости медицины и фармации.* – 2004; 10–11 (150–151): 3–4.
- Хомазюк Т.А., Березуцкий В.И., Крыжановский С.И. и др. Печеночная энцефалопатия: возможна ли медицинская реабилитация. Место и эффективность Тиоцетама // *Наркология.* – 2013; 10: 73–6.
- Кравчун Н.А., Казаков А.В., Чернявская И.В. Использование Тиоцетама у больных с сочетанной эндокринной патологией // *Международ. неврол. журн.* – 2008; 4 (20): 1–4.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF THIOCEETAM

Professor M. Ivashev¹, MD; V. Gorbunov², Candidate of Medical Sciences
¹Stavropol state medical university
²Representation of the Arterium Corporation

Data on application of a complex preparation are presented to tiotsetam in article at disorders of the blood circulatory system in a cardiac muscle and tissue of a brain.

Key words: Thiocetam, coronary heart disease, cerebrovascular disorders.