

В живом организме в результате естественного метаболизма кислорода, а также в процессах окислительно-восстановительных превращений различных эндогенных субстратов, лекарств, ксенобиотиков, постоянно образуются свободные радикалы. Первичные радикалы специально вырабатываются организмом и выполняют важнейшие функции переноса электрона в дыхательной цепи (убихинон), защиты от микроорганизмов (супероксид) и регуляции кровяного давления (окись азота), тогда как вторичные радикалы оказывают цитотоксическое действие и, как правило, наносят организму большой вред [20, 136].

Действие свободных радикалов в организме контролируется эндогенными и экзогенными антиоксидантами, а также ферментными антиоксидантными системами. Эндогенная антиоксидантная система организма противостоит повреждающему действию свободных радикалов [16]. Нарушение систем регуляции свободно-радикальных процессов может приводить к развитию различных патологических состояний (лучевое поражение, злокачественный рост, гипоксия, ишемия, атеросклероз, стресс и другие). В связи с этим актуальное значение приобретает проблема фармакологической коррекции свободно-радикальных процессов с помощью экзогенных препаратов, оказывающих антиоксидантное и антигипоксическое действие [1, 35, 38, 71, 72, 87, 88, 107].

В последние годы пристальное внимание фармакологов и клиницистов в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих процессы окисления и пероокисления, привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-оксипиридина. Производные 3-оксипиридина (3-ОП) относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства. Они являются структурными аналогами соединений группы витамина В₆ (пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин), играющих важную роль в жизнедеятельности организма. Синтез и анализ физико-химических свойств ряда оригинальных производных 3-ОП осуществлен Л.Д. Смирновым, К.М. Дюмаевым, В.И. Кузьминым, а их фармакологическое изучение проведено в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии РАМН под руководством заслуженного деятеля науки профессора Т.А. Ворониной [17, 38].

Фармакодинамика. Производные 3-ОП обладают широким спектром биологического действия. Известно, что в формировании любого фармакологического эффекта химических соединений значительную роль играют особенности их строения. Основная роль принадлежит так называемым фармакофорам. Находясь в различном положении, либо будучи связанными с различными структурами, они способны изменять спектр проявляемой активности соединений [100, 104].

Алкил- и арилзамещенные 3-ОП и их 2- и 6-алкокси (окси) производные обладают выраженной антиоксидантной активностью [38]. Эксперименты по оценке антирадикальной активности показали, что в ряду изученных производных 3-ОП увеличение констант скоростей ингибирования наблюдается при введении в цикл алкильных заместителей, обладающих электронодонорными свойствами [79]. Сравнительная оценка антиоксидантной активности некоторых производных 3-ОП осуществлялась на модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Показано, что соединения под шифрами ИБХФ-1 и ИБХФ-2 в дозе 10 мг/кг через 24 часа после ЧМТ полностью восстанавливали выявленные изменения ПОЛ в сыворотке крови. В гомогенате ткани мозга ИБХФ-1 и ИБХФ-2 также показали высокую антиокислительную активность, причем активность ИБХФ-1 преобладала через 24 часа, ИБХФ-2 - через 4 суток после ЧМТ [64]. Алкилзамещенные 3-ОП оказались эффективными мембранопротекторами при механической травме, арилзамещенные и аминотетильные производные 3-ОП проявляли меньшую эффективность. Замена ОН-группы на NH₂-группу или на атом водорода приводила к значительной потере биологической активности, что указывает на определяющую роль ОН-группы, как носителя стабилизирующих свойств [38].

Среди производных 3-ОП выявлены соединения с выраженной антигипоксической активностью. По спектру эффективных доз и степени выраженности антигипоксического действия на разных моделях гипоксии предпочтительнее других оказалось производное 3-ОП под шифром ИБХФ-2. Это соединение в эксперименте снижает потребление кислорода и ректальную температуру животных, не изменяет функциональные показатели крови, обладает низкой токсичностью [50, 87]. При изучении противоопухолевой активности отмечено, что наибольшей активностью обладали 2-третбутил-6-метил- и 2-этил-6-метил-3-оксипиридины, которые тормозили развитие саркомы на 74% и 58% соответственно [38].

Профессором Н.Н. Самойловым с соавторами [100] на моделях физической работоспособности в обычных и осложненных условиях было изучено 69 новых производных пиридина и 3-оксипиридина под шифрами СК- и ВК- и соответствующими лабораторными номерами, имеющих неодинаковые радикалы в различных положениях пиридинового кольца: метилбензилзамещенные производные 3-ОП, фенилэтилзамещенные, изотиурониевые замещенные 3-ОП, адамантильные производные пиридина, аминотетильные 3-ОП, другие производные пиридина и 3-оксипиридина. Результаты опытов показали, что в обычных условиях актопротекторная активность проявляется у соединений, в структуре которых присутствует метоксифенильный, диметоксифенильный и фенилэтильный радикал. Максимальный эффект оказывало соединение, в структуре которого присутствуют диметоксифенильный, метильный и диметиламинотетильный радикалы (физическая работоспособность повышалась на 38-110% в сравнении с контролем). Можно предполагать, что актопротекторные свойства производных 3-ОП определяются наличием в их структуре диметоксифенильного и метильного радикалов. Наличие других групп атомов в их структуре не оказывает столь существенного влияния на физическую работоспособность [104].

При гипертермии более выраженное положительное актопротекторное действие оказывало фенилэтилзамещенное производное 3-ОП под шифром СК-115, особенно при введении его с профилактической целью. При гипотермии в качестве фригопротектора эффект проявляло соединение под шифром СК-119 [100]. На основе 3-ОП разработаны и внедрены в клиническую практику лекарственные препараты **эмоксилин и мексидол (мексикор)**. Их синтез осуществлен на основе производных

гидроксипиридина и эстрогенов путем придания структуре витамина В₆ (пиридоксол) антиоксидантных свойств за счет экранирования алкильными группами фенольного гидроксила [79]. Препараты мексидол и эмоксипин широко применяются в медицинской практике. Эффекты мексидола и эмоксипина определяются их механизмом действия [107, 109].

Мексидол ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, сохраняя их упорядоченность. Активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы (СОД) и других антиоксидантных ферментов [16, 31, 37]. Эмоксипин снижает интенсивность ПОЛ в легких, крови, суставах, предотвращает снижение концентрации общих липидов, фосфолипидов, жирных кислот и холестерина, активирует естественную антиоксидантную систему организма, ингибирует образование глюкокортикоидрецепторных комплексов путем неконкурентного связывания с рецептором [87].

Производные 3-ОП способны оказывать влияние на активность мембраносвязанных ферментов (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липооксигеназой, изменять соотношение простагландин/тромбоксан А₂ и тормозит образование лейкотриенов (ЛТ В₄) [38]. Мексидол оказывает выраженное гиполипидемическое действие: снижает уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и повышает уровень липопротеинов высокой плотности [16, 17]. Мексидол сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-ОП) с антигипоксической активностью сукцината [134, 138]. Антиоксидант эмоксипин, входящий в состав мексидола, обладает слабой антигипоксической активностью, но он облегчает транспорт сукцината через мембраны [50]. Сукцилатоксиданное звено - это ФАД-зависимое звено цикла Кребса [89]. Механизм противогипоксического действия мексидола связан с его специфическим влиянием на энергетический обмен [71]. Антиоксидантная и антигипоксическая активность мексидола способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии и, тем самым, повышает эффективность его действия. Мексидол по своей антиоксидантной активности превосходит как эмоксипин, так и проксипин [57, 87].

Производные 3-ОП ингибируют свободнорадикальные процессы в микросомах печени. Связываясь с цитохромом Р-450, они образуют комплексы, способные снижать активность микросомальных реакций, которые имеют преимущественное значение в метаболизме полициклических ароматических углеводородов, и тем самым, уменьшать эндотоксикоз на уровне отдельного органа и организма в целом [87]. Всесторонние исследования биологических свойств производных 3-ОП позволили установить, что данные вещества могут выступать в качестве потенциальных защитных агентов при действии на организм различных повреждающих факторов и проявляют высокую эффективность в качестве радио-, фото-, гепато- и геропротекторов и в этой связи могут быть использованы в качестве универсальных средств антиоксидантной фармакотерапии [107, 108].

Фармакокинетика. При введении мексидола внутрь в дозе 100 мг/кг было установлено, что препарат определяется в плазме крови с двойным пиком максимальной концентрации. Появление пиковой концентрации препарата в плазме крови через 0,5 часа можно объяснить изначальным всасыванием вещества из ЖКТ. Что касается второй максимальной концентрации, которая определяется через 1,5-2 часа, можно предположить возможность экскреции мексидола с желчью и последующую его реабсорбцию из ЖКТ. Этот факт позволяет допустить наличие энтерогепатической рециркуляции, характерной для мексидола после его введения внутрь. После внутривенного введения мексидола в дозе 50 мг/кг вещество элиминирует из плазмы биоэкспоненциально и может определяться в высоких концентрациях на протяжении 6-12 часов.

Установлено, что мексидол связывается с белками плазмы крови в среднем на 42%. Результаты исследований позволяют сделать вывод о возможности образования в организме тканевого и кровяного депо мексидола [38]. При изучении особенностей биотрансформации мексидола было выделено и идентифицировано 5 метаболитов, представленных деалкилированными и конъюгированными продуктами превращения: 1) 2,6-диметил-3-оксипиридин; 2) 6-метил-3-оксипиридин; 3) фосфатный конъюгат 2-этил,6-метил-3-оксипиридин; 4) глюкуроноконъюгат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин; 5) фосфатно-глюкуроновый конъюгат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин [38, 62]. Первый метаболит обладает такой же анксиолитической активностью, как неизменный препарат, а по антигипоксическому и седативному действию даже превосходит его. Третий метаболит играет важную роль в проявлении мембранотропного действия и фармакологической активности мексидола, так как является аккумулятором фосфата, участвующего в энергетическом обмене клетки, и пролонгирует действие исходного препарата за счет образования печеночного депо.

Существуют четкие межвидовые различия в биотрансформации мексидола у животных и человека. В организме человека биотрансформация протекает в печени путем интенсивной конъюгации препарата с глюкуроновой кислотой. Показатели экскреции мексидола и его конъюгированного метаболита имеют выраженную вариабельность у отдельных пациентов [101].

Применение. Лекарственные препараты мексидол (мексикор) и эмоксипин нашли эффективное применение в различных областях клинической медицины: неврологии, психиатрии, кардиологии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии и др. Препараты могут быть использованы как с целью быстрого достижения терапевтического эффекта, так и с целью снижения частоты побочных реакций и сокращения сроков пребывания в стационаре [1, 107].

Неврология и психиатрия. Мексидол и эмоксипин широко используются в неврологии и психиатрии. Это обусловлено оригинальным спектром нейротропного действия препаратов на нейрональном уровне (анксиолитические, противосудорожные, антистрессорные, церебропротекторные, противопаркинсонические, антиамнестические и противоязвенные свойства) [17, 19, 56, 107]. На сосудистом уровне мексидол улучшает мозговое кровообращение, ингибирует агрегацию тромбоцитов, повышает антиагрегационный потенциал крови [14], снижает общий уровень холестерина, оказывает кардиопротекторное и антиатеросклеротическое действие [17, 76]. Мексидол и эмоксипин успешно применяют для лечения неврологических, неврозоподобных состояний (мексидол ускоряет регресс неврологических симптомов и боли), а также для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании [18, 50, 107, 138].

Препараты эффективны при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [89]. Показано как профилактическое, так и лечебное действие мексидола и эмоксипина при данных заболеваниях [107]. Так, курсовое применение мексидола у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза в дозе 300-400 мг/сутки парентерально оказывало выраженное положительное влияние, меньшая доза 200 мг/сутки оказалась недостаточной (дозозависимый эффект препарата) [117, 118].

Исследовано влияние мексидола на реологические свойства крови у больных цереброваскулярными заболеваниями. Препарат проявляет модулирующий эффект в отношении антитромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки при нарушениях в системе гемореологии. Данное свойство мексидола позволяет устранить негативное действие кавинтона, стугерона, сермиона, используемых для лечения инсультов [107, 117]. При изучении мексидола у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения выявлен максимальный клинический эффект при его применении в первые часы от момента развития нарушения мозгового кровообращения (инсульта). Мексидол способствует восстановлению нарушенного после ишемии потребления кислорода и глюкозы мозгом, снижает в крови уровень молочной кислоты и соотношение лактат/пируват [93, 94]. Эмоксипин тоже благоприятно влияет на мозговую кровоток. Терапевтическое введение его в дозе 20 мг/кг купировало постишемические цереброваскулярные расстройства. Это может быть связано с влиянием эмоксипина на показатели гемостаза. Он тормозит свертывание крови, что объясняется его способностью усиливать активность гепарина, задерживать образование тромбина и фибрина. Эмоксипин оказывает антиглюкокортикоидное действие, увеличивает выброс серотонина [52, 94].

Анксиолитический и антистрессорный эффекты производных 3-ОП проявляются в условиях различных моделей конфликтных, экстремальных ситуаций в дозах 25-100 мг/кг и по глубине действия сходны с эффектом диазепамов, и их можно отнести к группе дневных транквилизаторов. Анксиолитический эффект мексидола не сопровождается седативным, миорелаксантным действием, нарушением памяти в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако он может потенцировать действие бензодиазепинов. Установлено, что в реализации угнетающего влияния мексидола на корковые нейроны в более чем 50% случаев участвует ГАМКа-бензодиазепин-рецепторный комплекс. Производные 3-ОП предотвращают стрессорные повреждения желудка, стрессорную ферментемию, оказывая стресспротекторное действие [38, 44].

Ноотропные свойства мексидола, по-видимому, связаны с его мембранопротекторным действием. Мексидол обладает выраженной способностью улучшать процессы обучения и памяти и оказывает отчетливое антиамнестическое действие, устраняя нарушения памяти, вызванные различными воздействиями [16, 18, 97]. В механизме антиамнестического действия мексидола имеют место его антиоксидантные свойства, причем это действие мексидола проявлялось более отчетливо в условиях патологии позднего возраста [38, 97].

В ходе исследования противосудорожного действия мексидола было выявлено, что препарат в дозах 50, 100 и 300 мг/кг обладал отчетливой способностью увеличивать латентное время наступления судорог (в 1,5-2,2 раза) по сравнению с контролем. Мексидол предупреждает тонический компонент судорог и гибель животных, но не способен оказывать влияния на клонический компонент судорожного припадка. Мексидол имеет сходную противосудорожную активность с фенитоином и меньшую, чем бензодиазепины и фенобарбитал, но превосходит по активности триметадин [38]. Возможность применения мексидола для предупреждения приступов эпилепсии изучалась в ходе нескольких научно-исследовательских работ. Н. Н. Маслова, В. Е. Новиков [78, 88] успешно применяли мексидол в лечении больных посттравматической эпилепсией. Им было показано, что в/в введение мексидола в течение 10-15 дней в суточной дозе 0,1 г вызывало снижение в плазме крови больных провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 до уровня здоровых, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на иммунологическую реактивность. Некоторые авторы предлагают комбинированное применение мексидола и депакина, отмечая при этом потенцирование эффекта антиконвульсанта [114]. Мексидол применяли в комплексном лечении больных шизофренией, при этом наблюдалась положительная динамика показателей ПОЛ: снижение уровня малонового диальдегида, уменьшение выраженности перекисного гемолиза эритроцитов, снижение уровня диеновых конъюгатов [65].

Показано, что применение мексидола внутрь при экспериментальном паркинсоническом синдроме ослабляет активацию процесса ПОЛ, снижает проявление олигокинезии и ригидности. Применение мексидола в комбинации с L-ДОФА, пролонгирующего его антипаркинсонический эффект, позволило снизить терапевтическую дозу последнего в 5 раз. Мексидол в дозе 100 мг/кг, обладая антиоксидантными свойствами, защищает nigrostriatalные дофаминергические нейроны от повреждения и гибели при паркинсонизме [66], причем применение мексидола эффективнее для лечения паркинсонизма, протекающего в мягкой форме и в начальных стадиях заболевания. Мексидол обладает способностью потенцировать действие противопаркинсонических и анксиолитических веществ, уменьшает их побочные эффекты [17]. В медицинскую практику внедрена методика применения мексидола в сочетании с галоперидолом и финлепсином при синдроме Жиль де ля Туретта у детей [34].

Мексидол в дозе 200-300 мг успешно применялся в комплексном лечении тяжелых неврологических заболеваний совместно с нейротрансплантацией фетальных клеток головного мозга человека для улучшения приживаемости в мозг реципиента [131]. Совместное применение мексидола 50 мг/кг и киноторфина 0,05 мг/кг (пептида, выделенного из мозга зимоспящих животных) способствует улучшению постреанимационного восстановления функций ЦНС [85]. Наблюдается взаимное потенцирование нейропротекторной и антистрессорной активности препаратов.

Кардиология и кардиохирургия. Ряд научных работ подтверждают кардиопротекторные свойства эмоксипина и мексидола [24, 43, 76, 82]. Мексидол может использоваться в комплексной терапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Отмечено, что мексидол ускоряет стабилизацию стенокардии, улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, уменьшает содержание в крови липопротеидов, повышает антиангинальную эффективность нитратов, но не влияет на эффективность антагонистов кальция и β -блокаторов [30, 81, 82]. Выявлено позитивное влияние мексидола на параметры диастолической функции левого желудочка у больных ИБС [24].

Для изучения влияния мексидола, как антиишемического препарата, на эффективность комплексной терапии стабильной и нестабильной стенокардии, было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование [82]. Двухнедельная комплексная терапия больных нестабильной стенокардией с включением капсулированной формы мексидола и ампулированного раствора способствовала ускорению стабилизации стенокардии, сокращению периодов нестабильной стенокардии, снижению частоты эпизодов нарушения ритма, улучшению клинического течения болезни. Для лечения больных стабильной стенокардией была выбрана длительная (6 мес) терапия пролонгированными нитратами и двухнедельный прием мексидола в капсулах (0,3 г в сутки). Мексидол повышал антиангинальную эффективность нитратов: при их неизменной дозе наблюдалось увеличение пороговой мощности, сокращение частоты периодов ишемии. Терапия мексидолом способствует улучшению внутрисердечной гемодинамики уже через 1 месяц лечения и позволяет повысить физическую толерантность больных ИБС [82].

Для лечения больных ИБС с мультифокальным атеросклерозом предложено дополнительно к коронаролитической терапии добавлять 5% раствор мексидола 4 мл внутривенно в сочетании с лазеротерапией в течение 10 дней. Такая тактика приводила к уменьшению частоты и продолжительности периодов ишемии миокарда, уменьшению частоты аритмических осложнений, уменьшению потребности больных в приеме нитропрепаратов [29]. Рекомендуется назначать эмоксипин и мексидол больным пожилого и старческого возраста при сочетании ИБС с различными проявлениями деменции (сосудистого или другого генеза) [87].

В литературе приводятся клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о потенцировании мексидолом и эмоксипином противоаритмической активности ряда антиаритмиков. Исследованы некоторые аспекты механизма противоаритмического действия препаратов. Так, мексидол предупреждает опосредованное ишемией высвобождение норадреналина из симпатических терминалей, чем уменьшает повреждающее адренергическое воздействие на кардиомиоциты. Механизм противоаритмического действия эмоксипина опосредован уменьшением энергодефицита и степени метаболического ацидоза. Препарат на 15-20% повышает эффективность 10-дневного традиционного нейрометаболического лечения экстрасистолии, непароксизмальной тахикардии и положительно влияет на параметры гемодинамики [12, 60].

Отмечено, что мексидол и эмоксипин уменьшают выраженность некоторых побочных эффектов верапамила, нибентана и амиодарона и в связи с этим они могут быть рекомендованы как компоненты противоаритмической терапии в сочетании с классическими антиаритмиками для увеличения их эффективности и снижения побочных эффектов [55].

Мексидол - это перспективное средство повышения эффективности и безопасности лечения аритмий в детском возрасте (дети от 3 до 6 лет). Комплексная терапия нарушений ритма у детей антиаритмиками в половинных дозах и мексидолом (10 мг/кг/сут в/в 10 дней) была на 15% эффективнее, чем при монотерапии полными дозами противоаритмических средств (финоптин). При этом частота развития побочных эффектов уменьшилась на 30%. Использование повторных курсов мексидола (1 раз в 2-3 месяца) повышает эффективность лечения нарушений ритма и проводимости у детей на 20% [4, 5, 6]. Показана перспективность применения мексидола в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью [25], а также в кардиохирургической практике для противоишемической защиты миокарда и головного мозга после операций по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца.

Эмоксипин (50 мг/кг) и мексидол (50 мг/кг), оказывают кардиопротекторное действие при острой ишемии головного мозга, сопоставимое с эффектом пропранолола (0,1 мг/кг). Однако преимуществом препаратов антиоксидантного типа действия, по сравнению с пропранололом, является отсутствие у них отрицательного хронотропного эффекта [115]. Доказана возможность увеличения латентного периода развития острого цереброкордиального синдрома на фоне профилактического введения эмоксипина [11].

Эндокринология. При сахарном диабете и в развитии его осложнений одним из важных патогенетических механизмов является окислительный стресс, проявляющийся в ускорении процессов перекисного окисления липидов и снижении активности антиоксидантной системы. Это послужило предпосылкой к изучению эффективности антиоксидантов при этой патологии. В серии опытов по инкубации крови с мексидолом (0,005 мг/мл и 0,025 мг/мл) и эмоксипином (0,0125 мг/мл) зафиксировано достоверное снижение уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом средней степени на 17% и 36% в группах мексидола соответственно, отмечено снижение содержания МДА по сравнению с контролем на фоне резкого роста каталазной активности. Степень выраженности корригирующего эффекта мексидола у больных с тяжелым сахарным диабетом была выше. Приведенные данные свидетельствуют о том, что мексидол эффективно модифицирует функциональную активность эритроцитов, повышая их способность к утилизации глюкозы и достоверно корригирует процессы липопероксидации. Эмоксипин по эффективности значительно уступал мексидолу [15].

Установлено, что мексидол повышает чувствительность тканей к действию инсулина путем стимулирования прямого окисления глюкозы в пентозофосфатном шунте, снижая тем самым глюкозотоксичность в отношении к транспортерам глюкозы, инсулиновым рецепторам и ферментам. Применение мексидола и эмоксипина при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете на фоне гиперхолестеринемии способствовало нивелированию нарушений липидного обмена. Наиболее эффективно восстанавливал уровень триглицеридов и β -липопротеидов эмоксипин. Мексидол оказывал более выраженный корригирующий эффект в отношении холестерина ЛПВП, превосходя эффект α -токоферола [23, 53, 76]. При остром панкреатите мексидол уменьшает расстройства обмена липидов в поджелудочной железе, что свидетельствует о мембранопротекторной способности препарата при этой патологии [21]. В экспериментах на крысах показано, что интрадуктальное введение мексидола существенно снижает летальность при остром панкреатите, при внутрибрюшинном введении препарата летальность крыс возрастает [45, 46].

Акушерство и гинекология. Мексидол повышает резистентность организма к воздействию экстремальных факторов и кислородозависимым патологическим состояниям. Поэтому его применяют при гипоксических состояниях в акушерстве. При хронической гипоксии плода показаны умеренные защитные свойства мексидола при длительном введении. Применение препарата у новорожденных с 5-7 дня жизни (0,1- 0,2 мг/кг массы внутривенно капельно на 10% растворе глюкозы) не выявило каких-либо побочных реакций. У

детей, получавших мексидол, повышался уровень глюкозо-6-фосфодиэстеразы [70, 123]. В гинекологии мексидол применяли при лапароскопических операциях, после операции кесарева сечения. Доказано, что местное интраоперационное введение мексидола нормализует ПОЛ, снижает частоту возникновения и рецидива образования послеоперационных спаек за счет уменьшения воспалительных реакций и улучшения репарации тканей. Разработан метод эндохирургического лечения бесплодия с применением мексидола [8, 76].

Гастроэнтерология. Имеются данные о том, что активация свободнорадикального окисления в покровно-эпителиальном пласте может стать одним из факторов, угнетающих резистентность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [120]. С целью профилактики язвенного действия НПВС мексидол вводили внутримышечно или внутривенно в дозе 25 мг/кг. Это приводило к уменьшению количества и общей площади язвенных поражений, снижению общей площади глубоких язв и перфорации язв. При сформированной индометациновой язве мексидол достоверно снижал количество и площадь глубоких дефектов в 3 раза и 4,5 раза соответственно [132]. В последние годы в медицинской практике возникло новое направление в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны природными и синтетическими антиоксидантами, биологическая эффективность которых определяется наличием в первую очередь гидрокси- или ароматических группировок, что обуславливает их участие в регуляции ПОЛ. Имеются сообщения о применении электрофореза с эмоксипином в комплексном лечении больных язвенной болезнью обеих локализаций язв, что является экономически выгодным способом репарации язвенных дефектов [95, 96]. Учитывая сложность и многофакторность патогенеза язвенной болезни, обосновывается включение антиоксидантов в комплексную терапию как при обострении, так и в качестве противорецидивной терапии [80].

Данные литературы свидетельствуют о благотворном действии мексидола на кишечник при перитоните за счет восстановления микроциркуляции. Восстановление морфофункционального состояния кишечника сопровождается снижением активности фосфолипазы A_2 и торможением процесса ПОЛ. Показана высокая эффективность совместного применения цитохрома С, гипоксена, эмоксипина, витамина С, мафусола при разлитом перитоните [31, 67]. Эмоксипин применяли для лечения паралитической кишечной непроходимости [74].

Гепатопротекторные свойства мексидола и эмоксипина изучены в ряде экспериментальных работ [38, 111, 116, 128]. Производные 3-оксипиридина обладают выраженным защитным эффектом при токсическом поражении печени, эффективно предотвращают угнетение ферментной функции, снижают тяжесть деструктивных изменений паренхимы, активируют дезинтоксикационную функцию печени. При токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, гепатопротекторный эффект отмечен после длительного введения мексидола в дозе 10 мг/кг. Использование мексидола в дозе 100 мг/кг, напротив, способствовало возникновению более выраженных нарушений [128]. Возможна коррекция мексидолом гепатотоксичности, индуцируемой туберкулостатиками (побочное действие противотуберкулезных препаратов). При этом гепатопротекторная активность мексидола в дозе 25 мг/кг при подкожном введении через день сопоставима с активностью гептрала (S-аденозил-L-метионин), а в дозе 50 мг/кг препарат по всем показателям оказался эффективнее гептрала [49].

Мексидол оказывает протективное действие при повреждениях печени в условиях острого иммобилизационного стресса у крыс (нормализует содержание билирубина, дезинтоксикационную функцию печени), улучшает состояние печени в условиях гипоксии и эндотоксемии, при ишемическом поражении гепатоцитов [36, 51, 73]. Препарат можно использовать в качестве неспецифической терапии при прогрессировании патологического процесса в печени [128]. Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом показало, что гепатопротекторное действие препарата выраженнее, чем семакса (в эксперименте) и эссенциале (в клинике), особенно на ранних стадиях заболевания [110]. Однако неконтролируемое профилактическое и лечебное применение мексидола может привести как к прогрессированию атеросклероза, так и к жировой дистрофии печени [69].

Хирургия и травматология. Для местного лечения гнойных ран используются перевязочные материалы с иммобилизованным мексидолом [40]. Системное введение мексидола в дозах 5 мг/кг и 25 мг/кг применяли для коррекции активности ПОЛ при ожогах, в комплексной терапии больных с ингаляционной травмой [26, 130]. В работе Р.Ч. Муршудли [83] выявлено, что мексидол и комплексированные ионы меди эффективно ингибируют ПОЛ мембран липосом, обладают выраженной антимикробной активностью по отношению к большинству штаммов микроорганизмов. Парентеральное применение мексидола и местное использование биологически активных раневых покрытий (мексидол с трипсином и ионами меди) ограничивают расширение вторичного некроза, способствуют очищению огнестрельных ран. Поликомпонентность действия, отсутствие побочных эффектов определяют мексидол, как один из наиболее перспективных антиоксидантов для применения в госпиталях при различных травмах, шоке, болевом синдроме, острой интоксикации и гнойно-воспалительных процессах [17, 19].

Офтальмология. Эмоксипин обладает выраженным ретинопротективным действием. Препарат используют при лечении ряда офтальмологических заболеваний [50, 138]. Это субконъюнктивальные и внутриглазные кровоизлияния, ангиоретинопатии различной этиологии, включая диабетическую, для защиты и лечения роговицы и сетчатки при воздействии света высокой интенсивности, при экспериментальной глаукоме [38, 59].

Стоматология. Способность мексидола влиять на течение хронического генерализованного пародонтита используется в стоматологической практике. При хроническом пародонтите аппликация 1% водного раствора на десны, а так же ультрафонофорез 1% раствора мексидола способствует прекращению кровоточивости десен после лечебных мероприятий, улучшению общего самочувствия. За счет своего транквилизирующего эффекта возможно использование мексидола для премедикации стоматологических больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Препарат в виде 5% раствора 2 мл внутримышечно за 10 минут до начала лечения устраняет чувство тревоги, страха, напряжения. [68, 119, 124].

Другие области медицины. Введение эмоксипина и мексидола в дозе 5 мг/кг в/м в течение 10 дней позволяет ограничить степень выраженности нарушений функционального состояния почек после моделирования сочетанной индометациново-гентамициновой нефропатии [127]. Получены свидетельства благоприятного влияния эмоксипина на эффективность лечения больных дифтерией [3]. Применяют эмоксипин в клинике кожных болезней для лечения экзем, контактных дерматитов. Доказана его эффективность в комплексной

терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей в период обострения [38, 58]. Среди биологических свойств производных 3-оксипиридина выделяют противоопухолевую активность и геропротекторные свойства. Предполагается, что в основе геропротекторного действия препаратов лежит их способность уменьшать скорость возрастного расходования природных антиоксидантов. Применение эмоксипина, начиная с 8-месячного возраста животных, приводило к замедлению старения в 1,8 раза, что может служить обоснованием для клинического применения препарата у лиц с наследственными заболеваниями, для которых характерны симптомы преждевременного старения и высокая частота злокачественных заболеваний. Мексидол оказывает выраженное миелопротекторное действие при применении противоопухолевых средств, установлен дозозависимый характер цитопротекторного действия мексидола при введении циклофосфана и доксорубина. Мексидол уменьшает выраженность и частоту развития побочных эффектов проводимого химиотерапевтического лечения противоопухолевыми средствами у больных раком молочной железы, снижая частоту и выраженность лейкопении и нейтропении [38, 109]. Производные 3-оксипиридина представляют перспективный класс радиопротекторов, которые обеспечивают защиту от облучения на клеточном и организменном уровне. Мексидол усиливает регенераторную способность костного мозга, ускоряя процессы восстановления клеточного состава периферической крови при воздействии ионизирующего облучения [38, 125].

Таким образом, разработанные на основе 3-оксипиридина лекарственные препараты **мексидол (мексикор) и эмоксипин**, обладают уникальными фармакологическими свойствами, обусловленными, прежде всего, их выраженной антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Препараты имеют широкий спектр фармакологических эффектов, достаточно большую широту терапевтического действия, малотоксичны и заслуженно нашли эффективное применение в клинической практике в различных областях медицины. Новые производные 3-оксипиридина заслуживают дальнейшего экспериментального изучения в качестве потенциальных лекарственных веществ. Вместе с тем, необходимо с большой осторожностью применять лекарственные вещества, механизм действия которых основан на антиоксидантных свойствах, поскольку известно, что антиоксиданты способны становиться прооксидантами в зависимости от условий реакций. На фоне генетической гетерогенности антиоксидантных систем такие препараты у одних больных могут вызывать ожидаемый защитный эффект, в то время как у других - прооксидантное действие [102].

Литература

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). - С-Пб., 2001.-400с.
2. Авакян А.Р., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г. и соавт. Иммуномодулирующее действие активаторов обмена углеводов при остром холодном стрессе // Эксперим. и клин. фармакология.-2002.- №3.-с.50-53.
3. Амбалов Ю.М. Влияние эмоксипина на некоторые клинические и биохимические показатели у больных дифтерией. // Справочник НИР-1999.- №4.
4. Балыкова Л.А. Экспериментально-клиническое исследование эффективности метаболической терапии нарушений ритма сердца: Автореф. дисс.... докт. мед. наук.- Казань.- 1999.
5. Балыкова Л.А., Балашов В.П., Смирнов Л.Д. и соавт. Опыт применения мексидола для лечения нарушений ритма и проводимости у детей // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.- с.264-266.
6. Балыкова Л.А. Влияние мексидола на эффективность традиционной терапии синдрома слабости синусового узла у подростков // Эксперим. и клин. фармакол.-2003.-№5.-с.25-27.
7. Батищев С.А. Фармакологическая коррекция острого гнойного пиелонефрита у больных мочекаменной болезнью с метаболическим X-синдромом в послеоперационном периоде: Автореф. дисс... канд.мед. наук.-Смоленск, 2003.
8. Бейлин В.С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- М.-2002.
9. Белостоцкий Н.И., Амиров Н.Ш. Язвообразование в слизистой оболочке желудка и лизосомный аппарат // Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии: Труды 30-й конференции гастроэнтерологов.- Смоленск, 2002.- с.3-12.
10. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и возможности альтернативной медикаментозной терапии // Медицинский консиллиум.-М., 2003.-№1.-с.7-10.
11. Ведяшкина И.А. Влияние эмоксипина, мексидола и цитохрома на биоэлектрическую активность миокарда при острой ишемии головного мозга: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- Саранск,1999.
12. Верещагина В.С. Исследование некоторых аспектов механизма противоаритмического действия димефосфона и мексидола: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- М., 2002.
13. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биол. наркологию.-2001.- №1.- с.27-37.
14. Винтин Н.А. Влияние димефосфона, мексидола и вамина на гемостаз и перекисное окисление липидов при длительном иммобилизационном стрессе: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- Саранск,1999.
15. Волкова Н.А. Влияние некоторых антиоксидантов на функциональную активность эритроцитов больных сахарным диабетом //Сбор. тезисов 2-го Съезда Росс. науч. Общ. фармакологов.- М., 2003.- с.102.
16. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия// Психофармакология и биологическая наркологию.- 2001.-№1.- с.2-12.
17. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Актуальные направления применения антиоксиданта мексидола // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.- с.191-193.
18. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горейнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. // Мат. научно-практ. конф. по неврологии.- М., 2000.- с.18.
19. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях. // Человек и лекарство: Тез.докл.7 Росс. нац. конгр.- М., 2000.- с.483.
20. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН.- М., 1998.- №7.- с.43-51.
21. Власов А.П., Трофимов В.А., Березин В.А. и соавт. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола // Эксперим. и клин. фармакология.- 2003.-№1.- с.40-45.
22. Выборнова И.А. Ранняя диагностика, профилактика и лечение эндометрита после кесарева сечения: Дисс... канд. мед. наук.- Смоленск, 2000.-133с.
23. Гаврилова Л.В. Влияние некоторых антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной дислипидемии, артериальной гипертензии и сахарном диабете второго типа: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Саранск, 2001.
24. Гарькин Г.Г. Сравнительная оценка кардиопротекторного эффекта обзидана, мексидола, эмоксипина, димефосфона и предуктала при ишемии миокарда: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Саранск, 2001.
25. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и соавт. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2003.-№3-4.- с. 56-59.
26. Голиков П.П., Матвеев С.Б., Логинов Л.П. и соавт. Применение антиоксиданта мексидола в коррекции процессов ПОЛ у больных с ингаляционной травмой // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.- с.209-210.

27. Горенкова Н.А., Назаренко И.В., Смирнов Л.Д. и соавт. Влияние мексидола на процессы восстановления функций ЦНС после 12-минутной остановки сердца // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.210-212.
28. Григорьев П.Я. Фармакотерапия болезней органов системы пищеварения // Труды 7 Рос. Нац. конгресса «Человек и лекарство». - М., 2000. - с.407-421.
29. Горайнова И.И., Ойроткинова О.Ш., Дронова Т.Е. и соавт. Использование мексидола и гелий-неонового лазерного излучения в комплексном лечении больных ИБС с мультифокальным атеросклерозом // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.114-116.
30. Горячева Т.В. Исследование противоаритмической активности препарата мексикор в эксперименте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Саранск, 2003. - 16 с.
31. Гусев В.А. Влияние мексидола на морфофункциональное состояние тканей кишечника при перитоните: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Саранск, 2000.
32. Густоварова Т.А., Крюковский С.Б., Иवानян А.А. и соавт. Экспериментальные данные эффективности применения мексидола в процессе заживления асептических ран // Сборник науч. трудов «Вестник Смоленской мед. академии». - 1998. - с.113-114.
33. Густоварова Т.А. Применение мексидола в профилактике и лечении нагноений ран промежности в акушерстве: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Смоленск, 1999.
34. Дахаева Л.Н. Компьютерное нейрокартингирование головного мозга при синдроме Жиль де ля Туретта у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1998.
35. Девяткина Т.А., Бречко В.В., Тарасенко Л.М. и соавт. Антиоксиданты как средства коррекции адаптации // Тезисы докладов 6 Всесоюзного съезда фармакологов. - Ташкент, 1988. - с.111-112.
36. Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени. // Эксперим. и клин. фармакология. - 2003. - №3. - с.56-58.
37. Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. и соавт. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и ПОЛ при остром стрессе // Вопросы мед. химии. - 1999, т.45-№3. - с.246-249.
38. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. - М., 1995. - 272 с.
39. Ефимов Е.В., Блувштейн Г.А., Степанов С.А. Современные представления об острых послеоперационных язвах пищеварительного тракта // Труды 30-й конф. гастроэнтерологов «Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии». - Смоленск, 2002. - с.23-26.
40. Жинко Ю.Н. Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1999.
41. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Антиоксидантное и прооксидантное действие химических соединений в модельной системе в условиях длительно протекающего процесса ПОЛ // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.30-32.
42. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия // Эксперим. и клин. фармакология. - 2003. - №4. - с.66-70.
43. Зорькина А.В. Экспериментальное исследование кардиопротекторного действия некоторых отечественных антиоксидантов в условиях миокардиодистрофии. // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.118-119.
44. Зорькина А.В., Костин Я.В., Инчина В.И. и соавт. Антиокислительные и гиполлипидемические свойства мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе // Химико-фармацевтический журнал. - 1998. - №5. - с.3-5.
45. Иванов Ю.В., Яснецов В.В., Матюшин И.А. Поиск в эксперименте новых средств фармакотерапии острого панкреатита // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с. 225-226.
46. Иванов И.В., Яснецов В.В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс // Эксперим. и клин. фармакол. - 2000. - т.63. - №1. - с.41-44.
47. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // Русский медицинский журнал. - 2003. - т.11, №21. - с.1185-1188.
48. Карпова Е.Л. Сравнительная стресс-протекторная эффективность растительных адаптогенов и синтетических пептидов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Смоленск, 2002. - 24с.
49. Катикова О.Ю., Смирнов Л.Д. Коррекция мексидолом гепатотоксичности, индуцируемой туберкулоstaticами у крыс. // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.148-150.
50. Катунина Н.П. Изучение антигипоксической активности новых производных 3-оксипиридина, бензимидазола, оксиникотиновой кислоты и меркаптобензимидазола: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук. - Смоленск, 2002.
51. Кечемайкин В.Н. Эффективность внутрипортальных инфузий эмоксипина в комплексе с озонированным физиологическим раствором при лечении комбинированной травмы: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Саранск, 2002.
52. Кильдюшова Л.Н. Влияние эмоксипина и цитохрома С на некоторые показатели гемостаза при остром нарушении мозгового кровообращения: Автореф. дисс...канд. мед. наук. - Саранск, 2000.
53. Кокорева Е.В., Инчина В.И., Цыганова Е.Ю. и соавт. Влияние мексидола и димефосфона на углеводный обмен и состояние перекисного окисления липидов у крыс с аллоксановым диабетом // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.181-182.
54. Косолапов В.А., Степанов А.В., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние, проблемы. Создание на их основе церебропротекторных средств. // Сбор тезисов 2-го Съезда Росс. Науч. Общ. фармакологов. - М., 2003. - с.263.
55. Котляров А.А., Куркина Н.В., Смирнова Л.Э. и соавт. Исследование влияния мексидола, эмоксипина и димефосфона на электрофизиологические эффекты нибентана // Эксперим. и клин. фармакология. - 2002. - №2. - с.27-30.
56. Кошелев В.О. Обоснование психофармакотерапии психических расстройств у ликвидаторов последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС (клинико-фармакологическое исследование): Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1999.
57. Клебанов Г.И., Любичский О.Б., Васильева О.В. и соавт. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопросы медицинской химии. - 2001. - №3. - с.25-27.
58. Климова Н.В. Применение антиоксиданта эмоксипина в комплексной терапии бронхиальной астмы и atopического дерматита у детей. // Справочник НИР. - 2003. - №4.
59. Корелина В.Е. Изучение коррекции перекисного окисления липидов антиоксидантами при экспериментальной глаукоме (экспериментальное исследование): Автореф. дисс...канд. мед. наук. - С-Пб., 1999.
60. Корнилова Т.И. Экспериментально-клиническое исследование противоаритмической активности эмоксипина: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Саранск, 2002.
61. Косолапов В.А., Островский О.В., Спасов А.А. Влияние антиоксидантных средств на процесс хемилюминесценции // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.40-41.
62. Кравцова О.Ю., Сариев А.К., Жердев В.П. Биотрансформация мексидола (экспериментальные и клинические данные) // Сбор.тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с.271.
63. Крюковский С.Б., Выборнова И.А., Густоварова Т.А. и соавт. Местное применение мексидола в профилактике гнойно-септических осложнений после кесарева сечения // Сбор. науч. трудов «Вестник Смоленской мед. академии». - 1998. - с.175-176.
64. Кулагин К.Н., Новиков В.Е., Смирнов Л.Д. Сравнительная оценка антиоксидантной активности некоторых производных 3-ОП на модели черепно-мозговой травмы. // Сбор.тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с.285.
65. Кутько И.И., Фролов В.М., Пустовой Ю.Г. и соавт. Антиоксиданты в лечении шизофрении (коррекция процессов ПОЛ) // Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова. - 1996. - т.96, №6. - с.32-35.
66. Кучеряну В.Г. Мексидол усиливает противопаркинсоническое действие L-Дофа на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма // Эксперим. и клин. фармакол. - 2001. - т.64, №1. - с.22-25.
67. Лапшихин А.П. Многокомпонентная антиоксидантная терапия при разлитом перитоните как профилактика полиорганной недостаточности: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 2001.
68. Ларенцова Л.И., Воронина Т.А., Максимовский Ю.М. и соавт. Антиоксидант мексидол для премедикации стоматологических больных с патологией сердечно-сосудистой системы // Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.228-230.

69. Лебкова Н.П. Влияние мексидола на ультраструктуру гепатоцитов в норме и при экспериментальном атеросклерозе // Материалы 3 Всерос. конф. «Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция». - М., 2002.-с.74-75. .
70. Левитина Е.В. Влияние мексидола на клинико-биохимические проявления перинатальной гипоксии у новорожденных детей. // Эксперим. и клин. фармакология.-2001.-т.64, №5.- с.34-36.
71. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН.-2000.-№9.-с.3-12.
72. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксиканты: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакол.-1998.-№4.-с.72-79.
73. Лунева Н.В. Иммуномодулирующее, антиоксидантное и гепатопротекторное действие мексидола и персульфата натрия в условиях ишемии печени: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Курск, 1998.
74. Магомедов М.А. Местное применение антиоксидантов в комплексном лечении больных с паралитической кишечной непроходимостью: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- М.,1998.
75. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Грищенко Е.Б. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний // Клиническая медицина.-2003.-№1.-с.56-62.
76. Макарова М.Ю. Оценка кардиопротекторного действия некоторых препаратов с антиоксидантной активностью при сочетании экспериментального диабета с физической нагрузкой: Автореф.дисс....канд.мед.наук.- Саранск, 2003.
77. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Исследование биологической активности соединений имидазо(4,5-в)индола // Сбор. тез. 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов, ч.2.-2003.-с.17.
78. Маслова Н. Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии: Автореф. дисс... доктор. мед. наук. - М., 2003.- 46 с.
79. Матюшин И.А., Балабаньян В.Ю., Кудрин В.С. и соавт. Антирадикальная и антиоксидантная активность ряда нейротропных и антигипоксических средств // Труды нац. научно-практ. конф. с меж-дун. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.- с.46-48.
80. Махакова Г.Ч., Сыбденова Л.П., Панасенко О.М. Изучение перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности у больных ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.- с.152-153.
81. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В. и соавт. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексидора // Клинические исследования лекарственных средств в России.- 2003.-№2.-с.23-26.
82. Михин В.П., Смирнов Л.Д., Васильева Н.В. и соавт. Влияние антиишемического препарата мексидол на эффективность комплексной терапии стабильной и нестабильной стенокардии // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.-с.127-129.
83. Муршудли Р.Ч. Новые подходы к лечению экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей (экспериментальное исследование): Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 2002.
84. Мышкин В.А., Кривоногов В.П., Гуляева И.Л. и соавт. Фармакологическая коррекция ПОЛ при экспериментальных интоксикациях химическими веществами // Сбор. Тез. 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов.- М.,2003.- ч.2.- с.40.
85. Назаренко И.В., Горенкова Н.А., Смирнов Л.Д. Улучшение постренимационного восстановления функций ЦНС с помощью совместного применения мексидола и киаоторфина // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001.- с.214-216.
86. Новиков В.Е., Маслова Н.Н., Тургенева Л.Б. и соавт. Клиническая фармакодинамика мексидола // Сбор.тезисов 2 Съезда Рос. науч. общ. фармакологов.- М., 2003.-с.57.
87. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2002.- т.1.-с.73-87.
88. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Эксперим. и клин. фармакология.- 2003.-№4.-с.9-11.
89. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксиканты // Эксперим. и клин. фармакология.- 2001.-т.64, №3.- с.76-80.
90. Окуневич И.В., Сапронов Н.С., Рыженков В.Е. и соавт. Гиполипидемическая и антиоксидантная активность бисанионов, содержащих серу // Химико-фармацевтический журнал.-1999.-№11.-с.14-16.
91. Парфенов Э.А., Смирнов Л.Д. Основные направления разработки антиоксидантов медицинского назначения // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».- Смоленск, 2001. - с.51-52.
92. Поварова О.В., Каленикова Е.И. и соавт. Антиоксиданты как нейропротекторы при ишемическом инсульте // Эксперим. и клин. фармакология.-2003.-№3.-с.69-73.
93. Погорельый В.Е., Арльт А.В., Гаевый М.Д. и соавт. Противоишемические эффекты производных 3-ОП при цереброваскулярной патологии // Эксперим. и клин. фармакология.-1999.-№5.-с.15-17.
94. Погорельый В.Е., Гаевый М.Д. Изучение действия эмоксипина, лития оксидутирата и пикамилаона на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. и клин. фармакология.- 1999.-№6.-с.26-28.
95. Подопригорова В.Г., Хибин Л.С., Козлов Н.Б. и соавт. Изучение эффективности синтетических антиоксидантов в лечении больных язвенной болезнью (открытое контролируемое рандомизированное исследование) // Клиническая медицина.- 1999.-№3. -с.32-35.
96. Подопригорова В.Г. Роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантных систем в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности коррекции антиоксидантами: Автореф. дисс... докт. мед. наук.- М., 1998.
97. Проворнова Н.А. Коррекция ноотропами мнестических расстройств, вызванных некоторыми экстремальными воздействиями: Автореф. дисс.... канд. биол. наук.- М.,1999.
98. Радьнова С.Б. Влияние эмоксипина и гелий-неонового лазерного излучения на некоторые показатели гомеостаза у женщин при индуцированном позднем аборте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- 2003, Саранск. – 16 с.
99. Рууге Э.К. Кознизм Q: электронный переносчик, антиоксидант и прооксидант // Нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». Смоленск, 2001.-с.56-57.
100. Самойлов Н.Н. Фармакологическая коррекция физической работоспособности.- М., 2002. –120 с.
101. Сариев А.К., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. и соавт. Взаимосвязь глюкоуронконъюгации мексидола и особенностей его терапевтического действия у больных с органическими поражениями ЦНС // Эксперим. и клин. фармакология.- 2001.- т.64, №3. - с.17-21.
102. Середенин С.Б. Проблема индивидуальной чувствительности в фармакологии // Труды 7 Рос. Нац. конгресса «Человек и лекарство».- М., 2000.- с.96-124.
103. Сергеева С.А., Гуляева И.Л., Красных Л.М. Экспериментальная фармакокинетика актопротекторов - производных бензимидазола и адмантана в жировой ткани при однократном и курсовом введении // Сбор.тезисов 2 Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. -М., 2003.- с.155.
104. Сизаева В.Э. Зависимость актопротекторной активности некоторых производных 3-оксиридина от их химической структуры // Сбор.тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. -М., 2003.- с.167.
105. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксиканты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология.-1998.- № 2.-с.50-55.
106. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Фармакология гипоксена // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. - М., 2003.- ч.2.- с.173.
107. Смирнов Л.Д. Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. -М., 2003.- с.171.
108. Смирнов Л.Д., Инчина В.И., Волкова Н.А. Фармакологическая коррекция антиоксидантами показателей углеводного и липидного обменов при экспериментальном сахарном диабете на фоне гиперхолестеринемии // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. -М., 2003.-с.172.
109. Смирнов О.Н. Влияние мексидола на некоторые побочные эффекты циклофосфана и доксорубина (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс....канд. мед. наук.- Саранск, 2000.
110. Соловьев Н.А. Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс... канд. мед. наук.- М., 2002.
111. Солонина Н.В. Изучение гепатопротекторной активности некоторых антиоксидантов при экспериментальной свинцовой интоксикации // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов.- 2003.- с.183.

112. Спасов А.А., Иежица И.Н., Бугаева Л.И. и соавт. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола // Химико-фармацевтический журнал. - 1999. - №5. - с.6-17.
113. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Гордейчук Т.Н. и соавт. Стресс-протективное действие диприма // Эксперим. и клин. фармакология. - 2002. - №4. - с.56-58.
114. Стойко М.И., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. и соавт. Возможность применения вальпроата натрия, мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с.197.
115. Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Эксперим. и клин. фармакология. - 2001. - т.64, №6. - с.3-6.
116. Сударева С.Ю. Экспериментальное обоснование эффективности эмоксипина, димефосфона, мексидола, α -токоферола на динамику некоторых функциональных показателей печени при остром отравлении уксусной кислотой. // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. Науч. Общ. фармакологов. - М., 2003. - с.202.
117. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танащян М.М. и соавт. Мексидол: возможности влияния на реологические свойства крови и мозговую перфузию у больных с цереброваскулярными заболеваниями // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.203-205.
118. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Федорова Т.Н. и соавт. Оценка фармакологических эффектов антиоксиданта мексидола у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с.209.
119. Сухова Т.В. Особенности свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и состояния нервной системы у больных хроническим генерализованным пародонтитом: Автореф. дисс.... канд. биол. наук. - М., 2000.
120. Сухомлин А.К. Применение антиоксидантов и антигипоксантов для комплексной терапии острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - С-Пб., -1998. - 25с.
121. Толстенок Н.В. Влияние некоторых производных 3-оксипиридина на гистохимические показатели печени мышей при подостром отравлении нитритом натрия // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с.225.
122. Томчин А.Б., Вележева В.С., Шустов Е.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. Антигипоксическое и актопротекторное действие производных имидазо-(4,5-в) индола // Химико-фармацевтический журнал. - 1998. - №2. - с.7-10.
123. Трегубова И.А. Действие антиоксидантных веществ на систему мать-плод при гипоксических состояниях (экспериментальное исследование): Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Волгоград, 2000.
124. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на течение хронического генерализованного пародонтита // Мат. 3 Всерос. конф. «Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция». - М., 2002. - с.126-127.
125. Уварова Н.В., Инчина В.И., Кашина Т.П. Фармакологическая коррекция пострадиационного цитопенического синдрома мексидолом и димефосфоном // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.281-282.
126. Федорова Т.Н. Применение хемиллюминесцентного анализа для сравнительной оценки антиоксидантной активности некоторых фармакологических веществ // Эксперим. и клин. фармакология. - 2003. - т.66, №5. - с.56-58.
127. Цыганова С.Ю., Инчина В.И., Балькова Л.А. Фармакологическая коррекция мексидолом, эмоксипином и димефосфоном нарушений функционального состояния почек при индометациново-гентамициновой нефропатии // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - ч.2. - с.269.
128. Цыганкова Г.М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Смоленск, 2003. - 21с.
129. Чукаев С.А. Оптимизация режимов коррекции антиоксидантного статуса организма при гипоксии с помощью мексидола и пробуккола: Дисс... канд. мед. наук. - 1993. - 133с.
130. Шабалина Н.В., Смирнов Л.Д., Инчина В.И. Изменение активности процессов липопероксидации на фоне применения препаратов антиоксидантного типа действия при ожоге // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с.284.
131. Шмырев В.И., Миронов Н.В., Горяйнова И.И. и соавт. Роль антиоксидантов в биологической клеточной трансплантологии // Труды нац. научно-практ. конф. с между. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». - Смоленск, 2001. - с.205-207.
132. Ямашкина Е.И. Экспериментальное исследование антиульцерогенного действия мексидола, отрицательных аэроионов кислорода и их комбинаций: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Саранск, 2002.
133. Яременко К.В., Пашинский В.Г., Удинцев С.Н. и соавт. Фармакологическая регуляция стресса как путь к профилактике заболевания // Тезисы докладов 6 Всесоюз. съезда фармакологов. - Ташкент, 1988. - с.442-443.
134. Bergeron M., Ferriero D.M., Vreman H.J. Hypoxia-ischemia, but not hypoxia alone, induces the expression of heme oxygenase-1(HSP32) in new born rat brain. // Cerebral blood flow and metabolism. - 1997. - Vol.17. - №36. - P.647-658.
135. Digivesi V., Lenuzza M., Digivesi G. Prospects for use of antioxidants therapy in hypertension. Ann Ital Med Int. - 2001. - Apr-Jun, 16(2). - P. 93-100.
136. Freeman B.A., Grapo J.D. Lab. Invest. - 1982. - Vol. 47. - P. 412.
137. Landman R., Burgisser F., Wesp M. Beta- adrenergic receptors are different in subpopulations of human circulating lymphocytes // J. Recept. Res. - 1984. - №1-6. - P. 37-50.
138. Voronina T., Smirnov L. Antioxidants in profilactic and treatment of CNS athology. // Pharmacol. and Toxicol. - 1997. - Vol.80. - P.215-219.