

# РОЛЬ ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ ИНСУЛЬТА И СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ. АНТИГИПОКСАНТЫ

УДК 615.015  
DOI: 10.17816/RCF14163-70

© Т.А. Воронина

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Статья принята к печати 21.01.2016

## Ключевые слова:

гипоксия; антигипоксанты; антиоксиданты; ишемия мозга; инсульт; судороги.

## Резюме

В обзоре рассматриваются основные виды гипоксии и причины, приводящие к ее развитию, обсуждаются

механизмы развития гипоксических состояний. Особое внимание уделяется гипоксии мозга и ее роли в развитии инсультов и судорожных состояний. Обсуждаются особенности применения антигипоксантов и антиоксидантов при различных гипоксических состояниях, в том числе при инсультах и судорогах.

## THE ROLE OF HYPOXIA IN STROKE AND CONVULSIVE STATES. ANTIHYPOXANTS

© T.A. Voronina

FSBSI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016, vol. 14, No. 1, pp. 63-70

Accepted: 21.01.2016

◆ **Keywords:** hypoxia; antihypoxants; antioxidants; cerebral ischemia; stroke; convulsions.

◆ **Abstract:** The review deals with the main types of hypoxia and the reasons leading to its development, discusses the development of mechanisms of hypoxia. Particular at-

tention is paid to brain hypoxia and its role in the development of strokes and convulsive states. The features of the application of antihypoxants and antioxidants at different hypoxic conditions including stroke and seizures are discussed.

Гипоксия — патологическое состояние, возникающее из-за недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения его утилизации клетками, которое возникает при воздействии различных внешних и внутренних факторов, в том числе при критических состояниях, связанных с болезнью или повреждением органов и тканей. Вопросы гипоксии и антигипоксантов хорошо освещены в фундаментальных работах отечественных ученых [1, 2, 9, 12, 16, 17, 19, 20, 23, 25, 27]. Кислород необходим для реакций окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи и оксигеназных реакций в электрон-транспортной системе митохондрий, в генерации свободнорадикального окисления (СРО), образовании активных форм кислорода и для других процессов. Выделяют несколько основных видов гипоксий: экзогенную (гипоксическую), дыхательную (респираторную), циркуляторную (сердечно-сосудистую), гемическую, тканевую, перегрузочную, смешанную. Описывают также эндогенную гипоксию, возникающую в результате патологических процессов и болезней, а по времени развития выделяют молниеносную (секунды, минуты), острую (часы) и хроническую гипоксию (например, при сердечной недостаточности, церебральном атеросклерозе, дисциркуляторной энцефалопатии).

Независимо от вида гипоксии в ее основе лежит дефицит энергии — недостаточность клеточной энергообразующей системы митохондриального окислительного фосфорилирования, т.е. наблюдается несоответствие продукции энергии в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки. Дефицит энергии (аденозинтрифосфата (АТФ) и др.) приводит к метаболическим и структурным сдвигам в различных органах и тканях. Активирующийся в результате дефицита энергии (при нарушении процессов окислительного фосфорилирования) анаэробный гликолиз сначала частично компенсирует недостаток АТФ, но затем наблюдается накопление лактата, развитие ацидоза, который активирует некоторые фосфолипазы и протеазы, что ведет к усилению распада фосфолипидов и белков, деструкции клеточных структур, усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушению структуры и функции мембран.

Дефицит кислорода оказывает влияние на все органы и ткани организма, но наиболее чувствительным к гипоксии является головной мозг, который называют «критическим органом», поскольку уже через 8–15 с острой гипоксии у человека наблюдается потеря сознания. Масса головного мозга составляет около 2,5% общей массы тела, а утилизирует

мозг 20–25 % всего потребляемого организмом кислорода. Нейроны коры головного мозга потребляют 353–450 мкл кислорода в минуту (глиоцит и гепатоцит только 60 мкл). Гипоксию головного мозга вызывают многие внешние причины: пребывание в душных помещениях, гиподинамия, стресс, нарушения сна, перегревание, переохлаждение, работа с токсическими веществами, носительство патогенов, неполноценное питание, курение, употребление алкоголя и наркотиков и др. Гипоксия наблюдается при различных болезнях: заболеваниях сердечно-сосудистой системы (церебральный атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, инсульт, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, внезапная остановка сердца, варикозная болезнь), недостаточности легочного дыхания, анемии, нарушении свертывания крови, сахарном диабете, состояниях, вызванных стрессом, инфекцией, травмой, судорожных состояниях, синдроме ночных апноэ, синдроме позвоночной артерии при шейном остеохондрозе, различных типах асфиксии, длительных кровотечениях, параличе дыхательных мышц, отравлении угарным газом и др.

Гипоксия ухудшает развитие основного заболевания. Хроническая гипоксия головного мозга вызывает мозговую недостаточность, которая характеризуется многочисленными проявлениями: прогрессирующим ухудшением памяти, нарушением внимания, неадекватностью мыслительных процессов, плохим усвоением новой информации и снижением умственной работоспособности, прогрессирующим снижением ментальных функций вплоть до слабоумия, постоянным головокружением, частыми сменами настроения, головной болью, шумом и звоном в ушах, периодической тошнотой и рвотой по утрам, быстрой утомляемостью, нарушением речи, координации, нарушением сна (сонливость днем, бессонница ночью), развитием депрессивного состояния и другими психическими нарушениями, раздражительностью, плаксивостью, обидчивостью.

При хронической гипоксии включаются адаптационные процессы: возрастает глубина и частота дыхания, включаются резервные альвеолы в легких, увеличивается частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление, перераспределяется кровоток (снижается в периферических тканях), костный мозг продуцирует повышенное количество эритроцитов, образуются коллатеральные сосуды, что обеспечивает гипоксический участок дополнительной порцией крови и кислородом. Однако, повышая жизнедеятельность, эти эффекты могут привести к вторичным патологическим изменениям.

Критическую роль гипоксия играет в urgentных ситуациях, в частности при инсульте и судорожных припадках. Согласно современным представлениям от начала ишемического процесса до гибели клеток при инсульте прослеживается несколько взаимосвязанных фаз [9]. На первом этапе наблюдается индук-

ция долговременных постепенных функциональных нарушений, которые можно разбить на три группы. Первая группа представлена процессами, называемыми инициаторными и активаторными, которые включают несколько цепочек событий, состоящих из нескольких звеньев. Первая характеризуется снижением АТФ, затем Na/K-АТФазы, повышением глутамата, что приводит к повышению внутриклеточного натрия и образованию свободных радикалов (CP) ( $^{\cdot}\text{O}_2$ ) и еще большему снижению АТФ, и, как итог, наблюдается резкое повышение уровня внутриклеточного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Вторая цепочка связана с уменьшением скорости электронного транспорта, усилением гликолиза, снижением внутриклеточного pH и увеличением активности фосфолипаз, повышением уровня свободных жирных кислот, снижением АТФ. Итогом этих процессов является резкое увеличение CP. Третья группа долговременных функциональных нарушений включает повышение  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфолипазы А2, повышение CP. И наконец, выделяется цепочка, при которой первичными являются повышение CP и оксида азота, что приводит на следующем этапе к образованию пероксинитрита. На конечной стадии в результате всех обозначенных выше изменений происходят апоптоз и аутофагоцитоз, приводящий к гибели клеток.

Существенная роль отводится гипоксии при развитии судорожных состояний. Основным эпилептогенным механизмом, действующим на уровне нейрона, являются изменения в системе вольтаж-зависимого мембранного проведения, приводящие к пароксизмальному деполяризационному сдвигу мембранного потенциала и повышенной тенденции к деполяризации. Имеется три концепции, объясняющие это явление [13]: концепция эпилептического нейрона, согласно которой повреждения в мембране или метаболизме нейрона приводят к его сверхчувствительности; концепция «эпилептического окружения» — нарушение регуляции концентрации экстрацеллюлярных ионов, или трансмиттеров, или тех и других, приводящее к их дисбалансу и повышению нейронной возбудимости; концепция нейронной популяции — массивная анатомическая и (или) функциональная альтерация нейронов, которая вызывает в нервной сети облегчение возбудимости (концепция нервной сети). При этом изменения, возникающие в самом нейроне, играют основную роль в происхождении идиопатической эпилепсии, в то время как процессам, происходящим в окружении нейрона, т.е. в очаге поражения, принадлежит главная роль в развитии симптоматической эпилепсии. И наконец, процессы облегчения возбудимости в нейронной сети значимы и в том и в другом случае. Функциональное состояние нейрона зависит от заряда по обе стороны нейронной мембраны. Состояние его покоя, так же как и возбуждения и торможения, определяется прежде всего электролитным балансом  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , перемещение которых, так же как и других ионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ), опосредуется потенциал-зависимыми ионными каналами.

Чрезмерная нейрональная активность при судорогах является причиной ишемических изменений нервных клеток [13]. При эпилептическом приступе наблюдаются острые и хронические изменения нейронов, обеднение и опустошение коры головного мозга, а также активный глиоз, и эти изменения описываются как проявления острой и хронической ишемической эпилептической энцефалопатии. Резкая активация катаболических процессов, необходимых для покрытия энергетических затрат, вызываемых эпилептическими разрядами, происходит на фоне относительной недостаточности кровотока. Увеличение кровотока неадекватно, и метаболический спрос значительно превышает предложение. Кроме того, за каждым судорожным приступом наблюдается падение церебральной перфузии, сопровождающееся медленной активностью на ЭЭГ. Большое значение при развитии судорог придается изменениям, происходящим в митохондриях, а именно расстройству окислительного фосфорилирования с нарушением продукции энергии и кальциевого гомеостаза. При этом в инициации судорог может иметь большое значение дефицит ГАМК-опосредованного торможения. Для поддержания поляризации нейрона энергия, источником которой является АТФ, расходуется на деятельность катионного насоса, поддерживающего градиент  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  вне и внутри мембраны с помощью  $\text{Na}/\text{K}$ -АТФазы. На этот процесс существенно влияют ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , определяя рабочую конформацию ионпереносных каналов мембран и потенциал-зависимые характеристики мембраны нейрона. Имеет значение и ион  $\text{Mg}$ , влияющий на  $\text{Na}/\text{K}$ -АТФазу.

Дефицит АТФ, возникающий при гипоксии, приводит к расстройству транспорта ионов. Частичная инактивация ионного насоса может возникать также при дефиците моноаминов (дофамина, норадреналина, серотонина). Все это ведет к нестабильности мембраны и повышенной тенденции к пароксизмальному деполяризованному сдвигу. Во время возбуждения нейрона ионы  $\text{K}^+$  не только выходят за пределы клеточной мембраны, но и депонируются глией, что имеет немаловажное значение в функциональном состоянии последней. При «разрядке» нейронов ионные потоки митохондриального и цитоплазматического  $\text{K}^+$  устремлены в глиоциты, а  $\text{Na}^+$  — в нейроны, а при «зарядке» наоборот. В связи с этим в качестве основы эпилептогенеза рассматривается система нейрон-глиоцит-миоцит с определенной метаболической структурой — относительно высокой концентрацией  $\text{K}^+$  в митохондриях, обусловленной повышенным потреблением кислорода при сниженном образовании АТФ [13, 24]. Таким образом, нарушение процессов метаболического воспроизведения энергии (при гипоксии) и расстройство баланса нейромедиаторов влекут за собой изменения дифференцированного распределения электролитов, деполяризацию и нарушение электролитного метаболизма, в частности энергозависимого калий-натриевого насоса.

Одним из ключевых фактов, установленных в последнее десятилетие, в связи с введением методов функциональной нейровизуализации является выявление в эпилептогенном очаге в интериктальном периоде гипометаболизма. По этой причине рассматриваются данные о падении интенсивности сигнала, уровня оксигенации в эпилептогенном очаге в интериктальном периоде (в частности, при височной эпилепсии), что вызывает извлечение максимального количества кислорода [13, 35]. Кроме того, в период, предшествующий припадку, установлена корреляция значительного повышения перфузии в эпилептическом очаге с одновременной дезоксигенацией.

## АНТИГИПОКСАНТЫ

При гипоксии необходимо поддерживать нормальную работу сердечно-сосудистой системы, легочного дыхания, водно-электролитный баланс и кислотно-основное равновесие. Для лечения последствий гипоксии применяют различные средства, в том числе общую и церебральную гипертермию, гипербарическую оксигенацию, сосудорасширяющие лекарства, для предотвращения нарушений микроциркуляции — антикоагулянты, при гипоксическом отеке полушарий — противоотечные препараты, а также снотворные и средства для наркоза, нейролептики и транквилизаторы, агонисты альфа-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов и др.

Наибольшую перспективу при лечении гипоксии представляют собственно антигипоксантами, предупреждающие/устраняющие нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью, т.е. обладающие противогипоксическим действием и способствующие нормализации обменных процессов в тканях [1, 6, 11, 12, 14, 19, 21, 23].

Создание антигипоксантов является приоритетом отечественной науки. Первые синтетические антигипоксантами были созданы ленинградскими фармакологами (С.Я. Арбузов, В.М. Виноградов, Л.В. Пастушенков и др.) в 60-е годы прошлого века. Родоначальником направления по созданию веществ, ослабляющих гипоксию путем поддержания и повышения энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, является профессор В.М. Виноградов, под руководством которого были созданы первые «истинные» антигипоксантами — гутимин и амтизол, с успехом применяющиеся при критических состояниях с ишемическими и гипоксическими расстройствами.

Энергетический статус клетки в условиях гипоксии можно улучшить несколькими путями: повышением эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода вследствие предупреждения процесса разобщения окисления и фосфорилирования; возмещением утраченных компонентов

дыхательной цепи; ослаблением ингибирования реакций цикла Кребса, особенно поддержанием активности сукцинатоксидазного звена; формированием искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь; экономизацией использования кислорода и снижением кислородного запроса тканей; увеличением образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата; снижением расходования АТФ клеткой на процессы, не определяющие экстренное поддержание жизнедеятельности; введением извне высокоэнергетических соединений; ограничением процессов свободнорадикального окисления.

Механизм противогипоксического действия гутимина и амтизола обусловлен прежде всего оптимизацией функций митохондрий [23]. Препараты стабилизируют митохондриальные мембраны, уменьшают угнетение дегидрогеназ цикла Кребса, предотвращают разобщение окисления и фосфорилирования, увеличивая тем самым продукцию АТФ на единицу потребляемого дефицитного кислорода. Гутимин и амтизол обладают способностью снижать кислородный запрос тканей благодаря ингибированию нефосфорилирующих видов окисления (микросомального и свободнорадикального), в результате чего происходит экономия кислорода для потребления в энергопродуцирующих окислительных реакциях в митохондриях. Кроме того, гутимин и амтизол вызывают активацию гликолиза с увеличением анаэробного образования АТФ и не только уменьшают образование лактата, но и усиливают его утилизацию в реакциях глюконеогенеза, обеспечивая тем самым и ресинтез углеводов, запасы которых в организме невелики.

Антигипоксические свойства выявлены у биологически активных веществ из лекарственных растений: производных антрацена, сапонинов, кумаринов, флавоноидов, спиртов фенолового ряда и их гликозидов и др. [14]. Повышают устойчивость к гипоксии вещества с антиоксидантным действием, в том числе природные антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротины, производные пирокатехина, витамин К, убихинон, цистеин, глутатион и некоторые микроэлементы (кремний, медь, селен, хром, цинк) [3]. Антигипоксическим эффектом обладает левокарнитин, который участвует в транспорте одноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс и в модуляции внутриклеточного пула кофермента А, который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов, что является важным для оптимизации энергетического метаболизма [28].

В качестве антигипоксантов можно рассматривать средства, оказывающие модулирующее влияние на активность эндогенных регуляторов функций в ЦНС, например белков S100, которые относятся к семейству  $Ca^{2+}$ -связывающих белков, среди которых в ЦНС доминирующее положение принадлежит димеру S100 В, участвующему в многочисленных внутри- и внеклеточных процессах, в частности

увеличивает выживаемость нейронов, участвует в трансдукции  $Ca^{2+}$ -сигнала (сопрягая повышающийся уровень внутриклеточного кальция и фосфорилирование белков), регулирует энергетический метаболизм клетки [36]. Кроме того, S100В влияет на импульсную активность нейронов за счет модуляции  $K^+$ -токов: при воздействии белка на нейрон происходит гиперполяризация потенциала покоя и подавляется спонтанная генерация потенциалов действия. S100В используют в качестве диагностического маркера при различных заболеваниях, в частности гипоксического повреждения мозга (например, ишемии после инсульта) и болезни Альцгеймера [34, 36].

В настоящее время не существует низкомолекулярных лигандов, с помощью которых можно было бы регулировать активность белков S100. Однако воздействие на функции белка можно осуществить с помощью антител. В частности, в лечебной практике применяются препараты (тенотен, диваза, бризантин, колофорт и пропротен-100), активным компонентом которых являются релиз-активные формы антител к белку S100 (РА анти-S100). Особенность данных препаратов заключается в том, что при использовании определенной технологии разведения и приготовления анти-S100 приобретают так называемую релиз-активность (РА), благодаря чему препараты способны оказывать модифицирующее воздействие на эндогенный лиганд — белок S100. Показано, что РА анти-S100 обладает в эксперименте анксиолитическим, антистрессорным, антидепрессивным эффектами, оказывает ноотропное, противогипоксическое, нейропротекторное действие на моделях геморрагического и ишемического инсультов, рассеянного склероза и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. РА анти-S100 способен увеличивать продолжительность жизни и число выживших животных в условиях гипобарической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Например, в условиях острой гипобарической гипоксии, при подъеме животных на высоту 11 тыс. метров РА анти-S100 статистически достоверно увеличивает продолжительность жизни животных и число выживших животных. Современные *in vitro* модели ишемии головного мозга включают модели создания гипоксии клеток мозга (модели с депривацией кислорода), модели с депривацией кислорода и одновременного создания других условий (депривация кислорода и глюкозы, депривация кислорода/глюкозы и создание метаболических условий ишемии). При этом часто используют перевиваемые культуры нейробластомы — клетки, у которых есть все основные свойства, типичные для нейронов. В опытах на клетках нейробластомы опухоли мыши (С 1300) клетки помещали в среду с РА анти-S100, предварительно азириванную бескислородной газовой смесью (95%  $N_2$  и 5%  $CO_2$ ) на 20 ч. Контрольные культуры находились в  $CO_2$ -инкубаторе в стандартной среде, содержащей глюкозу.

РА анти-S100 вносили в культуральную среду одновременно с клетками, или за 20 ч до гипоксического воздействия, далее клетки переносили в среду без препарата, за 20 ч до гипоксического воздействия и на всем его протяжении и затем (по числу выживших клеток) оценивали нейропротекторную активность РА анти-S100. Во всех вариантах опыта РА анти-S100 оказывал выраженное противогипоксическое, нейропротекторное действие, достоверно увеличивая выживаемость клеток соответственно на 27, 32 и 35% по сравнению с контролем [22]. В клинике РА анти-S100 (отдельно или в составе комплексных препаратов) проявляет противогипоксический, нейропротекторный, ноотропный, антиамнестический, анксиолитический, стресс-протекторный, антиастенический и антидепрессивный эффекты, в том числе при задержках психоречевого развития у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС [29].

Препараты с антиоксидантным, противогипоксическим, нейропротекторным действием, способные остановить ишемический каскад, в том числе при инсультах и судорожных состояниях, являются перспективными средствами лечения как при моно-, так и при политерапии. В качестве примера рассмотрим отечественный препарат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, который был создан в НИИ фармакологии РАМН в середине 1980-х годов и под названием «мексидол» был введен в лечебную практику. Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых молекул: 2-этил-6-метил-3-оксипиридина и янтарной кислоты и является препаратом с мультитаргетным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов [4–7]. Основными компонентами механизма действия мексидола являются антиоксидантные, мембранотропные эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [10, 15, 19, 26, 30, 37]. Мексидол ингибирует процессы ПОЛ; с одной стороны, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы. Показано, что мексидол достоверно подавляет как аскорбатзависимое — ферментативное, так и НАДФН<sub>2</sub>-зависимое — ферментативное железоиндуцируемое ПОЛ в гомогенатах мозга, при этом в высоких концентрациях препарат не оказывает прооксидантного действия [30]. Мексидол умеренно подавляет активность NOS-индуцибельной изоформы. Так как при патологических состояниях повышается активность в основном индуцибельной изоформы, то данный эффект мексидола может играть существенную роль в повышении резистентности нейронов к гипоксии. По своей антиоксидантной активности мексидол превосходит эмоксипин и проксипин [26]. Установлено, что мек-

сидол связывает супероксидный анион-радикал и повышает активность СОД, но не влияет на активность 1-изофермента глутатион-SH-трансферазы и каталазы и значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [30].

Мексидол обладает отчетливым противогипоксическим действием, что выражается в его способности увеличивать продолжительность жизни и число выживших животных в условиях различных гипоксических состояний: гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Мексидол эффективен на различных экспериментальных моделях инсульта [7, 8, 32]. Механизм противогипоксического действия мексидола связан прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий. Действие мексидола связано с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат, играющих роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [15–17, 32]. Установлено, что мексидол в концентрациях 1–5 мМ дозозависимо увеличивает скорость потребления кислорода клетками головного мозга и, таким образом, стимулирует дыхание митохондрий, а ингибитор комплекса II дыхательной цепи (сукцинатдегидрогеназа) малонат полностью подавляет стимулирующие эффекты мексидола, что свидетельствует об участии комплекса II в реализации действия препарата [31].

Мексидол обладает широким спектром противосудорожных эффектов. В эксперименте на животных он ослабляет судороги, вызванные различными воздействиями: коразолом, максимальным электрошоком, стрихнином, тиосемикарбазидом, биккуллином, пикротоксином, уменьшает длительность и число разрядов первично- и вторично-генерализованных тонико-клонических судорог на модели кобальтовой эпилепсии [7, 18]. Механизм противосудорожного действия мексидола определяется влиянием на процессы СРО, клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК. Показано, что мексидол снижает повышенный при судорогах и ишемии мозга уровень NO в коре мозга, предотвращает NO-генерацию и снижает повышенный уровень продуктов ПОЛ [33].

Мексидол широко применяется в медицинской практике при лечении различных заболеваний, протекающих с нейродегенерацией, и прежде всего острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсультов, и его можно обозначить как один из наиболее эффективных препаратов, используемых при лечении этих патологий. Благодаря своему механизму действия мексидол оказывает влияние на ключевые базисные

звенья патогенеза и других заболеваний, связанных с процессами нейродегенерации, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, травмы головного мозга, судорожные состояния, стрессы и др.

До настоящего времени еще не до конца систематизированы данные, касающиеся классификации антигипоксантов и их определения. Согласно классификации С.В. Оковитого и др. [20, 21], выделяются следующие группы антигипоксантов: 1) препараты с поливалентным действием (гутимин, амтизол); 2) ингибиторы окисления жирных кислот (ОЖК): прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы I (пергекселин, этомоксир); парциальные ингибиторы ОЖК (триметазидин, ранолазин, мельдоний); непрямые ингибиторы ОЖК (карнитин); 3) сукцинатсодержащие (реамберин, оксиметилэтилпиридина сукцинат, цитофлавин) и сукцинатобразующие (оксибутират натрия, полиоксифумарин, конфумин) антигипоксанты; 4) естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром с, убихинон, идебенон); 5) искусственные редокс-системы (олифен); 6) макроэргические соединения (креатинфосфат). Л.Д. Лукьянова [16, 17] выделяет антигипоксанты прямого энергизирующего действия, коррегирующие функции дыхательной цепи, а также препараты, улучшающие доставку кислорода к тканям.

Таким образом, гипоксия многогранна, а причины и ситуации, приводящие к ее развитию, многочисленны, в частности заболевания органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем, нарушение функций желез внутренней секреции, изменение интенсивности тканевого обмена при наркозе, отравление различными ядами, действие больших физических нагрузок, нарушение работы систем регенерации воздуха в летательных аппаратах при полетах на большой высоте, в подводных лодках и других объектах, при нахождении в условиях высокогорья и др. Проблема гипоксии и создания эффективных антигипоксантов имеет большое значение как для широкой медицинской практики, так и для медицинских служб армии, флота, воздушных сил, космической медицины и других служб экстренного реагирования при критических состояниях с ишемическими и гипоксическими расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — Вып. 1. — С. 23. [Vinogradov VM, Smirnov AV. Antihypoxants — an important step towards the development of energy metabolism pharmacology. *Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy*. St. Petersburg; 1994;1:23. (In Russ).]
2. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биол. наркология. — 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 27–37. [Vinogradov VM, Krivoruchko BI. Pharmacologic brain protection against hypoxia. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2001;1(1):27-37. (In Russ).]
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51. [Vladimirov YA. Free radicals and antioxidants. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 1998;7:43-51. (In Russ).]
4. 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. [Voronina TA, Smirnov LD, Aliyev AN, et al. The relationship between chemical structure and anticonvulsant activity of 3-hydroxypyridine. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1987;1:27-30. (In Russ).]
5. 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. [Voronina TA, Nerobkova LN, Markina NV, et al. Possible mechanisms of action of membrane-active substances with antioxidant properties in extreme situations. *Kletochnye mekhanizmy realizatsii farmakologicheskogo efekta*. Moscow; 1990:54-77. (In Russ).]
6. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 27–34. [Voronina TA. Hypoxia and memory. Features and effects of the application of nootropic drugs. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2000;9:27-34. (In Russ).]
7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. неврол. и психиатрии. — 2012. — № 12. — С. 86–90. [Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2012;12:86-90. (In Russ).]
8. Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Арльт А.В. Противоишемическая защита головного мозга антиоксидантами группы 3-оксипиридина // Человек и лекарство. Рос. нац. конгр. — 1997. — С. 52. [Gaevy MD, Pogorely VE, Arlt AV. Anti-ischemic brain protecting antioxidants of 3-hydroxypyridine group. *Chelovek i lekarstvo. Rossiiskii natsional'nyi kongress*. 1997:52. (In Russ).]
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 472 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. Cerebral ischemia. Moscow: Medicine; 2001. 472 p. (In Russ).]
10. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М., 1995. — 271 с. [Dumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioxidants in prophylaxis and therapy of CNS pathologies. Moscow; 1995. 271 p. (In Russ).]
11. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1. — № 1. —

- С. 19–28. [Zarubina IV. Principles of pharmacotherapy of hypoxic conditions by antihypoxants, the quick metabolism correctors. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2002;1 (1):19-29. (In Russ).]
12. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. 368 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molecular pharmacology of antihypoxants. Saint Petersburg: N-L Publ., 2004. 368 p. (In Russ).]
  13. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2010. – 720 с. [Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men. Guidelines for doctors. Moscow: Medicine; 2010. 720 p. (In Russ).]
  14. Лесиовская Е.Е. Антигипоксанты прямого действия — перспективные нейропротекторы // *Terra Medica*. – 2012. – № 4. – С. 49–57. [Lesiovskaia EE. Direct-acting antihypoxants as perspective neuroprotectors. *Terra Medica*. 2012;4:49-57. (In Russ).]
  15. 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. [Lukyanova LD, Atabaeva RE, Shepeleva SY. Bioenergetic mechanisms of antihypoxic action of succinate 3-hydroxypyridine. *Byulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1993;131(3):259-260. (In Russ).]
  16. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // *Вестник РАМН*. – 2000. – № 9. – С. 3–12. [Lukyanova LD. Modern problems of hypoxia. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2000;9:3-12. (In Russ).]
  17. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты* / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. – М.: Истоки, 2004. – С. 8–50. [Lukyanova LD. Mitochondrial dysfunction as a typical pathological process, the molecular mechanism of hypoxia. *Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskiye i meditsinskiye aspekty*. Ed. by LD Lukyanova, IB Ushakov. Moscow: Istoki; 2004:8-50. (In Russ).]
  18. Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Алиев А.Н., и др. Об электрофизиологических и биохимических механизмах противосудорожного действия антиоксиданта из класса 3-оксипиридина // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1986. – № 12. – С. 663–665. [Nerobkova LN, Voronina TA, Aliyev AN, et al. On the electrophysiological and biochemical mechanisms of anticonvulsant action of antioxidant from the class of 3-hydroxypyridine. *Byulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1986;124(12):663-665. (In Russ).]
  19. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // *Обз. по клинич. фармакол. и лек. терапии*. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 73–87. [Novikov VE, Katunina NP. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2002;1(1):73-87. (In Russ).]
  20. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 2001. – Т. 64. – № 3. – С. 76–80. [Okovityi SV, Smirnov AV. Antihypoxants. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001;64 (3):76-80. (In Russ).]
  21. Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. – СПб.: ФАРМиндекс, 2005. – 72 с. [Okovityi SV, Shulenin SN, Smirnov AV. Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants. Saint Petersburg: FARMindeks; 2005. 72 p. (In Russ).]
  22. Панкова Т.М., Старостина М.В., Штарк М.Б., Эпштейн О.И. Нейропротекторное действие сверхмалых доз антител к белку S100 в культуре нейробластомы при депривации кислорода и глюкозы // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2007. – Т. 144. – № 9. – С. 260–263. [Pankova TM, Starostin MV, Shtark MB, Epstein OI. Neuroprotective effect of ultra-low doses of antibodies to the protein S100 in the culture of neuroblastoma after deprivation of oxygen and glucose. *Byulleten eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2007;144 (9):260-263. (In Russ).]
  23. Пастушенков Л.В. Противогипоксические свойства и фармакологическая характеристика гутимина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1966. – 21 с. [Pastushenkov LV. Antihypoxic properties and pharmacological characteristics of gutimine [dissertation]. Leningrad; 1966. 21 p. (In Russ).]
  24. Погадаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга. – М.: Медицина, 1986. – 168 с. [Pogadaev KI. Epileptology and patochemistry of the brain. Moscow: Medicine; 1986. 168 p. (In Russ).]
  25. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // *Анестезиол. и реаниматология*. – 1998. – № 2. – С. 50–55. [Smirnov AV, Krivoruchko BI. Antihypoxants in emergency medicine. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1998;2:50-55. (In Russ).]
  26. Усанова А.А., Инчина В.И., Зорькина А.В. Цитопротекторы в коррекции сочетанных метаболических нарушений. — Саранск: Вектор-принт, 2009. — 119 с. [Usanova AA, Inchina VI, Zorkina AV. Cytoprotectors in correction of associated metabolic disorders. Saransk: Vektor-print; 2009. 119 p. (In Russ).]
  27. Ушаков И.Б. Гипоксические механизмы комбинированных воздействий // *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты* / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. – М.: Истоки, 2004. – С. 297–397. [Ushakov IB. Hypoxic mechanisms of combined impacts. *Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskiye i meditsinskiye aspekty*. Ed. by LD Lukyanova, IB Ushakov. Moscow: Istoki; 2004:297-397. (In Russ).]
  28. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. – СПб.: ВМедА, 2003. – 80 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Pripulina LS. Hypoxia and carnitine. The pharmacological properties of carnitine and the prospects for its use in clinical practice. Saint Petersburg: MMA; 2003. 80 p. (In Russ).]

29. Шалимов В.Ф., Нестеровский Ю.Е. Опыт применения препарата тенотен детский у детей с задержкой психического развития церебрально-органического генеза. Эффективная фармакотерапия // Журн. неврол. и психиатрии. – 2012. – Т. 2. – С. 24-33. [Shalimov VF, Nesterovskiy YE. Experience with the drug tenoten for children in children with mental retardation of cerebro-organic genesis. Effective pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2012;2:24-33. (In Russ).]
30. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro* // Журн. неврол. и психиатрии. – 2012. – № 2. – С. 35–39. [Shulkin AV. Mexidol influence on the development of the phenomenon of neurons excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2012;2:35-39. (In Russ).]
31. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вестник ВолГМУ. – 2009. – № 2. – С. 72–73. [Yasnetsov VV. Influence of some neurotropic substances on mitochondrial respiration of the brain cells in rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2009;2:72-73. (In Russ).]
32. Яснецов В.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. [Yasnetsov VV, Voronina TA. Action of semax and mexidol in the model of cerebral ischemia in rats. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;22(1):68-70. (In Russ).]
33. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylene-tetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:487-492. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00037-X.
34. Korfiatis S, Stranjalis G, Papadimitriou A, et al. Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts. *Curr Med Chem*. 2006;13(30):3719-3731. doi: 10.2174/092986706779026129.
35. Meldrum BS. Status epilepticus: the past and the future. *Epilepsia*. 2007;48 (Suppl. 8):33-44.
36. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem*. 2012;120 (5):644-659. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x
37. Voronina TA. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies. Alzheimer disease: disease: therapeutic strategies*. Boston: Birkhauser; 1994:265-269.

◆ Информация об авторе

Татьяна Александровна Воронина — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова».  
E-mail: voroninata38@gmail.com.

Tatiana A. Voronina — Dr. Med. Sci., Professor, Head, Lab. of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology.  
E-mail: voroninata38@gmail.com.