

## Коррекция патологических состояний, обусловленных инсулин-резистентной гипергликемией

Э.Ю. СОЛОВЬЕВА\*, А.Н. КАРНЕЕВ, Е.А. ТЮТЮМОВА

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Высокий уровень глюкозы в крови при гипоксически-ишемическом состоянии является одним из основных факторов, определяющих степень повреждения мозга. Следствием гипергликемически-ишемического состояния являются повышение образования активных форм кислорода и нарушение функционирования эндогенной антиокислительной системы. Для компенсации формирующихся цереброваскулярных нарушений на фоне сочетания ишемии и диабета необходимо применять медикаментозное лечение. Наиболее эффективными средствами являются антиоксиданты из группы производных 2-этил-6-метил-3-оксипиридина.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, фосфолипиды, фосфатидилхолин, сахарный диабет, нейропатия, свободные радикалы.

## Correction of pathological conditions associated with insulin-resistant hyperglycaemia

E.YU. SOLOVYEVA, A.N. KARNEEV, E.A. TYUTYUMOVA

Pirogov Russian National Research Medical University

High level of glucose in the blood in hypoxic-ischemic states is one of the main factors that complicates the degree of brain damage. An increased level of reactive oxygen species and impaired functioning of the endogenous antioxidant system are the consequences of the hyperglycemic-ischemic condition. Medical treatment is necessary to compensate for the development of cerebrovascular disorders in ischemia comorbid to diabetes mellitus. The use of antioxidants (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) is the most therapeutically effective.

**Keywords:** brain ischemia, phospholipids, phosphatidylcholine, diabetes mellitus, neuropathy, free radicals.

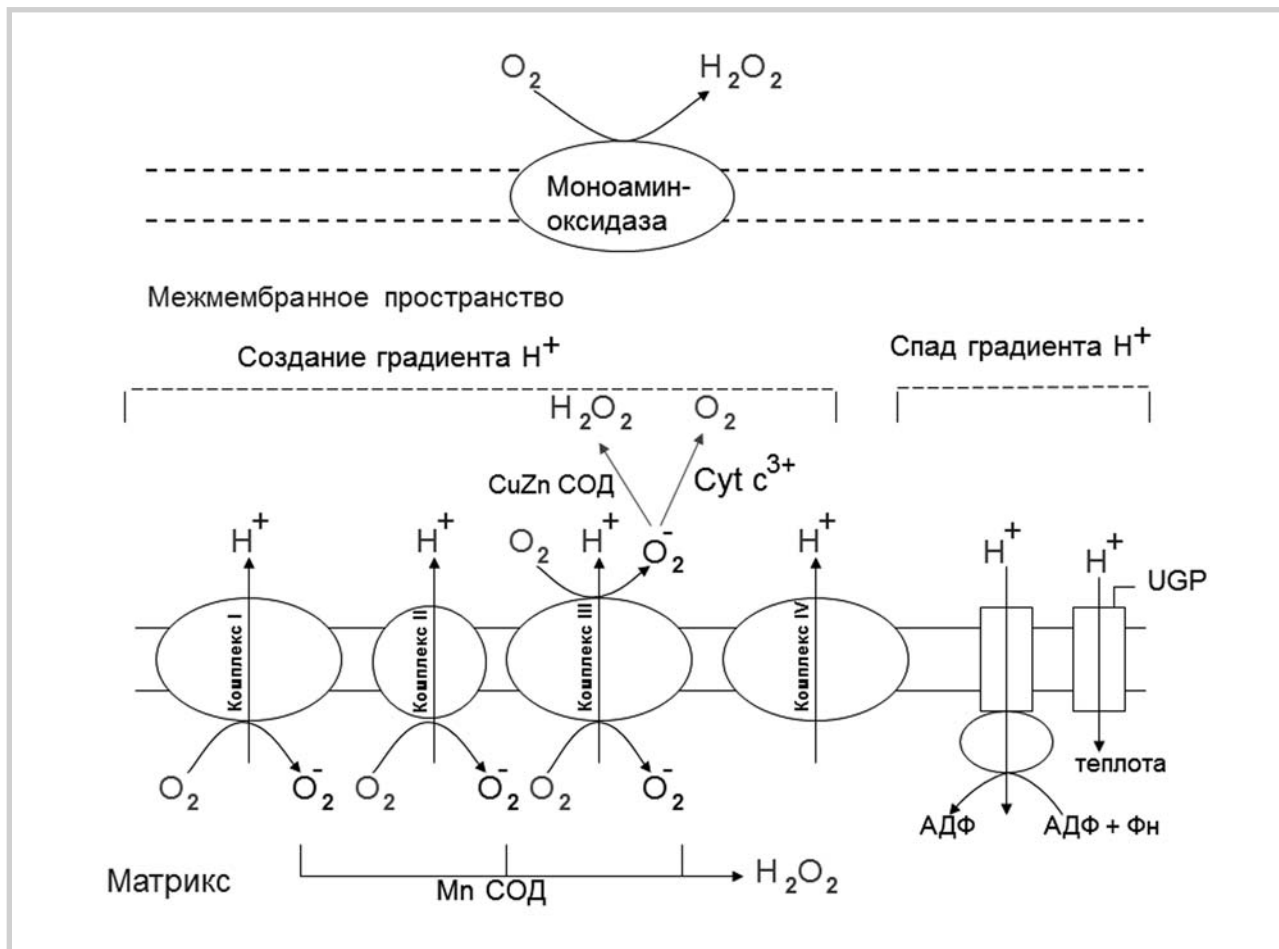
Одним из основных факторов, определяющих степень повреждения мозга при гипоксически-ишемическом состоянии, является гипергликемия [1–3]. Цереброваскулярные заболевания, возникающие на фоне сочетания ишемии и сахарного диабета (СД), требуют активного медикаментозного вмешательства. Для нормального функционирования ионного транспорта в нервной клетке необходима энергия, которая запасается в АТФ. Основным субстратом для ее продукции является глюкоза, которая преобразуется в пируват. В митохондриях пируват окисляется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) с образованием АТФ, при утилизации одной молекулы глюкозы образуются 38 молекул АТФ, формируя комплекс сопряжения окисления и фосфорилирования.

В условиях гипоксии пируват метаболизируется в лактат, при утилизации которого образуются только 2 молекулы АТФ, что способствует развитию внутриклеточного ацидоза, ведущего к повышению осмолярности цитозоля и усилению поступления воды в нейроны. Дальнейшее нарушение трансмембранного транспорта ионов ведет к развитию деполяризации и повреждению мембран, способствует формированию условий для выхода во внеклеточное пространство такого токсичного соединения,

как глутамат, избыточное появление которого способствует формированию цитотоксического отека мозга. В результате выхода протеаз из клеточных органелл развивается повреждение мембран нейронов.

Одновременно происходит запуск оксигеназного механизма утилизации кислорода с акцепцией 4 электронов и образованием воды. Это приводит к появлению активных форм кислорода (АФК). Наиболее активно АФК взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные мембраны, которые состоят из ненасыщенных жирных кислот, что приводит к повышению вязкости мембран нейронов и утрате ими пластичности. В результате реперфузии ишемизированных участков мозга происходит многократное повышение парциального давления кислорода, что способствует дальнейшей активизации образования АФК. Наряду с описанными событиями повреждение, вызванное АФК, приводит к снижению ауторегуляции мозгового кровообращения и формированию областей гиперемии в зоне пенумбры, создавая условия для развития вазогенного отека [4, 5].

Часто развитие цереброваскулярных заболеваний происходит на фоне сочетания ишемии и СД [2, 3]. При этом развитие и протекание процессов перекисного окисления



**Рис. 1.** Образование супероксида в митохондриальной электронной цепи, опосредованное состоянием гипергликемии.

Марганецзависимая супероксиддисмутаза (MnSOD); медь/цинкзависимая супероксиддисмутаза (CuZnСОД); перекись водорода ( $H_2O_2$ ); супероксид ( $O_2^-$ ).

липидов (ПОЛ) в условиях гипергликемии имеет некоторые особенности.

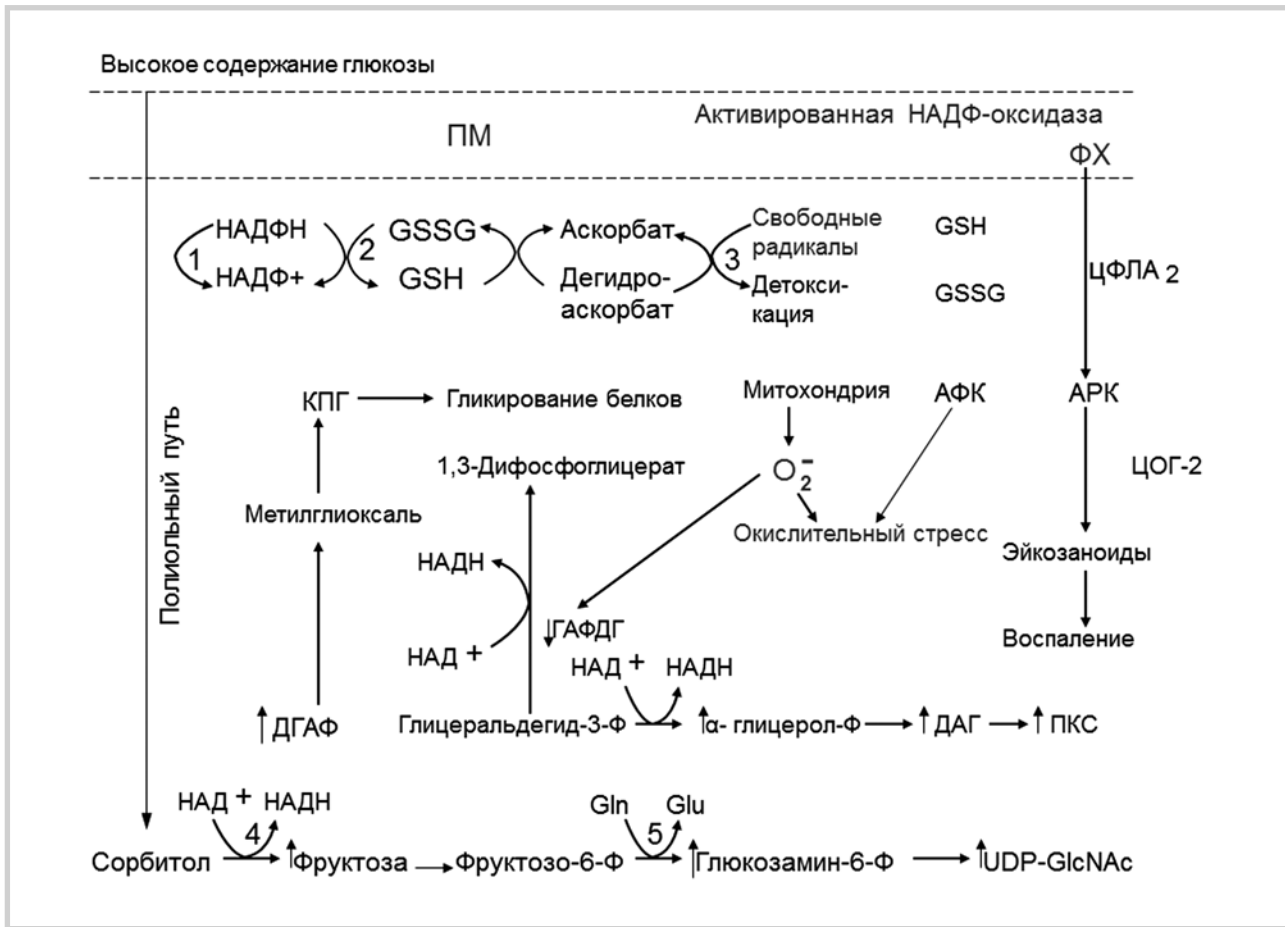
#### Окислительный стресс при гипергликемии

Гипергликемия сопровождается сложным взаимодействием между гормонами-антагонистами, цитокинами, изменением чувствительности к инсулину, отрицательно влияет на баланс жидкости (через глюкозурию и дегидратацию), иммунную и эндотелиальную функции, окислительный стресс и воспаление [6]. Следствием гипергликемии является повышенное образование АФК, связанное с тем, что расщепление метаболитов в ЦТК превышает способность электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) усваивать получаемые электроны [7].

Образование митохондриальных АФК является нормальным следствием окислительного фосфорилирования, важного процесса митохондриального комплекса. Этот процесс связан с окислением восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) или сукцината в дыхательной цепи митохондрий с целью синтеза АТФ. Субстраты НАДН и сукцинат доставляют электроны в митохондриальную дыхательную цепь, состоящую из четырех комплексов (с I по IV), которые транспортируют элект-

троны ступенчатым образом, чтобы в итоге восстановить  $O_2$  и образовать воду (рис. 1).

Известно, что некоторые электроны высвобождаются из комплексов I и/или III и преобразуют молекулы кислорода в  $O_2^-$ , который незамедлительно превращается в  $H_2O_2$  под действием супероксиддисмутаз (СОД) [8] (см. рис. 1), в то время как супероксид ( $O_2^-$ ) оказывает свой эффект вблизи места образования  $H_2O_2$  и является более устойчивым соединением. Пероксид водорода способен диффундировать из одной клетки и оказывать действие в другой, вдали от места его образования. Эти данные подтверждают мнение, что, несмотря на компартиментализацию продукции АФК, электроны, производимые в результате избыточного метаболизма митохондрий, могут быть использованы для регулирования внутриклеточного сообщения не только в месте своего образования, но и в других клетках и областях мозга [9]. В присутствии железа  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  могут образовывать высокорепреактивный гидроксильный радикал  $OH\cdot$  в ходе реакции Фентона. Радикалы  $OH\cdot$  способны инициировать цепные реакции ПОЛ, производя при этом промежуточные продукты — пероксильные и алкоксильные радикалы [10]. Митохондриальные супероксиды могут вступать в реакции с окисью азота с образованием пероксинитрита



**Рис. 2. Метаболизм глюкозы при гипергликемии, связанный с полиольным, гексозаминовым, протеинкиназным путями и конечными продуктами ускоренного гликирования.**

Плазматическая мембрана (ПМ); альдозоредуктаза (1); глутатионредуктаза (ГР) (2); глутатионпероксидаза (ГП) (3); сорбитолдегидрогеназа (4); глутамин-фруктозо-6-фосфатамидотрансфераза (5); фосфатидилхолин (ФХ); цитозольная фосфолипаза А2 (цФЛА2); арахидоновая кислота (АРК); циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2); диацилглицерол (ДАГ); активные формы кислорода (АФК); продукты конечного гликирования (КПГ); глутатион-восстановленный (GSH, англ. Glutathione-SH); глутатион-окисленный (GSSG, англ. Glutathione-S-S-Glutathione); глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ); никотинамидадениндинуклеотидфосфат-восстановленный (НАДФН); окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>), уридин дифосфат N – ацетилглюкозамин (UDP-GlcNAc).

(ONOO<sup>-</sup>), сильного окислителя, способного вызывать окислительные и нитрозативные повреждения [11].

АФК могут переноситься через мембраны клеток посредством аквапориновых и анионных каналов. Молекулы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> могут переноситься через аквапориновые каналы в плазматической мембране и вызывать ответ внутриклеточной сигнальной системы. Внеклеточный O<sub>2</sub><sup>-</sup> может запускать активацию внутриклеточных сигнальных путей, проникая в клеточную мембрану через анионные каналы (канал-3 для ионов хлора, ClC-3) [12]. Нейроны и другие клетки имеют разнообразные защитные механизмы для удаления АФК. Супероксид превращается в H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> под действием двух внутриклеточных СОД — Cu-Zn СОД (СОД1) и MnСОД (СОД2); затем H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> трансформируется в H<sub>2</sub>O при помощи каталазы или глутатион-пероксидазы (ГП). Нейроны и другие клетки также содержат такие ферментативные акцепторы АФК, как аскорбат и глутатион, способствующие инактивации АФК [13]. Последствия окислительного повреждения могут быть устранены механизмами репарации, поэтому причиной окислительных

повреждений макромолекул могут быть как гиперпродукция АФК, так и ослабленная коррекция аддуктов (макромолекул подвергшихся окислению АФК).

При активации НАДФН-оксидазы в плазматических мембранах образуется супероксидный радикал путем одноэлектронного восстановления кислорода, используя НАДФН в качестве донора электронов. При образовании O<sub>2</sub><sup>-</sup> в условиях гипергликемии *in vivo* ингибируется активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ) путем модифицирования фермента полимерами АДФ-рибозы (рис. 2) [14].

Специфические ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (ПАРП) предотвращают подавление активности ГАФДГ. В состоянии гипергликемии повреждение ДНК, обусловленное АФК, приводит к активации ПАРП в ядре. ПАРП расщепляет молекулу НАД<sup>+</sup> на никотиновую кислоту и АДФ-рибозу. Глюкоза метаболизируется до глицеральдегид-3-фосфата (ГЗФ) в результате гликолиза. После этого под действием ГАФДГ ГЗФ превращается в 1,3-дифосфоглицерат, а в дальнейшем ГЗФ метаболизи-

руется в пируват. В условиях гипергликемии инсулинорезистентность подавляет ГАФДГ, замедляя общий метаболизм глюкозы и повышая ее трансформацию по полиольному пути с участием альдозоредуктазы [15–17].

Предполагаются три потенциальных механизма, с помощью которых полиольный путь способствует развитию окислительного стресса. Во-первых, при гипергликемии около 30% глюкозы направляется на альдозоредуктазависимый полиольный путь, при котором существенно расходуется НАДФН и уменьшается содержание восстановленного глутатиона (GSH) [18]. Во-вторых, при окислительном стрессе сорбитол превращается во фруктозу под действием сорбитолдегидрогеназы, что сопровождается трансформацией НАД<sup>+</sup> в НАДН. В свою очередь НАДН является субстратом для НАДН-оксидазы, содействующей образованию супероксид-анионов [19, 20]. В-третьих, в ходе полиольного пути глюкоза превращается во фруктозу, которая может быть метаболизирована до фруктозо-3-фосфата и 3-деоксиглюкозы, которые являются намного более сильными неферментативными агентами гликирования, чем глюкоза [21, 22]. Расходование глюкозы по полиольному пути повышает выход конечных продуктов гликирования (КПГ), что, в конечном счете, приводит к продукции АФК. Альдозоредуктаза катализирует восстановление таких конъюгатов глутатиона, как 4-гидроксинonenаль и акролеин. Предполагается, что фермент вовлечен в метаболизм и удаление КПГ и конечных продуктов окисления липидов (ПКОЛ). Таким образом, альдозоредуктаза замедляет повреждение тканей и воспаление, связанные с накоплением ПКОЛ и КПГ. Ее фармакологическое ингибирование обеспечивает значительное преимущество в предотвращении развития диабетических осложнений *in vivo* [23, 24].

Гипергликемия также приводит к образованию продуктов ускоренного гликирования, которые формируются в результате неферментативных реакций белков с глюкозой и ее производными. Образование КПГ происходит при реакции  $\alpha$ -дикарбонильных соединений и оксоальдегидов со свободными аминами или аминогруппами белков, с образованием неустойчивого основания Шиффа (реакция Майларда). Впоследствии образуются КПГ, которые состоят из необратимых поперечно сшитых гетерогенных белковых скоплений.

Продукты ускоренного гликирования взаимодействуют с КПГ-рецепторами, которые найдены у макрофагов, клеток эндотелия сосудов, гладкомышечных клеток сосудов, нейронов, астроцитов и микроглиальных клеток. В результате запускается продукция АФК, которые в свою очередь активируют плейотропный транскрипционный ядерный фактор NF- $\kappa$ B. Это инициирует многочисленные патологические изменения в экспрессии генов, участвующих в провоспалительных процессах [25–27] (рис. 3).

Таким образом, опосредованная гипергликемией инсулинорезистентность представляет собой ключевой компонент различных патологических состояний [28], в том числе метаболического синдрома, болезней сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярных заболеваний, болезни Альцгеймера [29, 30].

#### **Коррекция окислительного стресса, индуцируемого гипергликемией**

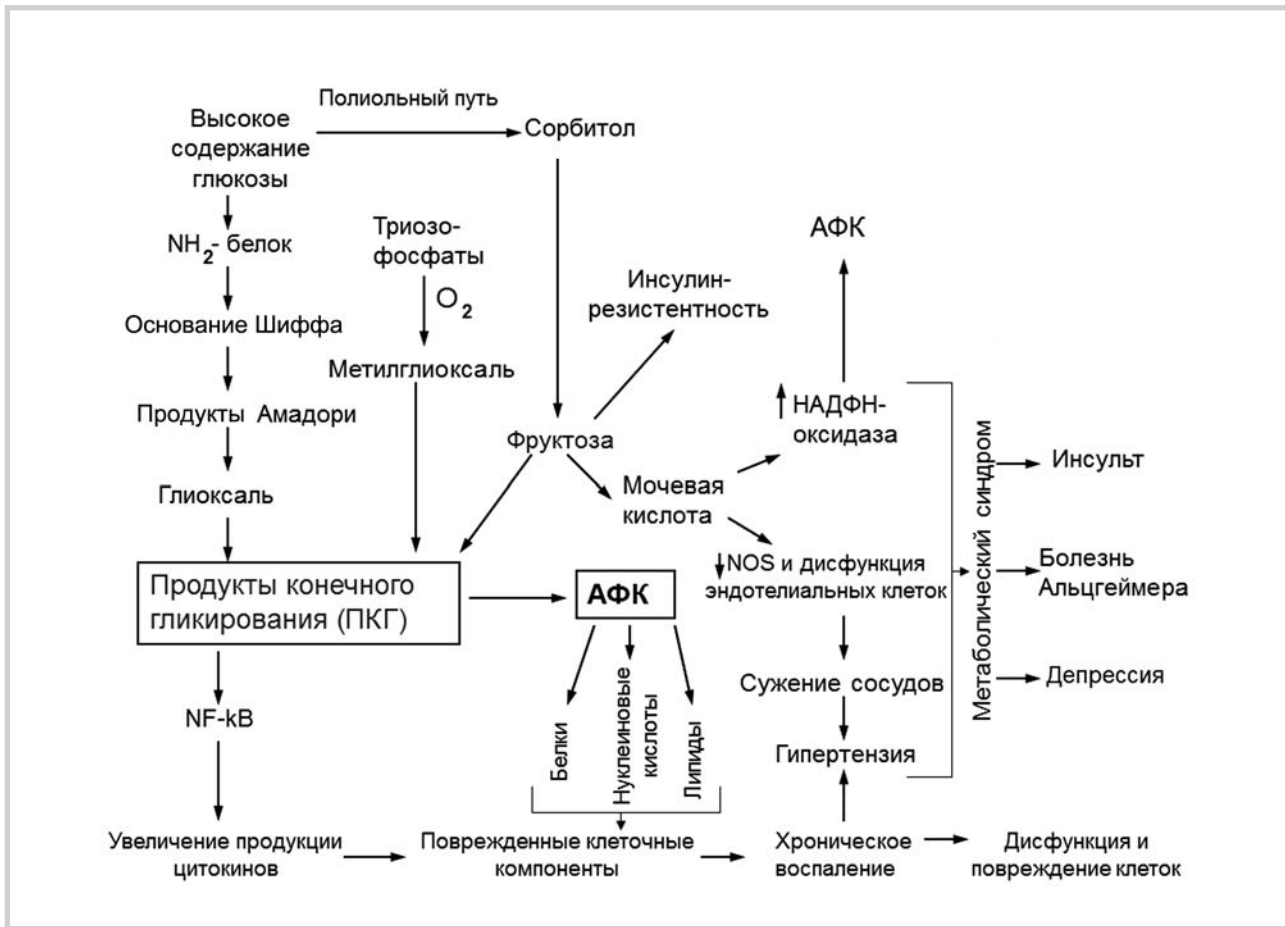
Индуцированное гипергликемией образование свободных радикалов на митохондриальном уровне считает-

ся основным фактором порочного круга при развитии окислительного стресса. При развитии гипоксии и дефицита энергии нарушается переработка кислорода оксидазами, в ходе которой происходит акцептирование 4 электронов и образование H<sub>2</sub>O, в результате чего запускается оксигеназный механизм утилизации кислорода, но полного восстановления по 4 электронам не происходит и на молекулярной орбите кислорода остается неспаренный электрон [31, 32]. Поскольку увеличение в клетках глюкозы приводит к обилию доноров электронов (НАДН + H<sup>+</sup>, сукцинат), образующихся при функционировании ЦТК, происходит значительный рост потенциала внутренней мембраны митохондрий (за счет увеличения H<sup>+</sup> на поверхности мембраны), который связан с развитием митохондриальной дисфункции и увеличением образования АФК. При гипергликемии в ходе ускоренного гликолиза значительно повышается образование пирувата, который способен «затопить» митохондрии электронами, которые не смогут пройти по электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) и тем самым способствовать формированию АФК на уровне комплекса II дыхательной цепи [33].

Поскольку мозг утилизирует до 25% получаемого организмом кислорода, трансформация нейронами даже 0,05% метаболизируемого кислорода в АФК является токсичным количеством для нервной ткани, так как в мембранах нервных клеток содержатся полиненасыщенные жирные кислоты и ионы металлов переменной валентности. Это способствует активации процессов ПОЛ при снижении активности антиоксидантных ферментных систем и дефиците эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов. Наиболее ярко это проявляется в нейронах гиппокампа [34].

При критической гипоксии происходит нарушение функционирования эндогенной антиоксидантной системы. Выходом из этой ситуации может служить использование антиокислительных соединений, способных снижать уровень свободных радикалов в нервной ткани. Более 30 лет назад в Научно-исследовательском институте неврологии РАМН на моделях ишемического инсульта было исследовано действие отечественного антиоксиданта эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридин). Его применение достоверно уменьшало развитие локальной и общемозговой неврологической симптоматики, увеличивало латентный период развития выраженных клинических проявлений *in vivo*. Эмоксипин ингибировал свободнорадикальное окисление мембранных липидов, достоверно снижал уровень продуктов ПОЛ (диеновые, триеновые конъюгаты и основания Шиффа) в веществе мозга, а также регулировал активность фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, способствуя увеличению содержания в мозговой ткани цАМФ и повышению активности антиокислительных ферментов [35, 36].

С 1987 г. в Фармакопею СССР был включен универсальный внутриклеточный метаболит сукцината аммония — янтарная кислота (ЯК), являющаяся катализатором в ЦТК и субстратом клеточного энергетического обмена. В нервной ткани ЯК образуется из гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через промежуточную стадию янтарного альдегида (цикл Робертса), а также в ходе реакции дезаминирования  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, протекающей в гепатоцитах при окислительном стрессе. Успешное применение эмоксипина и ЯК в качестве антиоксидантов способствовали созданию в Научно-исследовательском ин-



**Рис. 3. Нейрохимические эффекты на мозг в результате высокоуглеводной диеты.**  
 Активные формы кислорода (АФК); продукты конечного гликирования (ПКГ); ядерный фактор κB (NF-κB).

ституте фармакологии им. В.В. Закусова РАМН мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридинасукцинат), представляющего собой молекулу эмоксипина с введенной ЯК [37–40]. Благодаря структурному сходству мексидола с пиридоксином (В<sub>6</sub>) происходит проникновение ЯК в клетку и доставка аминоацильной группы на α-кетоглутарат, реализуя тем самым восстановление функционирования ЦТК и энергосинтезирующей функции митохондрий, в результате чего активируется синтез белка и нуклеиновых кислот (рис. 4).

Установлено, что препарат обладает антиоксидантными и мембранопротективными свойствами, свободно проникает через гематоэнцефалический барьер [39]. Он ингибирует свободнорадикальное окисление клеточных мембран, повышает до нормальных значений резистентность липопротеиновых комплексов к перекисному окислению, что указывает на восстановление активности эндогенной антиоксидантной системы [41]. Мексидол дозозависимо подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности, о чем свидетельствуют значительное снижение содержания малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах мозга, инкубируемых с мексидолом. В конечной концентрации от 10 до 0,1 мМ мексидол снижал уровень МДА в гомогенатах мозга, подвергнутого воздействию L-глутамата, а также подавлял как аскорбатзависимое — неферментативное, так и НАДФН<sub>2</sub>-зависимое — ферментативное железо-индуцируемое ПОЛ. Данные эффекты указывают не только на прямое антиоксидантное действие мексидола, но и на его способность связывать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных ферментов. Мексидол не влиял на активность 1-изофермента глутатион-SH-трансферазы и каталазы, но значительно повышал активность Se-зависимой глутатионпероксидазы и умеренно — СОД [42]. *In vivo* было выявлено достоверное снижение уровня продуктов ПОЛ в мозге животных под влиянием мексидола, что происходило параллельно с восстановлением поведенческих реакций при судорожном приступе, вызванном бемегридом [36, 39].

В последующем было показано, что мексидол повышает активность СОД, тормозит свободнорадикальную стадию синтеза простагландинов, способствует повышению соотношения простаглицлин/тромбоксан А<sub>2</sub>, а также снижает образование лейкотриенов, уменьшает соотношение холестерин/фосфолипиды, оказывая липидрегулирующее влияние, повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита), вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, т.е. уменьшение вязкости мембраны и увеличение ее текучести, повышает соотно-

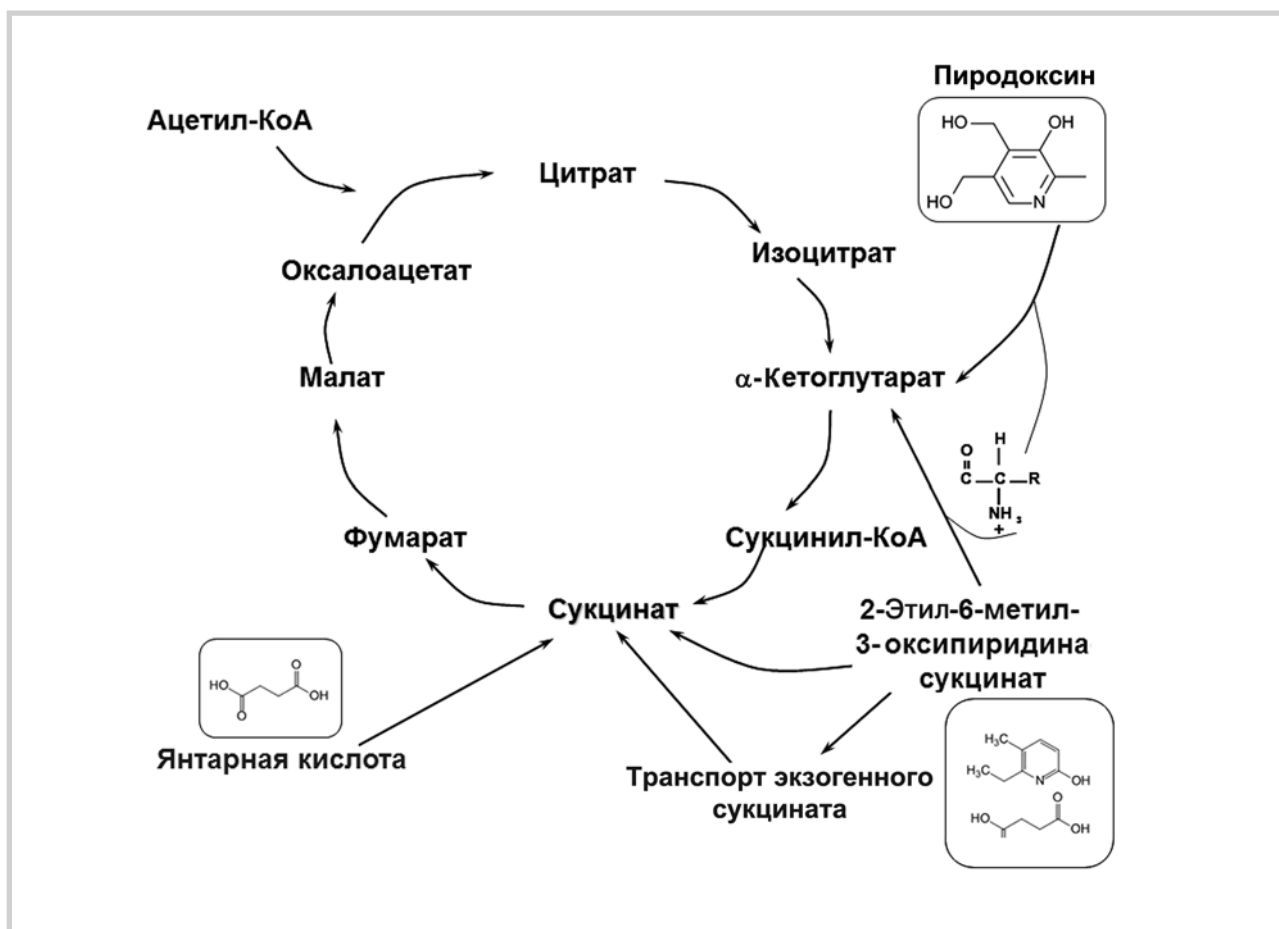


Рис. 4. Влияние янтарной кислоты и мексидола на цикл Кребса.

шение в ней липид/белок [36, 38, 43]. Благодаря этим эффектам мексидол модулирует активность таких мембраносвязывающих ферментов, как фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза, способствует усилению связывания нейромедиаторов с рецепторными комплексами клеточных мембран нейронов, в частности бензодиазепинового, ГАМКергического и ацетилхолинового [43–45]. Мексидол оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны, в том числе эритроцитов и тромбоцитов, а также уменьшает вязкость крови, снижает агрегацию тромбоцитов и способствует деформируемости эритроцитов, приводит к стабилизации сосудистой стенки [35].

Положительный клинический эффект был выявлен у 77,2% больных с цереброваскулярными расстройствами, причем на результат лечения влияли форма и тяжесть цереброваскулярного заболевания, а также осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [35, 43, 45]. Так, больные с тяжелой артериальной гипертензией плохо переносят лечение мексидолом [45]. Был выявлен дозозависимый эффект препарата — частота положительных результатов лечения мексидолом в суточной дозе 300–400 мг оказалась выше по сравнению с дозой 200 мг [45]. Наибольший эффект мексидола был показан при вестибуло-мозжечковом, кохлеовестибулярном и астеническом син-

дромах, а также при расстройствах в эмоционально-волевой сфере. В первую очередь уменьшались выраженность головокружения, нарушения статики и походки, снижалась выраженность депрессивных реакций, восстанавливался сон [43].

Отмечено положительное влияние на процессы обучения и памяти в виде улучшения фиксации и воспроизведения информации, а также препятствование «гашению памятного следа» [38, 43, 45, 46]. Применение мексидола в дозах 50–100 мг/кг предупреждало и устраняло амнезию у мышей и крыс в условиях применения методики условного рефлекса пассивного избегания максимальным электрошоком или введением холинолитика скополамина. Мексидол обладает выраженным противогипоксическим действием, что было показано в условиях модели гипобарической гипоксии, в ходе которой осуществлялся подъем животных на высоту около 11 000 м. При введении мексидола отмечалось увеличение продолжительности их жизни в 2 раза, число выживших возрастало в 2,4 раза [47, 48]. Можно предположить, что механизм антигипоксического действия мексидола обусловлен входящей в его состав ЯК, которая при поступлении во внутриклеточное пространство окисляется дыхательной цепью митохондрий [49]. При морфологических исследованиях на моделях ишемического и геморрагического инсультов наблю-

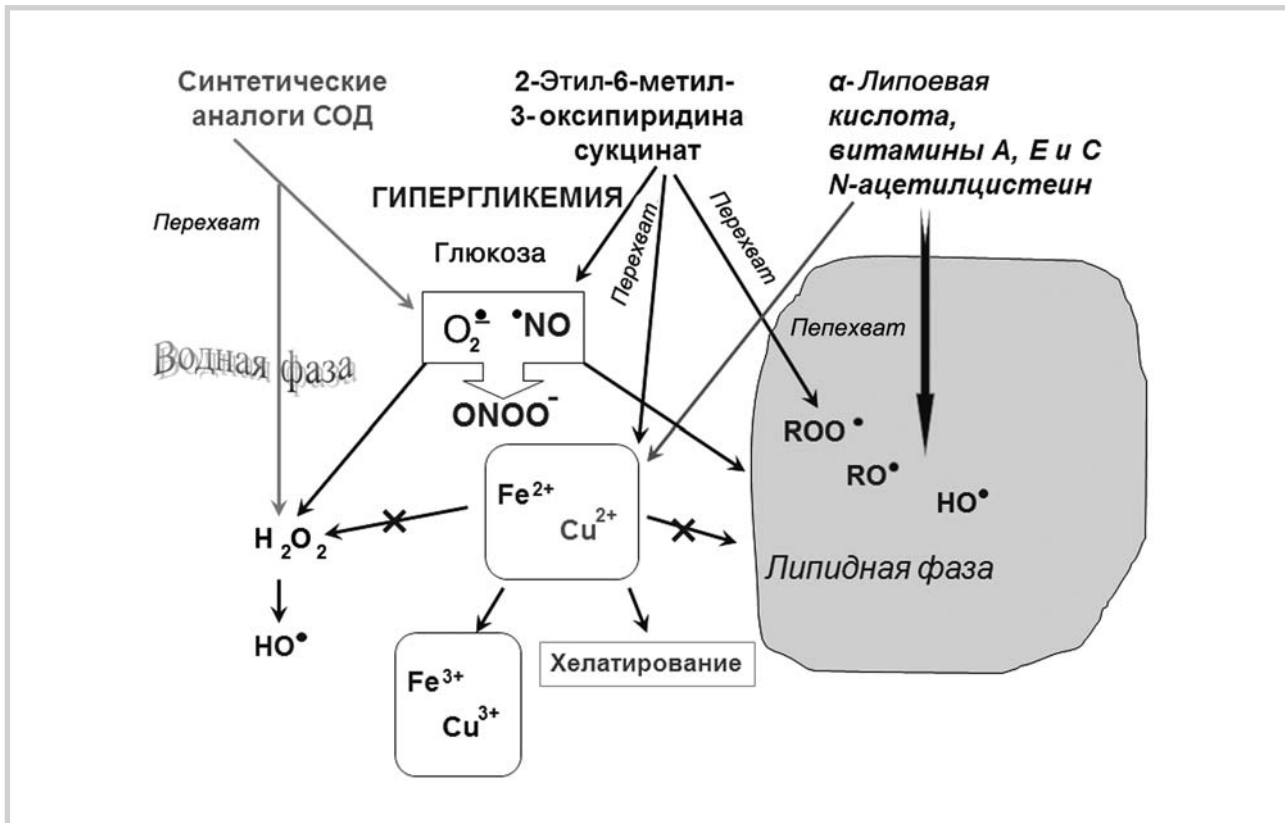


Рис. 5. Механизм действия основных антиоксидантов в водной и липидной фазах.

далось уменьшение зоны поражения мозга, восстановление его функциональной активности, что выразилось в улучшении когнитивных функций и регрессе неврологического дефицита [50].

Единственным путем метаболизма мексидола в организме человека является глюкуроноконъюгация [51, 52]. Степень биотрансформации препарата имеет индивидуальные отличия [52]. Идентифицированы 5 основных метаболитов [52]. Один из них — фосфат 3-оксипиридина, который под действием щелочной фосфатазы подвергается расщеплению на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин. Второй — 2-метил-6-метил-3-оксипиридин, в большом количестве содержащийся в моче в 1-е и 2-е сутки после введения препарата, обладает спектром психотропной активности, близким к мексидолу. Третий — 6-метил-3-оксипиридин. Метаболиты 4-й и 5-й представляют собой глюкуроноконъюгаты 2-этил-6-метил-3-оксипиридина и фосфата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, это соединение наиболее быстро выводится из мозга крыс. При исследовании связывающей способности мексидола с мембранами эндоплазматического ретикулума печени и мозга крыс было показано, что он в значительных количествах определяется в эндоплазматическом ретикулуме на протяжении 72 ч, что указывает на мембранотропные свойства мексидола [52].

Результаты изучения влияния эмоксипина и мексидола на когнитивные функции и аффективный статус больных с ишемией мозга на фоне СД показали, что их

применение приводит к коррекции соматогенных депрессивных расстройств, а также сопровождается достоверным увеличением IQ [51, 53, 54].

Получены результаты, указывающие на уменьшение проявлений гипергликемии, опосредованной инсулинорезистентностью, при применении мексидола и эмоксипина [55,56]. Антигликемический эффект усиливался при комбинированном применении производных 3-оксипиридина и ЯК с α-липоевой кислотой [56]. Полученные результаты можно объяснить с точки зрения гипотезы о происхождении инсулинорезистентности при гипергликемии [57], согласно которой одной из главных ее причин, как и развития СД 2-го типа, является снижение окислительного митохондриального потенциала. Таким образом, восстановление последнего путем увеличения «митохондриальной массы» является основой стратегии для лечения инсулинорезистентности.

Мексидол, используемый в комплексной терапии осложненных форм диабетической стопы, не только усиливает тромболитический потенциал урокиназы, но и улучшает регионарный кровоток, течение раневого процесса, снижает выраженность эндогенной интоксикации, процессов свободнорадикального окисления, что в конечном итоге отражается на результатах хирургического лечения [58, 59].

Таким образом, наличие в молекуле мексидола ЯК обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных

процессов в ЦТК, в условиях гипоксии приводящих к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий. Мексидол повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов, сочетает антиоксидантные свойства основания с антигипоксической активностью сукцината. Мексидол хелатирует (связывает и удаляет) или переводит в трехвалентное состояние ионы таких переходных металлов, как Fe<sub>2</sub> и Cu<sub>2</sub>, которые способны инициировать окислительные реакции, а также связывает свободные радикалы, как это осуществляют низкомолекулярные антиоксиданты глутатион, мочевая кислота, α-липоевая кислота, витамины А, Е и С и высокомолекулярные антиокислительные ферменты — СОД, каталаза, трансферрин и глутатион-пероксидаза (рис. 5) [60].

Мексидол, модулируя активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденлатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорту нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

С точки зрения практической медицины, производные 3-оксипиридина, в том числе мексидол, являются наиболее применяемыми в клинической практике в связи с полиморфизмом действия и высоким профилем безопасности. В настоящее время данный препарат не имеет зарубежного аналога. Исходя из своей химической структуры и механизма действия, каждый антиоксидант более или менее эффективно влияет на отдельные звенья сво-

боднорадикальных процессов, не являясь при этом универсальным средством, поскольку соединения, блокирующего все пути генерации АФК и способного обрывать все виды реакций ПОЛ, не существует. Даже такие обладающие в эксперименте зарубежные препараты, созданные на основе СОД, выделяемые из природного материала (онтосеин, оксодрол, пероксинорм), и синтезированные, как редокс-модуляторы на основе порфирина и саморазлагающиеся полимерные наночастицы, имеют существенные недостатки: они являются нестабильными, быстро инактивируются и сопряжены с множеством побочных эффектов [61]. А препараты, созданные на основе α-липоевой кислоты, витаминов А, Е и С и N-ацетилцистеина, являясь жирорастворимыми соединениями, эффективно перехватывают АФК только в липидной фазе и практически не осуществляют перехват в водной (см. рис. 5) [60]. В отличие от них мексидол осуществляет свои функции как в водной, так и в липидной фазе, хотя в последней слабее, что является его преимуществом [60].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что поиск оптимального антиоксидантного средства, несмотря на более чем 30-летнюю историю изучения роли радикальных процессов в патогенезе различных заболеваний, продолжается. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большей терапевтической эффективности комплексного применения нескольких антиоксидантов с различными механизмами действия [62]. Практика применения в неврологии показала целесообразность их включения в схемы лечения для восстановления когнитивных функций при острых и хронических расстройствах мозгового кровообращения, при тревожных расстройствах, диабетической нейропатии, метаболическом синдроме.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lejay A, Fang F, John R, Van JA, Barr M, Thaveau F, Chakfe N, Geny B, Scholey JW. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *Mol Cell Cardiol J.* 2016;91:11-22. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.020
- Murányi M, Lacza Z. Influence of diabetes mellitus on cerebral ischemia and reperfusion injury. *Orv Hetil.* 2006;147(39):1885-1889.
- Bruno A, Liebeskind D, Hao Q, Raychev R. UCLA Stroke Investigators. Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(6):492-503. doi: 10.1007/s11940-010-0093-6
- Bazan NG, eds. *Neuronal cell signal transduction and second messengers in cerebral ischemia.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1990.
- Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999;354(1387):1155-1163.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009;373(9677):1798-1807. doi:10.1016/S0140-6736(09)60553-5
- Wellen KE, Lu C, Mancuso A, Lemons JM, Ryczko M, Dennis JW, Rabinowitz JD, Collier HA, Thompson CB. The hexosamine biosynthetic pathway couples growthfactor-induced glutamine uptake to glucose metabolism. *Genes Dev.* 2010;24(24):2784-2799. doi: 10.1101/gad.1985910
- Pamplona R, Barja G. Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757(5-6):496-508. doi: 10.1016/j.bbabi.2006.01.009
- Rigoulet M, Yoboue ED, Devin A. Mitochondrial ROS generation and its regulation: mechanisms involved in H(2)O(2) signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(3):459-468. doi: 10.1089/ars.2010.3363
- Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Radic Res Commun.* 1989;5:315-318. doi: 10.3109/10715768909073413
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
- Hawkins BJ, Madesh M, Kirkpatrick CJ, Fisher AB. Superoxide flux in endothelial cells via the chloridechannel-3 mediates intracellular signaling. *Mol Biol Cell.* 2007;18(6):2002-2012. doi: 10.1091/mbc.E06-09-0830
- Kitahara T, Li-Korotky HS, Balaban CD. Regulation of mitochondrial uncoupling proteins in mouse inner ear ganglion cells in response to systemic kanamycin challenge. *Neuroscience.* 2005;135(2):639-653. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.056
- Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, Brownlee M. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *Clin Invest J.* 2003;112(7):1049-1057. doi: 10.1172/JCI200318127.
- Phillips SA, Mirrlees D, Thornalley PJ. Modification of the glyoxalase system in streptozotocin-induced diabetic rats. Effect of the aldose reductase inhibitor Statil. *Biochem Pharmacol.* 1993;46(5):805-811. doi: 10.1016/0006-2952(93)90488-1



16. Beisswenger PJ, Howell SK, Smith K, Szwergold BS. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1637(1):98106. doi:10.1016/S09254439(02)00219-3
17. Alexander MC, Lomanto M, Nasrin N, Ramaika C. Insulin stimulates glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression through cis-acting DNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(14):5092-5096. doi: 10.1073/pnas.85.14.5092
18. Cheng HM, González RG. The effect of high glucose and oxidative stress on lens metabolism, aldose reductase, and senile cataractogenesis. *Metabolism*. 1986;35(4):10-14. doi: 10.1016/0026-0495(86)90180-0
19. Morré DM, Lenaz G, Morré DJ. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging. *Exp Biol J*. 2000;203(10):1513-1521.
20. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Front Pharmacol*. 2012;3:87. doi: 10.3389/fphar.2012.00087.eCollection 2012
21. Hamada Y, Araki N, Koh N, Nakamura J, Horiuchi S, Hotta N. Rapid formation of advanced glycation end products by intermediate metabolites of glycolytic pathway and polyol pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;228(2):539-543. doi: 10.1006/bbrc.1996.1695
22. Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, Hotta N. Role of polyol pathway in nonenzymatic glycation. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(suppl 5):95-98. doi: 10.1093/ndt/11.supp5.95
23. Altan VM. The pharmacology of diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2003;10(15):1317-1327. doi: 10.2174/0929867033457287
24. Drel VR, Pacher P, Ali TK, Shin J, Julius U, El-Remessy AB, Obrosova IG. Aldose reductase inhibitor fidarestat counteracts diabetes-associated cataract formation, retinal oxidative-nitrosative stress, glial activation, and apoptosis. *Int J Mol Med*. 2008;21(6):667-676. doi: 10.3892/ijmm.21.6.667
25. Walker DG, Lue LF, Beach TG. Gene expression profiling of amyloid beta peptide-stimulated human post-mortem brain microglia. *Neurobiol Aging*. 2001;22(6):957-966. doi:10.1016/S0197-4580(01)00306-2
26. Sasaki H, Ray PS, Zhu L, Otani H, Asahara T, Maulik N. Hypoxia/reoxygenation promotes myocardial angiogenesis via an NF kappa B-dependent mechanism in a rat model of chronic myocardial infarction. *Mol Cell Cardiol J*. 2001;33(2):283-294. doi:10.1006/jmcc.2000.1299
27. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854
28. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghazal GJ, Stocker R, Van Remmen H, Kraegen EW, Cooney GJ, Richardson AR, James DE. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(42):17787-17792. doi: 10.1073/pnas.0902380106
29. Nunomura A, Moreira PI, Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, Smith MA, Perry G. Neuronal death and survival under oxidative stress in Alzheimer and Parkinson diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007;6(6):411-423. doi: 10.2174/187152707783399201
30. Cao W, Ning J, Yang X, Liu Z. Excess exposure to insulin is the primary cause of insulin resistance and its associated atherosclerosis. *Curr Mol Pharmacol*. 2011;4(3):154-166. doi: 10.2174/1874467211104030154
31. Brookes PS, Levenon AL, Shiva S, Sartí P, Darley-Usmar VM. Mitochondria: regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radic Biol Med*. 2002;33:755-764. doi:10.1016/S0891-5849(02)00901-2
32. Satarkov AA, Fiskum G, Chinopoulos C, Lorenzo BJ, Browne SE, Patel MS, Beal MF. Mitochondrial  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex generates reactive oxygen species. *Neurosci J*. 2004;24:7779-7788. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1899-04.2004
33. Boullier A, Bird DA, Chang MK, Dennis EA, Friedman P, Gillotret-Taylor K, Hörkkö S, Palinski W, Quehenberger O, Shaw P, Steinberg D, Terpstra V, Witztum JL. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 2001;947:214-122. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03943.x
34. Kiray M, Bagriyanik HA, Pekcetin C, Ergur BU, Uysal N, Ozyurt D, Buldan Z. Deprenyl and the relationship between its effects on spatial memory, oxidant stress and hippocampal neurons in aged male rats. *Physiol Res*. 2006;55(2):205-112.
35. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012;12:86-90. (In Russ.).
36. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейробиохимические эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2001;1(1):2-12.
37. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1985;1:60-62.
38. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*. М.: НИИ БМХ РАМН; 1995.
39. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. *Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии: методические рекомендации*. М.: Институт биохимической физики, НИИ фармакологии РАМН; 2002.
40. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. *Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острым нарушением мозгового кровообращения*. Методические рекомендации. М.: РГМУ; 2002:16.
41. Бурлакова Е.Б. Модификация липидов наружной мембраны митохондрий печени мышей и кинетических параметров мембраносвязанной моноаминоксидазы *in vivo* и *in vitro*. *Вопросы медицинской химии*. 1984;1:66-71.
42. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;2(2):35-39.
43. Voronina TA, eds. *Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs*. *Neuropharmacology*. Harwood Academic Publishers GmbH U.K.; 1992;2:51-108.
44. Воронина Т.А., Гарипова Т.Л., Смирнов Л.Д., Кутепова О.А., Дюмаев К.М. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1986;9:307-310.
45. Voronina TA. *Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment*. *New Pharmacological Strategies*. In: Alzheimer's disease: therapeutic strategies., eds Boston: Birkhauser; 1994;265-269.
46. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(4):3-9.
47. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов. *Вестник РАМН*. 2000;(9):27-34.
48. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Алиев А., Kuz'min V.I., Тилекеева У.М. Взаимосвязь между химической структурой и активностью антиконвульсанта производного 3-гидроксипиридина. *Фармакология и токсикология*. 1986;49(6):27-31.
49. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н., Лукиных Н.В. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. *Химико-фармацевтический журнал*. 1990;24(8):9-11.
50. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В., Таранова Н.П., Алиев А.Л., Соколова Н.Е., Нилова Н.С. *Возможные механизмы действия мембраноактивных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях*. *Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта*. Под ред. С.Б. Середенина. М.: 1990;54-77.
51. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Малкин М.П., Файзулин Р.М., Прякина К.Е., Калугина А.В. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;2:48-52. doi: 10.17116/jnevro20151152148-52
52. Жердев В.П., Сариев А.К., Дворянинов А.А. Фармакокинетика водорастворимого антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1986;3:325-327.
53. Волчегорский И.А. Влияние производных 3-оксипиридина на проявления депрессии и когнитивные функции у больных сахарным диабетом. *Биомедицина*. 2006;3:98-100.

54. Чашина Е.Н. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на проявления дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2005. Ссылка активна на 22.03.16. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/loader/view/01002941986?ge t=pdf>
55. Tanashian MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-26.
56. Volchegorskii IA, Rassokhina LM, Miroshnichenko IY. Cerebroprotective effects of emoxipin, reamberin, and mexidol in alloxan diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(1):56-64.
57. Zamora M, Pardo R, Villena JA. Pharmacological induction of mitochondrial biogenesis as a therapeutic strategy for the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2015;98(1):16-28. doi:10.1016/j.bcp.2015.06.032
58. Павелкин Л.Г., Беляев А.П. Оценка эффективности тромболитической терапии при осложненных формах диабетической стопы. *Медицинский альманах*. 2012;4(23):88-92.
59. Павелкин А.Г. Совершенствование патогенетической терапии при осложненных формах диабетической ангиопатии нижних конечностей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;20(3):19-25.
60. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С., Толстых М.П., Проморенко В.К., Владимиров Ю.А. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. *Вопросы медицинской химии*. 2001;47:288-300.
61. Apostolova N, Victor VM. Molecular strategies for targeting antioxidants to mitochondria: therapeutic implications. *AntioxidRedoxSignal*. 2015;22(8):686-729. doi: 10.1089/ars.2014.5952
62. Бережная С.В., Якупов Э.З. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;115(6):48-52. doi: 10.17116/jnevro20151156148-52