РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ДЕЗАДАПТАЦИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Т.А. Воронина

ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANTS IN DIFFERENT DISADAPATION GENESIS

T.A. Voronina

*State Federal Budget Institution "Scientific and Research Institute of Pharmacology
named by Zakusov V.V.," Moscow*

Адаптация (adaptatio) — это способность организма к приспособлению при нарушениях гомеостаза, в основе которой лежит изменение системы в ответ на изменение условий и сохранение стабильности системы в новых условиях. В течение всей жизни организмы приспосабливаются к непрерывно меняющимся факторам внешней и внутренней среды и вся жизнь человека, как здорового, так и больного, сопровождается адаптацией. Приспосабливаясь, адаптируясь, организм переходит на новый гомеостатический уровень. Причинами выхода организма из состояния динамического равновесия являются различные “возмущающие”, стрессирующие воздействия: эмоциональные, физиологические, физические, химические. Эти же воздействия запускают сложный комплекс механизмов, основной задачей которых является приспособление организма к изменившимся условиям, и уменьшение возникающих сдвигов во внутренней среде организма. «Физиологическая адаптация – это процесс достижения устойчивости уровня активности механизмов управления функциональных систем, органов и тканей, который обеспечивает возможность активной жизнедеятельности организма животного и человека в измененных условиях существования и способность к воспроизведению здорового потомства» (Симпозиум «Адаптация живых систем», Москва, 1975 г.). Адаптация возникает при различных воздействиях, в частности, таких, как смена дня и ночи, времени года, изменение атмосферного давления, физические и умственные нагрузки, гипоксия и резкие колебания концентрации кислорода в воздухе, десинхроноз, воздействие тепла, холода, освещения, темноты, недостаток пищи и воды, стрессовые ситуации, болезни, травмы, действие электротока, ожоги и отморожения, массивная кровопотеря, экзогенные интоксикации: химикаты, токсины, лекарства, радиация, шок, боль, коллапс и другие.

Адаптация связана с постоянным напря-

Adaptation (adaptatio) – is the body ability to adapt while having homeostatic disorders, this ability is based on alterations in the system of response to environmental changes and the preservation of stability system under some new conditions. During their lifespan organisms adapt to the constantly changing internal and external environmental conditions. Such adaptation occurs throughout a person’s entire life regardless of whether they are healthy or not. While adjusting, the body moves to a new homeostatic level. The body ceases to maintain a state of dynamic equilibrium due to various “disturbing”, stressful impacts: emotional, physiological, physical, chemical. The same effects trigger a complex set of mechanisms, whose main task is the adaptation of the organism to changing conditions, and reducing the displacements occurring in internal environmental conditions of the living organism. The physiological adaptation is the process of reaching a sustainable level of mechanism operation activity of functional systems, organs and tissues, which provides animals and human beings with the possibility of vital activity under the changing environmental conditions and the ability to reproduce healthy offspring (Symposium «Adaptation of living systems», Moscow, 1975).

Adaptation takes place in response to many different stimuli, in particular: the alternation of day and night, and seasons; changes in atmospheric pressure; physical and mental stress; hypoxia and sharp fluctuations of oxygen concentration in the air; desynchronization; exposure to heat, cold, light, darkness; lack of food and water; stressful situations, illnesses, injuries, effects of electric current, burns and frostbites, heavy blood loss, exogenous intoxications: chemicals, toxins, medications, radiation, shock, pain, collapse and others.

Adaptation is connected to a constant strain of physiological and neurochemical mechanisms, the exhaustion of physiological reserves, and the condition of disadaptation, which can occur due to constantly strengthening disturbing stressful effects.

жением физиологических, нейрохимических механизмов и при усилении постоянных возмущающих стрессорирующих воздействий может произойти истощение физиологических резервов и возникновение состояния деадаптации.

Деадаптация (лат. dis – отсутствие; adaptatio – приспособление) – нарушение адаптации, приспособления организма к постоянно меняющимся условиям внешней или внутренней среды. Деадаптация – состояние несоответствия между организмом и внешней средой, приводящее к нарушению физиологического функционирования, изменению форм поведения, развитию патологических процессов. Степень деадаптации характеризуется уровнем дезорганизации функциональных систем организма. Различают деадаптацию систем организма (сердечно-сосудистой, ЦНС, дыхательной, желудочно-кишечной и др.), профессиональную деадаптацию, социальную деадаптацию и др. Полное несоответствие между организмом и внешними условиями его существования несовместимо с жизнедеятельностью.

Деадаптация характеризуется теми же сдвигами, которые наблюдаются в фазе начальной адаптации – системы организма вновь приходят в состояние повышенной активности и энергия тратится неэкономно. Процесс деадаптации запускается в тех случаях, когда действие возбуждающих стрессорирующих факторов усиливается и они по силе приближаются к экстремальным или когда функциональная активность в новых условиях является чрезмерной. Выделяют две формы деадаптации: непатологическая – поддержание гомеостаза возможно при режиме усиленного, но «нормального» физиологического функционирования; и патологическая – поддержание гомеостаза возможно только при переходе к патологическому функционированию.

Деадаптация запускает сложную систему молекулярных изменений, в которой одно из ключевых мест занимают свободнорадикальные реакции, приводящие к дегенерации клетки и повреждению ДНК.

Впервые идею о том, что свободнорадикальные реакции активно участвуют в развитии патологических состояний высказал академик Н. М. Эмануэль в 1960-х годах, который показал, что при росте опухолей, при лучевой болезни, а также при старении имеет место избыточное образование свободных радикалов. Научные основы теории свободнорадикального окисления, роли этих процессов в патологии клетки и действии антиоксидантов в биосистемах были заложены выдающимися отечественными учеными: Н.Н.

Disadaptation (lat. dis – absence; adaptatio – adaptation) is a violation of adaptation, adjustment of the organism to the constantly changing conditions of the external or internal environment. Disadaptation is a discrepancy between the body and the environment, leading to the physiological functioning disruption, behavior change and the development of pathological processes. The degree of disadaptation is characterized by the disorganization level of the body functional systems. There is a body system disadaptation (cardiovascular, CNS, respiratory, gastrointestinal, and others.), professional disadaptation, social disadaptation and others. A complete disparity between the living organism and its environmental conditions is incompatible with life. Disadaptation is characterized by the same shifts observed in the initial phase of the adaptation when body systems come into a state of increased activity again and energy is spent wastefully. The disadaptation process is carried out when the action of excitatory stressing factors is enhanced and they are close to the extreme in power or when the functional activity is excessive under the new circumstances.

There are two forms of disadaptation: non-pathological: the maintenance of homeostasis which is possible under the condition of increased, but «normal» physiological functioning; and pathological: maintaining homeostasis is possible only by the transition to the pathological functioning.

Disadaptation launches a complex system of molecular changes, where free radical reactions, which lead to a degeneration of cells and DNA damage, take one of the key positions.

For the first time the idea that free radical reactions are actively involved in the development of pathological conditions was stated by Academician N.M. Emanuel in 1960s, who showed that the excessive formation of free radicals are formed by the growth of tumors while having a radiation sickness and also by the aging process.

Russian prominent scientists such as N.N. Semenov, N.M. Emanuel, B.N. Tarusov, U.V. Vladimirov, R.P. Evstigneeva, E.B. Burlakova and others pioneered in the scientific foundations of free radical oxidation theory and the role of these processes in cell pathology and antioxidants effects in the biological systems. Free-radical processes and lipid peroxidation play a crucial physiological role, they take part in a process of the biomembranes composition regeneration and maintenance of functional properties, energy processes, cell division, the synthesis of biologically active substances, intracellular signaling and other processes, which play a key role in the adaptation and disadaptation.

Семеновым, Н.М. Эмануэлем, Б.Н. Тарусовым, Ю.В. Владимировым, Р.П. Евстигнеевой, Е.Б. Бураковой и др. Свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов играют важную физиологическую роль, участвуют в процессе обновления состава и поддержании функциональных свойств биомембран, энергетических процессов, клеточного деления, синтеза биологически активных веществ, внутриклеточной сигнализации и других процессов, которые играют одну из ключевых ролей при адаптации и дезадаптации.

При дезадаптации, сбое в системах биохимической регуляции свободнорадикальные реакции выходят из-под контроля и являются универсальной причиной прогрессирующего накопления повреждений в живых системах. Различные возмущающие, стрессорные эндогенные и экзогенные факторы (эмоциональный стресс, травма, гипоксия, физические и умственные перегрузки, воспаление, ишемия и др.) запускают сложные взаимосвязанные молекулярные процессы, которые участвуют в выживании и гибели клетки. В этой системе выживания ключевое место занимают свободнорадикальные процессы, которые запускают дегенерацию и гибель клетки. Активные формы кислорода (АФК) образуются в организме как продукты биохимических реакций и вызывают множественные повреждающие эффекты и, прежде всего, дегенерацию и гибель белков, липидов, нуклеиновых кислот. Под влиянием АФК происходит повреждение мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков; АФК участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, влияют на внутриклеточный уровень кальция, запускают каскад, ведущий к апоптозу и т.д.

Про-оксидантной системе противостоит антиоксидантная система. Антиоксиданты – это вещества, обладающие способностью вступать во взаимодействие с различными реактогенными окислителями - активными формами кислорода и другими свободными радикалами, и вызывать их частичную или полную инактивацию. Антиоксидант соединяется со свободным радикалом и ставит заслон разрушительному действию лишнего электрона. С помощью ферментной защитной системы организм преобразует клеточный оксидант в воду и кислород (нерадикал). Концентрация свободных радикалов снижается и за счет специальных антиоксидантов-«мусорщиков».

При дезадаптации возникает дисбаланс про-оксидантной и антиоксидантной систем, приводящий к оксидативному стрессу. При дезадаптации эндогенная система антиоксидантной защиты ра-

During disadaptation and malfunction of biological regulation, free radical reactions go out of control and appear an universal cause of progressive accumulation of damage in living systems. Various disturbing, stressful endogenous and exogenous factors (emotional distress, trauma, hypoxia, physical and mental overexertion, inflammation, ischemia, and others) trigger complicated interrelated molecular processes which are involved in the survival and cell death. A key place in this survival system is occupied by free radical processes that trigger the degeneration and death of cells. Reactive oxygen species (ROS) are produced in the organism as the products of biochemical reactions and produce multiple damaging effects and, first of all, the degradation and destruction of proteins, lipids, nucleic acids. Membranes, collagen, DNA, chromatin, structural proteins are damaged under the influence of the ROS; ROS participate in epigenetic regulation of expression of nuclear and mitochondrial genes affect intracellular calcium levels, trigger a cascade leading to apoptosis, etc.

Pro-oxidant system confronts antioxidant system. Antioxidants are substances that have the ability to interact with a variety of reactogenic oxidants – reactive oxygen species and other free radicals and invoke them partial or complete in activation. Antioxidant is connected with free radicals and it blocks destructive action of the extra electron. With the help of the enzymatic defense system the organism converts the cell oxidant into water and oxygen (non-radical). The concentration of free radicals is reduced with a help of special antioxidants-«scavengers».

During the disadaptation the prooxidant imbalance occurs and antioxidant systems lead to oxidative stress. Disadaptation endogenous system of antioxidant defense is inefficient and the reaction products of free radicals and macromolecules are constantly found in the organs and tissues of the body and the cells are subjected to oxidative stress.

The oxidative stress occurs when the disadaptation with intervention of perturbing effects of endogenous and exogenous factors and dysfunction of the antioxidant system causes damaging of four main processes: acidification of DNA, proteins, lipids and glucooxidation. We have regarded more than 100 different conditions and illnesses where the pathogenic factor appears as free radicals firstly belonging to pathological conditions and brain illnesses including the disadaptation. Brain is the most vulnerable part of the body for the development of oxidative stress, as it has the highest speed of metabolic processes, the low rate of cell division, the high lipid content (more than 50% of the dry matter of the brain), as well as containing high content of iron and copper in some

ботаает неэффективно и продукты взаимодействия свободных радикалов с макромолекулами постоянно обнаруживаются в органах и тканях организма и клетки подвергаются окислительному стрессу.

Окислительный стресс, возникающий при деадаптации, при воздействии возмущающих эндогенных и экзогенных факторов и при дисфункции антиоксидантной системы, вызывает 4 основных повреждающих процесса: окисление ДНК, белков, липидов и глюкооксидацию. Рассматривается более 100 состояний и заболеваний, при которых важным патогенетическим фактором являются свободные радикалы и среди них первое место занимают патологические состояния и заболевания мозга, в том числе, связанные с состоянием деадаптации. Мозг является наиболее уязвимым органом для развития окислительного стресса, поскольку в нем высокая скорость метаболических процессов, низкая скорость деления клеток, высокое содержание липидов (более 50% сухого вещества мозга), в некоторых областях высокое содержание железа и меди. Мозг, несмотря на свой небольшой вес, потребляет около 30% кислорода и имеет повышенную чувствительность к гипоксии, нарушениям микроциркуляции, изменению энергетического баланса и др.

В последние годы, особенно за рубежом, резко возросло внимание к веществам, обладающим антиоксидантным действием. Число эндогенных и экзогенных веществ, относимых к антиоксидантам, постоянно растет. Роль антиоксидантов в биологии и медицине довольно полно представлена в книге Yunbo Li [42].

Эндогенными средствами антиоксидантной защиты являются некоторые ферменты и витамины: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, бета-каротин, альфа-токоферол, витамин С, мочевиная кислота, мелатонин, хелатные агенты и др. При воздействии на человека возмущающих, стрессорных, экстремальных факторов, с целью повышения антиоксидантной защиты применяются препараты с антиоксидантным действием: альфа-токоферол и его новые аналоги (раксофеласт и MDL-74180DA), 2-амино хроман - U-78517F (производное альфа-токоферола), альфа липоевая кислота (эндогенный антиоксидант), селезелин, идебенон, гинко Билоба (EGb 761), нейрострол (растительный препарат), эксифон (алдон), сабелузол, хелатирующие агенты, тенилсетам, деферипрон, лазабемид, меклофеноксат, фосфотидилсерин, тирилазад месилат, мелатонин, селективные блокаторы NO, селен-органические соединения (эбселен), дибунол (ионол), пробукол, мексидол

parts of the brain. The brain in spite of its light weight consumes about 30% of oxygen and has an increased sensitivity to hypoxia, the malfunction of microcirculation, the alteration of energy balance and others.

In recent years, especially abroad, the attention to the substances which have an antioxidant effect has increased dramatically. The number of endogenous and exogenous substances relating to antioxidants constantly grows. The role of antioxidants in biology and in medicine is completely represented in the book written by Yunbo Li. [42].

Endogenous means like enzymes and vitamins come as antioxidant protection. They are: superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, beta-carotene, alpha-tocopherol, vitamin C, uric acid, melatonin, chelating agents and others. If the human is exposed by perturbing, stress and extreme factors in order to enhance antioxidant defense we use antioxidant action of alpha-tocopherol and its new analogues (raksofelast and MDL-74180DA), 2-amino chroman - U-78517F (the derivative of alpha-tocopherol), alphasipoic acid (an endogenous antioxidant), selezhelin, idebenone, ginkgo Biloba (EGb 761), neurostrol (herbal medicine), eksifon (Aldona), sabeluzol, chaleting agents, tenilsetam, deferiprone, lazabemide, meclofenoxate, fosfotidilserin, tirilazad mesylate, melatonin, selective blockers of NO, selenium organic compounds (ebselen), dibunol (ionol), probucol, mexidol and others. Synthetic antioxidants such as medicines have an advantage as they possess non protein structure and therefore they are stable. It is easy for them to penetrate into a cell and many of them are taken orally.

In recent times in Russia the medicine with antioxidant and membranotropic actions such as mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) is widely used. The mexidol synthesis was carried out in the Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences in the middle of eighties by L.D. Smirnov and V.I.Kuzmin. They also implemented in-depth study of pharmacological effects of mexidol and how it acts (T.A. Voronina, A.V. Valdman, S.B. Seredinin, U.M. Tilekeeva, L.N. Nerobokova, T.L. Garibiva, L.D. Lukyanova, A.V. Eremenko, A.N.Aliev and others.) its safety (B.I. Lubimov, N.M. Smolnikova, A.S. Sorokina) and pharmacokinetics (A.K. Sariev, V.P. Zherdev). A trademark «mexidol» was created, and its registration was done in the USSR Ministry of Health. The group of authors-developers (K.M.Dumaev, L.D.Smirnov, T.A.Voronina, E.B.Burlakova, T.L.Garibova, V.P.Zhestkov, L.N.Sernov, N.V.Vereshagin, Z.A.Suslina, N.V.Mironov, V.I.Shyrev, A.I.Phedin, B.A.Knyazev, E.A. Avakyan, E.Y. Lopatukhin) introduced mexidol

и другие. Синтетические антиоксиданты, как лекарственные средства, имеют преимущества, поскольку они обладают непротеиновой структурой и поэтому стабильны, легко проникают в клетку и многие из них могут вводиться перорально.

Широко применяемым в настоящее время в России является препарат с антиоксидантным и мембранотропным действием мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Синтез мексидола был осуществлен в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов Смирновым Л.Д. и Кузьминым В.И. и там же было выполнено детальное углубленное изучение фармакологических эффектов и механизма действия мексидола (Воронина Т.А., Вальдман А.В., Середенин С.Б., Тилекеева У.М., Неробкова Л.Н., Гарибова Т.Л., Лукьянова Л.Д., Еременко А.В., Алиев А.Н. и др.), его безопасности (Любимов Б.И., Смольникова Н.М., Сорокина А.С.) и фармакокинетики (Сариев А. К., Жердев В.П.), определен товарный знак «МЕКСИДОЛ» и осуществлена регистрация препарата в МЗ СССР. За создание и внедрение мексидола в лечебную практику группой авторов (Дюмаев К.М., Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Буракова Е.Б., Гарибова Т.Л., Жестков В.П., Сернов Л.Н., Верещагин Н.В., Суслина З.А., Миронов Н.В., Шмырев В.И., Федин А.И., Князев Б.А., Авакян Э.А., Лопатухин Э.Ю.) была получена Премия Правительства РФ в области науки и техники «Создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний», № 4861, 2003 г. Эффекты и механизмы действия мексидола изучены в кандидатских диссертациях [1, 17, 19, 30]; получен целый ряд авторских свидетельств (патентов) [24, 25, 26, 27].

В экспериментальных исследованиях установлено, что мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов: нейропротекторным, ноотропным, антигипоксическим, антистрессорным, анксиолитическим, противосудорожным, антиагрессивным, вегетотропным и другими [2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 16]. Мексидол обладает высокой способностью прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и биодоступностью. Установлено, что при энтеральном и парентеральном введении мексидол быстро всасывается и быстро выводится из организма [28].

Мексидол является препаратом с поликомпонентным, мультитаргетным (Multi-targets) механизмом действия. Основными компонентами его механизма действия являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, мо-

into clinical practice. They were given an Award by the Government of the Russian Federation in the field of science and technology. «The creation and introduction of antioxidant medicines for the treatment and prevention of cerebrovascular disease into medical practice № 4861 2003. The effects and mechanisms of action of mexitol were studied in some theses [1, 17, 19, 30], and there a number of the relevant patents [24, 25, 26, 27]. In experimental studies it was found out that mexitol has a wide range of pharmacological effects such as neuroprotective, nootropic, anti-hypoxic, antistress, anxiolytic, anticonvulsant, antiaggressive, vegetotropic and others [2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 16]. Mexitol has high ability to go through the hematoencephalic barrier and high level of bioavailability.

It was established that Mexitol is rapidly absorbed and eliminated from the organism by parenteral administration [25].

Mexitol is the drug with the polycomponent multi-target mechanism of action. The main components of its mechanism of action are antioxidant and membrane trophic effects, ability to reduce the glutamate excitotoxicity, to modulate the activities of receptors and membrane-bound enzymes, to restore the neurotransmitter balance, to raise the energy status of cells [10, 12, 15, 16, 18, 21, 22, 31, 36, 40]. 3-hydroxypyridine in the structure of Mexitol ensures its antioxidant and membrane trophic effects, ability to reduce the glutamate excitotoxicity, to modulate the activities of receptors. It is quite different than other drugs containing succinic acid. The presence of succinate in the structure of Mexitol marks it from emoxypine and other 3-oxypyridine derivatives, because succinate is functionally important for many processes in the organism. It is particularly a substrate for the increase of the energy exchange in cell.

Mexitol is a direct-acting energizing antihypoxant. Its effect is connected with influence on the mitochondrial endogenous respiration, with activation of mitochondrial energysynthesizing function, of compensatory metabolic flows. These flows supply energy substrates into the respiratory chain. In this case this is in reference to succinate. They also fulfil a function of adaptation mechanism in case of hypoxia [20, 21, 33]. Mexitol effect study on mitochondrial respiration rat brain cells established, that Mexitol at concentrations of 1 mM – 5 mM dose-dependently gathers speed of oxygen consumption by brain cells and consequently and promotes mitochondrial respiration [32].

Mexitol influences different types of stress situations, for example, under stress, anxiety and fear conditioned, under previously obtained negative impacts, under waited for pain stress, in situations of desired and actual disagreement [2, 13]. The analysis of the anti-

дулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [10, 12, 15, 16, 18, 21, 22, 31, 36, 40]. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре мексидола обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает мексидол от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. Наличие сукцината в структуре мексидола отличает его от эмоксипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке.

Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат, и выполняющих роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [20, 21, 33]. При изучении действия мексидола на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс было установлено, что мексидол в концентрациях 1 мМ – 5 мМ дозозависимо увеличивает скорость потребления кислорода клетками головного мозга и, таким образом, стимулирует дыхание митохондрий [32].

Мексидол оказывает влияние на различные типы стрессорных ситуаций, например, при стрессе на новизну обстановки, при тревоге и страхе, обусловленном ранее полученными в этих условиях негативными воздействиями, при стрессе ожидания боли, в ситуациях рассогласования желаемого и действительного [2, 13]. Анализ механизма реализации антистрессорного, анксиолитического действия мексидола показал, что мексидол не обладает способностью связываться с бензодиазепиновыми и ГАМК рецепторами, однако, он обладает способностью усиливать связывание меченого диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами [29, 40]. Таким образом, не обладая прямым аффинитетом к бензодиазепиновым и ГАМК рецепторам, мексидол оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию.

Уникальным действием мексидола является его способность повышать резистентность организма к действию различных экстремальных фак-

stress mechanism implementation of anxiolytic action of mexitol has shown that mexitol is not capable to bind to benzodiazepine and GABA receptors, however, it has the ability to enhance the binding of labeled diazepam to benzodiazepine receptors [29, 40]. Consequently without having a direct affinity for the benzodiazepine and GABA receptors Mexitol provides modifying effect on them increasing their binding capacity.

The unique action of Mexitol is its ability to increase the body's resistance to the action of various extreme factors, such as stress, conflict situations, electric shock, physical and mental overload, hypoxia, ischemia, sleep deprivation, trauma, various intoxication [8, 13, 14, 34, 35]. It is shown that Mexitol eliminates excessive activity of free radical oxidation processes in the dynamics of post-traumatic period and has a protective effect on bioenergetic processes in the brain by brain injury by changing the functional state of the mitochondrial respiratory chain [22]. Mexitol has high efficiency in different conditions involving neurodegeneration, impaired memory and sleep, dementia and Parkinson's symptoms [5, 37, 38, 39, 41].

Mexitol possesses high therapeutic effect in treating a variety of neurological, mental or cardiovascular diseases. Mexitol is used in the treatment of acute and chronic cerebrovascular disorder including stroke, vascular encephalopathy and vascular dystonia, as well as traumatic brain injuries, cardiovascular disorders, disorders of the brain during aging and atherosclerosis, epilepsy, treatment of neurotic and neurosis-like disorders and various violations in alcoholism including withdrawal symptoms of acute intoxications and other diseases.

Mexitol is included (a grouping called emoxypine) in the List of Essential Drugs (VED) for 2015 year (Order of the Government of the Russian Federation of December 30, 2014 N 2782-p), in the list of medicines available on prescription (doctor's assistant) in the provision of additional free medical care to certain categories of citizens entitled to receive state social assistance to complete the requirements for medicines and medical items and visiting team ambulance (№445n order of 11 June 2010.).

Mexitol can be successfully used for the correction of violations observed during the disadaptation of various origins, which determines its complex mechanism of action and, above all, anti-oxidant (inhibition of both enzymatic and non-enzymatic lipid peroxidation processes, reduction of NO, increased activity of antioxidant enzymes) and membrane protective (reducing viscosity and increasing membrane fluidity, change the phospholipid composition) action, as well as its ability to attenuate glutamate exci-

торов, таких как: стрессы, конфликтные ситуации, электрошок, физические и умственные перегрузки, гипоксия, ишемия, лишение сна, травмы, различные интоксикации [8, 13, 14, 34, 35]. Показано, что мексидол устраняет избыточную активность процессов свободнорадикального окисления в динамике посттравматического периода и оказывает протективное влияние на биоэнергетические процессы в головном мозге при черепно-мозговой травме путем изменения функционального состояния дыхательной цепи митохондрий [22]. Высокой эффективностью мексидол обладает при различных состояниях, сопровождающихся нейродегенерацией, нарушением памяти и сна, дементными и паркинсоническими проявлениями [5, 37, 38, 39, 41].

Мексидол обладает высоким терапевтическим эффектом при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний. Мексидол применяется при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии и вегетососудистой дистонии, а также при черепно-мозговых травмах, сердечно-сосудистых расстройствах, нарушениях функций мозга при старении и атеросклерозе, эпилепсии, лечении невротических и неврозоподобных расстройств, различных нарушений при алкоголизме, в том числе абстинентного синдрома, острых интоксикациях и других заболеваниях. Мексидол входит (под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат) в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) на 2015 год (распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. N 2782-р), в Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи, в требования к комплектации ЛС и ИМН укладки выездной бригады скорой медицинской помощи (приказ №445н от 11 июня 2010г.).

Мексидол может быть с успехом использован для коррекции нарушений, наблюдаемых при дезадаптации различного генеза, что определяет его комплексный механизм действия и, прежде всего, антиоксидантное (ингибирование как ферментативных, так и неферментативных процессов ПОЛ, снижение уровня NO, повышение активности антиоксидантных ферментов) и мембранопротекторное (уменьшение вязкости и увеличение текучести мембран, изменение фосфолипидного

totoxicity and restore the energy balance of the cell. Through the indicated mechanisms affecting the set of chemical and physical processes, and providing the necessary pairing of its main components (receptors, ion channels, enzymes, etc.), Mexidol is able to have a positive impact on the functioning of cellular structures associated with the transmission of information and the development of various pathological states, including a deadaptation.

Reference

1. Aliev A.N. Harakteristika protivosudorozhnoj aktivnosti v rjadu proizvodnyh 3-oksipiridina: Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Baku. 1987. – 21 p.
2. Val'dman A.V., Voronina T.A., Smirnov L.D. et al. Vlijanie proizvodnyh 3-oksipiridina na central'nuju nervnuju sistemu. // Bjull. jeksper. biol. i med. 1985. HSIH. № 1. P. 60-62.
3. Voronina T.A., Smirnov L.D., Djumaev K.M. – Vlijanie membranomoduljatora iz klassa 3-oksipiridina na farmakologicheskuju aktivnost' psihotropnyh preparatov. // Bjull. jeksper. biol. i med. 1985. HSIH. № 5. P. 519-522.
4. Voronina T.A., Garibova T.L., Smirnov L.D. et al. Geropsihotropnye svojstva antioksidanta iz klassa 3-oksipiridina v jeksperimente. // Bjull. jeksper. biol. i med. 1986. CII. № 9. P. 307-310.
5. Voronina T.A., Markina N.V., Nerobkova L.N. Vlijanie veshhestv iz klassa nootropov na povedenie krysa v uslovijah deprivacii paradoksal'noj fazy sna // Zhurn. vyssh. nervn. dejatel'nosti. 1986. SII. № 9. P. 963-967.
6. Voronina T.A., Smirnov L.D., Aliev A.N. et al. // Zavisimost' mezhdu himicheskim stroeniem i protivosudorozhnoj aktivnost'ju proizvodnyh 3-oksipiridina // Farmakol. i toksikol. 1987. №1. P. 27-30.
7. Voronina T.A., Kutepova O.A., Zolotov N.N. – Vlijanie antioksidantov iz klassa 3-oksipiridina na vyzvanное jetanolom narushenie obucheniya u myshej i nakoplenie lipofuscina. // Bjull. jeksper. biol. i med. 1989. № 3. P. 314-316.
8. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Markina N.V. et al. Vozmozhnye mehanizmy dejstvija membranoaktivnyh veshhestv s antioksidantnymi svojstvami v jekstremal'nyh situacijah. // Kletochnye mehanizmy realizacii farmakologičeskogo jeffekta (red. S.B.Seredenin). M. 1990. P. 54-77.
9. Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropnye preparaty, dostizhenija i novye problemy (problemnaja stat'ja) // Jeksperim. i klinič. farmakologija. 1998. 61. № 4. P. 3-9.
10. Voronina T.A. Novye napravlenija poiska nootropnyh preparatov (problemnaja stat'ja) // Vestnik RAMN. 1998. №1. P.16-21.
11. Voronina T.A. Gipoksija i pamjat'. Osobennosti jeffektov i primenenija nootropnyh preparatov // Vestnik RAMN. – 2000. – № 9. – P. 27-34.
12. Voronina T.A. Antioksidant meksidol. Osnovnye jeffekty i mehanizm dejstvija. // Psihofarmakol. i biol. Narkologija. – 2001. – №1. – P. 2-12.
13. Voronina T.A., Smirnov L.D., Teleshova E.S. et al. Antistressornye jeffekty antioksidanta meksidola i ego analogov v jekstremal'nyh situacijah // Tavricheskij Zh.Psihiatrii. 2002. 6. № 2. P. 73-74.

состава) действие, а также его способность ослаблять глутаматную эксайтотоксичность и восстанавливать энергетический баланс клетки. Через обозначенные выше механизмы, оказывая влияние на совокупность химических и физических процессов и обеспечивая необходимое сопряжение основных ее элементов (рецепторы, ионные каналы, ферменты и др.), мексидол способен оказывать позитивное воздействие на функционирование клеточных структур, связанных с передачей информации и развитием различных патологических состояний, в том числе и при деадаптации.

Библиографический список

1. Алиев А.Н. Характеристика противосудорожной активности в ряду производных 3-оксипиридина: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Баку, 1987. – 21 с.
2. Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему / А.В. Вальдман, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов и др. // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1985. – Т. ХСІХ, № 1. – С. 60-62.
3. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридина на фармакологическую активность психотропных препаратов // Бюл. экспер. биол. и мед. 1985. Т. ХСІХ, № 5. С. 519-522.
4. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д. и др. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте // Бюл. экспер. биол. и мед. 1986. Т. СІІ, № 9. С. 307-310.
5. 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. деятельности. 1986. Т. СІІ, № 9. С. 963-967.
6. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Алиев А.Н. и др. // Зависимость между химическим строением и противосудорожной активностью производных 3-оксипиридина // Фармакол. и токсикол. 1987. №1. С. 27-30.
7. Воронина Т.А., Кутепова О.А., Золотов Н.Н. Влияние антиоксидантов из класса 3-оксипиридина на вызванное этанолом нарушение обучения у мышей и накопление липофусцина // Бюл. экспер. биол. и мед. 1989. № 3. С. 314-316.
8. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В. и др. Возможные механизмы действия мембраноактивных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М., 1990. С.54-77.
9. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы (проблемная статья) // Эксперим. и клинич. фармакология. 1998. Т. 61, № 4. С. 3-9.
10. Воронина Т.А. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья) // Вестник РАМН. – 1998. – №1. – С.16-21.
11. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 27-34.
12. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные
14. Voronina T.A., Jasnecov V. V., Smirnov L.D. et al. Jеffekty meksidola v jekstremal'nyh situacijah // Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina, 2007, t.41,№1, P.42-47.
15. Voronina T.A. Meksidol. Osnovnye nejropsihotropnye jеffekty i mehanizm dejstvija // «Farmateka». – 2009. – Т.180, №6. – P.1-4.
16. Djumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologij CNS. M. 1995. 271 p.
17. Eremenko A.V. Rol' membranotropnyh svojstv proizvodnyh 3-oksipiridina v farmakologicheskom jеffekte: Avtoref. diss. kand. biol. nauk. – M. 1988. – 22 p.
18. Eremenko A.V., Avdulov N.A., Gankina E.M. et al. Vlijanie subhronicheskogo vvedenija fenazepama i sinteticheskikh antioksidantov na funkcional'noe sostojanie sinapticheskikh membran kory golovnoho mozga kryс, podvergnutyh dlitel'nomu stress-vozdеjstviju // Bjul. jeksper. biol i med. 1988. 1. P. 38-40.
19. Kutepova O.A. Geropsihotropnye svojstva antioksidanta meksidola i demanol acegljumata (jeksperimental'noe issledovanie): Avtoref. diss. kand. biol. nauk. – M. 1990. – 25 p.
20. Luk'janova L.D., Atabaeva R.E., Shepeleva S.Ju. Biojenergeticheskie mehanizmy antigipoksicheskogo dejstvija suksinatsoderzhashhego proizvodnogo 3-oksipiridina // Bjul. jeksper. biol i med. 1993. № 3. P. 259-260.
21. Luk'janova L.D. Sovremennye problemy gipoksii // Vestnik RAMN. 2000. – № 9. – P. 3-12.
22. Motin V.G., Kalashnikov N.V., Reznik E.V. et al. Nootrop meksidol blokiruet NMDA podtip glutamatnyh receptorov/kanalov // Chelovek i lekarstvo: tez dokl XI kongr. M., 2004, P.261-262.
23. Novikov V.E., Kulagin K.N., Kovaleva L.A., Aktivnost' lipidnoj peroksidacii v dinamike cherepno-mozgovoј travmy i ee krrеkcija meksidolom // Aktivnye formy kisloroda, oksid azota, antioksidanty i zdorov'e cheloveka: tr. 4-j nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uch. Smolensk, 2005, P.283-284.
24. Djumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. et al. Patent Nootropnoe sredstvo. №1761146. 1985.
25. Smirnov L.D., Voronina T.A., Djumaev K.M. et al., Patent Protivoalkogol'noe sredstvo, № 1777878. 1984.
26. Smirnov L.D., Voronina T.A. Patent Lekarstvennoe sredstvo dlja lechenija narkomanij. № 2159615. 1999.
27. Patent Anksioliticheskoe, protivоalkogol'noe, cerebroprotektornoe lekarstvennoe sredstvo // Smirnov L.D., Voronina T.A. № 2145855. 1999.
28. Sariev A.K., Farmakokinetika proizvodnyh 3-oksipiridina v jeksperimente: Avtoref. kand. med. nauk. – M., 1987. – 23 p.
29. Seredenin S.B., Blednov Ju.A., Voronina T.A. et al. Vlijanie membranomoduljatora 3-oksipiridina na jemocional'no-stressovuju reakciju i svjazyvanie N3-diazepama v mozge inbrednyh myshej // Himiko-farm. zhurn. 1987 № 2. S. 134-137.
30. Tilekeeva U.M. Psihotropnye svojstva proizvodnyh 3-oksipiridina: Avtoref. dis. kand. med. nauk. – M., 1986. – 20 p.
31. Shhul'kin A.V. Vlijanie meksidola na razvitie fenomena jeksajtotoksichnosti nejronov in vitro // Zhurn. «Nevrologii i psihiatrii». – 2012. – Т. 2. –P. 35-39.
32. Jasnecov Vik.V. Vlijanie nekotoryh nejrotropnyh veshhestv na dyhanie mitohondrij kletok golovnoho mozga

- эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2001. – №1. – С. 2-12.
13. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Телешова Е.С. и др. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола и его аналогов в экстремальных ситуациях // Таврический журнал психиатрии. 2002. Т. 6, № 2. С. 73-74.
 14. Воронина Т.А., Яснецов В. В., Смирнов Л.Д. и др. Эффекты мексидола в экстремальных ситуациях // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. Т. 41, №1. С. 42-47.
 15. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Фарматека. – 2009. – Т. 180, №6. – С. 1-4.
 16. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 271 с.
 17. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте: Автореф. дис. канд. биол. наук – М., 1988. – 22 с.
 18. Еременко А.В., Авдулов Н.А., Ганкина Е.М. и др. Влияние субхронического введения феназепам и синтетических антиоксидантов на функциональное состояние синаптических мембран коры головного мозга крыс, подвергнутых длительному стресс-воздействию // Бюл. exper. биол и мед. 1988. Т. 1. С. 38-40.
 19. Кутепова О.А. Геропсихотропные свойства антиоксиданта мексидола и деманол ацеглюмата (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1990. – 25 с.
 20. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина // Бюл. exper. биол и мед. 1993. № 3. С. 259-260.
 21. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 3-12.
 22. Мотин В.Г., Калашников Н.В., Резник Е.В. и др. Нотроп мексидол блокирует NMDA подтип глутаматных рецепторов/каналов // Человек и лекарство: тез. докл. XI конгр. М., 2004. С. 261-262.
 23. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной пероксидации в динамике черепно-мозговой травмы и ее коррекция мексидолом // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: тр. 4-й науч.-практ. конф. с междунар. уч. Смоленск, 2005. С. 283-284.
 24. Патент №1761146. 1985. Ноотропное средство // Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. и др.
 25. Патент №1777878. 1984 Противопоалкогольное средство // Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М. и др.
 26. Патент №2159615. 1999. Лекарственное средство для лечения наркомании // Смирнов Л.Д., Воронина Т.А.
 27. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент Анксиолитическое, противопоалкогольное, церебропротекторное лекарственное средство // Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. № 2145855. 1999.
 28. Сариев А.К. Фармакокинетика производных 3-оксипиридина в эксперименте: Автореф. канд. мед. наук. – М., 1987. – 23 с.
 29. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Воронина Т.А. и др. крывает // Vestnik VolGMU. – 2009. – №2. – P.72-73.
 33. Jasnecov Vik. V., Smirnov L.D., Jefferktivnost' novyh proizvodnyh 3-gidroksipiridina, obladajushhih antioksidantnoj aktivnost'ju, pri razlichnyh vidah gipoksii // Trudy mezhdunarodnoj konferencii «Bioantioksidant». M., 2006, P.292-293.
 34. Jasnecov Vik. V. Zashhitnoe dejstvie proizvodnyh 3-gidroksipiridina pri jekstremal'nyh vozdeystvijah // Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. – 2007. – T.41,№6. – P.5-12.
 35. Jasnecov Vik. V., Voronina T.A. Dejstvie semaksa i meksidola na modeli ishemii mozga u kryс // Jekspер i klin farmakologija, 2009, T. 22, №1, P. 68-70.
 36. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., et al., The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylenetetrazole-induced epileptiform model seizures // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 27. P. 487-492.
 37. Voronina T.A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs // Neuropharmacology. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. – 1992. – Vol. 2. – P. 51-108.
 38. Voronina T.A., Kutepova O.A. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant // Drug Dev. Res. 1988. Vol. 14. P. 353-358.
 39. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Kutepova O.A. Pharmacological correction of CNS functional disorders and parkinsonian syndrome in old animals // Ann. Ist. Super. Sanita, 1990. Vol 26. P. 55-60.
 40. 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.
 41. Voronina T.A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. New Pharmacological Strategies // In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. – Boston, 1994. – P. 265-269.
 42. Yunbo Li. Antioxidants in biology and Medicine. Nova Science Publishers, 2011. – 423 p.

- Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ-диазепама в мозге инбредных мышей // Химико-фарм. журн. 1987 № 2. С. 134-137.
30. Тилекеева У.М. Психотропные свойства производных 3-оксипиридина: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1986. – 20 с.
 31. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro* // Журн. «Неврологии и психиатрии». – 2012. – Т. 2. – С. 35-39.
 32. Яснецов Вик.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вестник ВолГМУ. – 2009. – №2. – С. 72-73.
 33. Яснецов Вик. В., Смирнов Л.Д. Эффективность новых производных 3-гидроксипиридина, обладающих антиоксидантной активностью, при различных видах гипоксии // Труды Междунар. конф. «Биоантиоксидант». М., 2006. С. 292-293.
 34. Яснецов Вик. В. Защитное действие производных 3-гидроксипиридина при экстремальных воздействиях // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т. 41, №6. – С. 5-12.
 35. Яснецов Вик. В., Воронина Т.А. Действие семакса и мексидола на модели ишемии мозга у крыс // Эксперим. и клинич. фармакология. 2009. Т. 22. №1. С. 68-70.
 36. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G. et al. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylenetetrazole-induced epileptiform model seizures // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 27. P. 487-492.
 37. Voronina T.A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs // Neuropharmacology. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. – 1992. – Vol. 2. – P. 51-108.
 38. Voronina T.A., Kutepova O.A. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant // Drug Dev. Res. 1988. Vol. 14. P. 353-358.
 39. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Kutepova O.A. Pharmacological correction of CNS functional disorders and parkinsonian syndrome in old animals // Ann. Ist. Super. Sanita. 1990. Vol 26. P. 55-60.
 40. 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.
 41. Voronina T.A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. New Pharmacological Strategies // In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. – Boston, 1994. – P. 265-269.
 42. Yunbo Li. Antioxidants in biology and Medicine. Nova Science Publishers, 2011. – 423 p.