

Антиоксиданты/антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19

Т.А.Воронина

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В.Закусова, Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор данных о том, что при заболевании, вызываемом COVID-19, наряду с нарушением дыхательных функций легких (бронхоальвеолярный эпителий не удерживает кислород и др.), снижается уровень гемоглобина и его способность переносить кислород к органам и тканям организма, повышается уровень гема; развивается аноксемия, кислородное голодание органов и тканей всего организма и оксидативный стресс. Созданный в России препарат мексидол широко применяется в лечебной практике, в том числе при заболеваниях, сопровождаемых ишемией и гипоксией. Мексидол обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием, способностью восстанавливать митохондриальную дыхательную дисфункцию и, таким образом, оказывает влияние на ключевые, базисные процессы в клеточных структурах органов и тканей организма, возникающие при различных гипоксических состояниях. Мексидол может быть полезен в комплексной терапии больных с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антиоксидант, антигипоксикант, гемоглобин, гипоксия, кислородное голодание, мексидол, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс

Для цитирования: Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(2): 97–102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102

Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19

T.A.Voronina

V.V.Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

This review focuses on the specific characteristics of COVID-19 disease, which leads not only to respiratory impairments (bronchoalveolar epithelium does not retain oxygen, etc.), but also decreases the level of hemoglobin and its ability to transfer oxygen to the organs and tissues and increases the level of heme, resulting in anoxemia, hypoxia in all organs and tissues, and oxidative stress. Mexidol, a drug developed in Russia, is widely used in clinical practice, including the treatment of diseases accompanied by ischemia and hypoxia. Mexidol has antihypoxic and antioxidant effects, can treat mitochondrial respiratory dysfunction, thereby affecting the key processes in different cells of organs and tissues that develop due to hypoxia. Mexidol can be useful in the comprehensive therapy of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, antioxidant, antihypoxant, hemoglobin, hypoxia, Mexidol, mitochondrial dysfunction, oxidative stress

For citation: Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(2): 97–102. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102

Коронавирус COVID-19 по своей структуре имеет сходство и различие с вирусом-возбудителем атипичной пневмонии – тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, *англ.* SARS). Различия, выявленные в структуре белков COVID-19 и вируса SARS, касаются, в частности, белков, которые отвечают за взаимодействие вируса с клеткой и его проникновение в клетку, что определяет особенности меха-

низма действия и клиническое течение болезни. По некоторым данным, COVID-19 имеет более высокую вирулентность и меньшую токсичность, чем вирус SARS.

В 5-й и 6-й версиях «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению инфекции COVID-19» указывается, что лекарственная помощь больным с COVID-19 затруднена и для лечения больных обозна-

Для корреспонденции:

Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии им. В.В.Закусова

Адрес: 125315, Москва, Балтийская ул., 8
Телефон: (495) 601-2414 8 916-608-5178
E-mail: voroninata38@gmail.com

Статья поступила 04.04.2020 г., принята к печати 26.06.2020 г.

For correspondence:

Tatyana A. Voronina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V.Zakusov Research Institute of Pharmacology

Address: 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation
Phone: (495) 601-2414
E-mail: voroninata38@gmail.com

The article was received 04.04.2020, accepted for publication 26.06.2020

чены препараты, используемые при других инфекциях [1, 2]. В частности, для лечения COVID-19 рекомендованы противомаларийные препараты – хлорохин, гидроксихлорохин и мефлохин, которые уменьшают размножение (репликацию) вируса и препятствуют его связыванию с клеточными рецепторами, ослабляя проникновение вируса в клетку при ВИЧ-инфекции, а также инфекциях, вызванных вирусом Денге и вирусом Эбола [3]. Грозным проявлением COVID-19 является развитие у больных «цитокинового шторма», который характеризуется повышением уровня интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , а также поражением сосудистой стенки, увеличением свертываемости крови и рядом других нарушений [4, 5]. В связи с этим при COVID-19 рекомендуют тоцилизумаб (антитела к рецепторам ИЛ-6), используемый при ревматоидном артрите, в сочетании с антибиотиками-макролидами, обладающими высокой противовоспалительной активностью (азитромицин, кларитромицин и др.). Следует также упомянуть, что, поскольку ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, локализованный на поверхности клетки, является рецептором для COVID-19, начаты исследования препарата барицитиниба, который является блокатором протеинкиназы Janus-kinase. Для лечения различных типов гриппа применяется разработанный в Японии (Toyama Chemical, 2014) препарат Фавипиравир (Авиган), который влияет на репликацию вируса и действует против разных РНК-вирусов, в том числе против вируса Эбола. В России проходят клинические испытания фавипиравира под названием авифавира (РФПИ и ГК «ХимРар»).

Таким образом, в настоящее время в медицинской практике отсутствуют препараты, патогенетически специфичные для COVID-19, и лечение больных осуществляется с помощью известных лекарственных препаратов, показавших свою эффективность при лечении других заболеваний, имеющих сходные с COVID-19 проявления.

Заболевание, вызываемое COVID-19, является системным, поскольку вирус поражает не только легкие, но и другие органы и системы человека, в том числе клетки крови и стенки сосудов, и поэтому легкие не являются единственным органом-мишенью при лечении COVID-19.

В публикации журнала «Наука из первых рук» (издание Сибирского отделения РАН, апрель 2020 г.) возможный «сценарий» развития болезни COVID-19 описывается следующим образом: «Все начинается с проникновения коронавируса в клетки, среди которых есть и иммунные, которые начинают продуцировать антитела, вызывающие разрушение эритроцитов, содержащих гемоглобин, который атакуется вирусными белками. Все это приводит к кислородному голоданию и нарушению газообмена в легких. А в легочной ткани идет развитие воспалительного процесса, который в тяжелых случаях, нарастая лавинообразно, превращается в цитокиновый шторм» [5].

Показано, что в крови больных COVID-19 резко падает уровень гемоглобина и повышается уровень гема [5]. Гемоглобин – сложный железосодержащий белок, находящийся в эритроцитах, способный обратимо связываться с кислородом и переносить его в органы и ткани. В состав гемоглобина входит небелковый компонент гем, который представляет

собой комплекс протопорфирина IX с двухвалентным атомом железа (порфириновое ядро, содержащее железо), который нековалентно связан с гидрофобной впадиной молекулы гемоглобина. В легких гемоглобин, за счет содержащихся в нем атомов железа, притягивает молекулы кислорода, и затем эритроциты, содержащие гемоглобин со связанным кислородом, с потоком крови доставляют кислород ко всем органам и тканям организма. Наряду с этим гемоглобин способен связывать (в меньшей степени, чем кислород) в тканях диоксид углерода (CO_2) и освобождать его в легких. Кислород является незаменимым для обеспечения жизнедеятельности живого существа элементом, принимающим участие в получении и обмене энергией, проведении окислительных и восстановительных реакций. Когда уровень гемоглобина снижен, наступает кислородное голодание (истощение) всех органов и клеток организма.

Китайские ученые Wenzhong Liu и Hualan Li в статье «COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism» (апрель 2020 г.), используя современные методы биоинформатики (Analysis of conserved domain, Homology modeling, Molecular docking technology и Protein docking technology), установили, что белки COVID-19 атакуют гемоглобин по двум позициям: одни белки связывают порфирин, а другие взаимодействуют с белковыми бета-цепями гемоглобина, и следствием этих воздействий является вытеснение из гема железа (иона с переменной валентностью), который играет важную роль в образовании и метаболизме активных форм кислорода. При переходе двухвалентного железа в трехвалентное электрон передается от железа кислороду и образование гидроксильного радикала в присутствии ионов железа описывается реакцией Фентона. Железо, выделяемое в систему кровообращения, настолько токсично, что вызывает сильное окислительное повреждение. Также гемоглобин теряет способность связывать кислород, возникает гипоксия гемического (транспортного) характера всех органов и тканей. Вирусная пневмония на самом деле может являться химическим пневмонитом, возникшим в результате оседания в альвеолах окисленного железа, попавшего в кровь из разрушенных эритроцитов [6].

Wang с коллегами из военного медицинского университета в Сиане (Китай) показали, что COVID-19 взаимодействует с CD147-рецептором на мембране и проникает в клетку. Проникая в эритроцит, COVID-19 разрушает гемоглобин, «выбивает» оттуда железо, которое участвует в образовании активных форм кислорода и является индуктором оксидативного стресса. Таким образом, при воздействии COVID-19 возникает не только кислородное голодание, но и запускаются процессы окислительного стресса [7].

В свете этих представлений о патогенезе становится понятен терапевтический эффект у больных COVID-19 противомаларийного препарата хлорохина и противовирусного препарата фавипиравира. COVID-19, подобно малярийному плазмодию, проникает в эритроцит и влияет на гемоглобин, «выбивая» оттуда железо. Хлорохин проникает в эритроцит, ингибирует связывание вирусных белков с порфирином и, таким образом, препятствует освобождению железа, а также проникновению вируса в клетку. Показана устойчивость

к заболеванию COVID-19 детей первого года жизни, и это можно объяснить тем, что в их крови преобладает фетальный гемоглобин, который не содержит бета-цепей и поэтому неуязвим для вирусных белков. Гемоглобин без бета-цепей присутствует и у больных талассемией, генетическим заболеванием, распространенным в «малырийных» районах Африки, где больные COVID-19 практически не выявлены [6].

Кэмерон Кайл-Сиддел (врач отделения интенсивной терапии в Нью-Йорке, цитата по ссылке <https://scfh.ru/news/u-koronavirusnoy-infektsii-obnaruzhen-vysotnyy-sindrom/>) заключает, что картина состояния легких у больных тяжелой формой COVID-19 схожа с синдромом высотной болезни и поэтому лечение должно корректировать, прежде всего, не дыхательную, а кислородную недостаточность. В настоящее время в случаях тяжелой двусторонней пневмонии у больных COVID-19 врачи используют искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Однако Кайл-Сиддел отмечает очень высокую (около 80%) смертность пациентов, подключенных к аппаратам ИВЛ, которую объясняет тем, что при ИВЛ наблюдается недостаточное увлажнение воздушной смеси, повреждение эпителиальных клеток, легочных альвеол и капилляров, что усиливает воспалительный процесс [5].

Таким образом, очевидным фактом является то, что заболевание, вызываемое COVID-19, является системным заболеванием, при котором страдают прежде всего легкие, но также и другие органы и системы. У больных COVID-19 не только нарушаются дыхательные функции (бронхоальвеолярный эпителий не удерживает кислород и др.), но и снижается уровень гемоглобина и повышается уровень гема и, наряду с атипичной пневмонией, развивается гипоксия – кислородное голодание органов и тканей всего организма – и оксидативный стресс. Механизм этого процесса может быть связан с тем, что, во-первых, легкие утрачивают возможность переноса кислорода из воздуха в кровь и, во-вторых, гемоглобин в эритроцитах теряет способность переносить кислород к органам и тканям организма. Кроме того, у больного с COVID-19 поражаются мелкие сосуды, появляется микротромбообразование и меняется реология крови. Вирус проникает в мозг и вызывает поражение эндотелия микрососудов, глиальных клеток и нейронов [8].

По этим причинам пожилые люди и пациенты с заболеваниями, сопровождаемыми гипоксией и оксидативным стрессом, в том числе острыми и хроническими формами ишемии мозга, сердечно-сосудистыми заболеваниями, входят в особую зону риска и являются наиболее уязвимыми для COVID-19.

Учитывая уже известные звенья патогенеза COVID-19 как системного заболевания и особенности его клинического течения, целесообразно проводить комплексное лечение больных с COVID-19, направленное на коррекцию как дыхательной, так и кислородной недостаточности. Наряду с применением аппаратов ИВЛ и ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация), переливанием крови и применением препаратов типа хлорохина и фавипиравира, следует включать в программу лечения больных с COVID-19 антиоксиданты и антигипоксанты, а при необходимости – антигистаминные препараты, кортикостероиды, иммуномодуляторы.

Антиоксиданты и антигипоксанты широко применяются в настоящее время в амбулаторной и клинической практике для лечения различных заболеваний и могут быть использованы в комплексной терапии больных COVID-19.

Одним из таких препаратов является отечественный оригинальный препарат с антиоксидантным и антигипоксантным действием – Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), который широко применяется в лечении ишемических и гипоксических состояний: при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, синдроме вегетативной дистонии, сердечно-сосудистых заболеваниях, при высотной гипоксии и других экстремальных состояниях, сопровождаемых гипоксией и оксидативным стрессом [9–12]. Мексидол включен в федеральный стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н [13].

В экспериментальных исследованиях мексидол оказывает выраженное противогипоксическое действие при различных видах гипоксии, при острых и хронических ишемических поражениях мозга. Установлено, что мексидол при однократном введении достоверно увеличивает продолжительность жизни белых мышей в условиях острой гипобарической гипоксии (постепенное поднятие животного в барокамере на высоту 11 тыс. метров), нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме (помещение животного в герметически закрытую банку) и гемической гипоксии (введение животному нитрита натрия) [14–18].

Механизм действия мексидола при гипоксиях мультимодальный. Мексидол улучшает дыхание митохондрий и энергетический статус клетки, восстанавливает процессы в цикле Кребса, повышая интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, подавляет НАДФН₂-зависимое (ферментативное) железо-индуцируемое и аскорбатзависимое (неферментативное) перекисное окисление липидов (ПОЛ) и значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы, способен связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [14–20]. Также мексидол обладает выраженным мембранопротекторным эффектом, что проявляется в способности стабилизировать мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза [21].

Для проявления антигипоксической активности важно наличие в структуре мексидола сукцината, который является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Известно, что сукцинат активирует специфический сукцинатный рецептор (SUCNR1/GPR91) и через этот механизм реализует свою сигнальную функцию, которая заключается в активации внутриклеточных сигнальных путей, индуцирующих PGC1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha) – ключевой регулятор митохондриогенеза и ангиогенеза. Методом Вестерн-блот анализа показано, что мексидол вызывает индукцию сукцинатного рецептора SUCNR1 и PGC1 α и увеличивает уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX1), АТФ-синтазы (ATP5A) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF в коре головного мозга

крыс [22–24]. Таким образом, мексидол обладает антигипоксическим, энерготропным действием.

При гипоксии важным компонентом механизма действия мексидола является его воздействие на транскрипционные факторы Nrf2 и HIF-1 α . Известно, что на изменение соотношения восстановленных и окисленных SH-групп в белках реагирует редокс-чувствительный транскрипционный фактор NF-E2-related factor 2 (Nrf2), экспрессия которого повышается при развитии окислительного стресса, что способствует защите клетки от воздействия свободных радикалов [25, 26]. Установлено, что мексидол в условиях циркуляторной гипоксии, вызванной у крыс односторонней окклюзией общей сонной артерии, способствует активации синтеза транскрипционного фактора Nrf2 и повышает его экспрессию в клетках коры лобной доли головного мозга животных [26]. Наряду с этим показано, что мексидол в условиях этой же модели циркуляторной гипоксии увеличивает в лобной коре головного мозга крыс экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 α , что способствует повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к недостатку кислорода [27]. Известно, что транскрипционный фактор HIF-1 α стимулирует эритропоэз и ангиогенез, ферменты гликолиза, а также регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и липогенеза [28].

Мексидол оказывает влияние на разные звенья свободно-радикальных процессов в биомембранах и внутри клетки. Показано, что мексидол ингибирует процессы ПОЛ, активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой стороны – повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, ответственных за нейтрализацию активных форм кислорода [14, 17, 18, 29–33]. Мексидол достоверно подавляет как аскорбатзависимое (неферментативное), так и НАДФН₂-зависимое – ферментативное железоиндуцируемое ПОЛ и умеренно подавляет активность NOS-индуцибельной изоформы. Так как при патологических состояниях повышается активность в основном индуцибельной изоформы, то данный эффект мексидола может играть существенную роль в повышении резистентности клеток к гипоксии.

Мексидол, обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием, способностью восстанавливать митохондриальную функцию, оказывает влияние на ключевые, базисные процессы, участвующие в повреждающем действии на клеточные структуры при старении. В эксперименте показано, что мексидол уменьшает выраженность когнитивных и неврологических дефицитов, возникающих при старении, и увеличивает продолжительность жизни [34].

Мексидол уже показал свою эффективность в комплексной терапии гриппа и других вирусных инфекций. Показано, что в патогенезе различных по своей природе заболеваний вирусной этиологии, в том числе и гриппа, одно из ключевых звеньев принадлежит интоксикационному синдрому, при котором вирус и образующиеся эндогенные биологически активные вещества оказывают на организм токсическое действие. Эндогенная интоксикация является состав-

ным компонентом синдрома системного воспалительного ответа и запускает процессы оксидативного стресса, перекисного окисления липидов, в результате чего возникает деструкция мембран клеток и нарушается цитокиновый баланс [35]. Применение мексидола в составе комплексной терапии среднетяжелой и тяжелой форм гриппа приводит к сокращению длительности периодов заболеваний, сроков редуции основных клинических симптомов, повышает эффективность купирования синдрома эндогенной интоксикации и вызывает снижение индекса токсичности, продуктов липопероксидации, повышение детоксикационных свойств альбумина, активацию в крови каталазы и супероксиддисмутазы [35].

Таким образом, отечественный препарат мексидол, обладающий выраженным антигипоксическим, антиоксидантным, мембранопротекторным действием, восстанавливающий поврежденные базисные процессы в клеточных структурах, возникающие при различных гипоксических состояниях, может найти применение в комплексной терапии больных с COVID-19.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версии 5 и 6. Москва, 2020.
2. Фисенко ВП, Чичкова НВ. Современная пандемия COVID-19 и лекарственные средства. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020;83(4): 43-44. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-43-44
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. Lancet Respir Med. 2020;8(3):11-12. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
4. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
5. У коронавирусной инфекции обнаружен «высотный синдром». Наука из первых рук. <https://scfh.ru/news/u-koronavirusnoy-infektsii-obnaruzhen-vysotnyy-sindrom/>
6. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacksthe1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
7. bioRxiv - электронная научная библиотека., april, 2020.
8. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122

9. Мексидол для инъекций - официальная инструкция по применению. Ссылка активна на 20.02.2019. https://medi.ru/instrukciya/meksidol-dlya-inektsij_2601/
10. Регистр лекарственных средств России. Ссылка активна на 20.02.2019. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm
11. Справочник лекарственных средств VIDAL. Ссылка активна на 20.02.2019. https://www.vidal.ru/drugs/mexidol__39928
12. Яснецов ВВ. Защитное действие производных 3-гидроксипиридина при экстремальных воздействиях. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007;41(6):5-12.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Ссылка активна на 20.02.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970>
14. Дюмаев КМ, Воронина ТА, Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Изд-во Ин-та биомед. химии, 1995.
15. Лукьянова ЛД. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН. 2000; (9):3-12.
16. Лукьянова ЛД. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. Москва, РАН. 2019.
17. Воронина ТА. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. Психофармакология и биологическая наркология. 2001;1(1):2-12.
18. Воронина ТА. Мексидол. Основные нейротропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;180(6):1-4.
19. Лукьянова ЛД, Атабаева РЕ, Шепелева СЮ. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-окси-пиридина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993; 115(3):259-260.
20. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2012;112(2):35-39.
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл, Р N002161/01 от 14.03.2008, дата переоформления 13.01.2020; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, ЛСР-002063/07 от 09.08.2007, дата переоформления 27.02.2020; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, ЛП-004831 от 26.04.2018, дата переоформления 24.01.2019.
22. Кирова ЮИ, Германова ЭЛ. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018;62(4):42-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.36-40
23. Яснецов ВВ. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. 2009;(2):72-73.
24. Кирова ЮИ, Шакова ФМ, Германова ЭЛ, Романова ГА, Воронина ТА. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020;120(1): 62-69. DOI: 10.17116/jnevro202012001162
25. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. Mol Neurobiol. 2018;55(2):1773-1785. DOI: 10.1007/s12035-017-0456-z
26. Якушева ЕА, Мыльников ПЮ, Черных ИВ, Шулькин АВ. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018;118(5):63-67. DOI: 10.17116/jnevro 20181186163-67
27. Якушева ЕА, Мыльников ПЮ, Черных ИВ, Шулькин АВ. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. Журнал неврологии и психиатрии, 2017;10:62-66. DOI: 10.17116/jnevro2017117101
28. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardio-respiratory physiology by HIF-1. J Appl Physiol (1985). 2004;96(3):1173-1172. DOI: 10.1152/japplphysiol.00770.2003
29. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012;112(12):86-90.
30. Воронина ТА. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья). Вестник РАМН. 1998;(1):16-21.
31. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. Neuropharmacology. 1992;2:51-108. (In Russian).
32. Кузнецов ЮВ, Матюшин ИА, Смирнов ЛД, Яснецов ВВ. Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипиридибензимидазола. Вестник новых медицинских технологий. 2006;13(3):9-10.
33. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(3):487-492. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00037-X
34. Воронина ТА. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020;120(4):81-87. DOI: 10.17116/jnevro202012 004181
35. Павелкина ВФ. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии. Автореферат диссертации докт. мед. наук. Москва, 2010.

References

1. Vremennye Metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versii 5 i 6. Moskva, 2020. (In Russian).
2. Fisenko VP, Chichkova NV. Current COVID-19 pandemic and pharmacological agents. Experimental and Clinical Pharmacology. 2020;83(4):43-44. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-43-44 (In Russian).
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. Lancet Respir Med. 2020;8(3):11-12. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
4. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
5. U koronavirusnoi infektsii obnaruzhen «vysotnyi sindrom». Nauka iz pervykh ruk. <https://scfh.ru/news/u-koronavirusnoy-infektsii-obnaruzhen-vysotnyy-sindrom/> (In Russian).
6. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacksthe1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
7. bioRxiv - электронная научная библиотека., апрел, 2020.
8. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122
9. Meksidol dlya in'ektsii – ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu. Link active on 20.02.2019. https://medi.ru/instrukciya/meksidol-dlya-inektsij_2601/ (In Russian).
10. Russian Medicines Register. Link active on 20.02.2019. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm (In Russian).

11. Spravochnik lekarstvennykh sredstv VIDAL Link active on 20.02.2019. https://www.vidal.ru/drugs/mexidol__39928 (In Russian).
12. Yasnetsov VV. Protective effect of 3-hydroxy-pyridine derivatives in extreme conditions. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2007;41(6):5-12. (In Russian).
13. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 29 dekabrya 2012 g. No 1740n «Ob utverzhenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi pri infarkte mozga». Link active on 20.02.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970> (In Russian).
14. Dyumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii TsNS. M: In-t biomed. Khimii Publ.; 1995. (In Russian).
15. Luk'yanova LD. Sovremennye problemy gipoksii. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences)*. 2000;(9):3-12. (In Russian).
16. Luk'yanova LD. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. *Monografiya*. Moscow. 2019. (In Russian).
17. Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacol. Biol. Narkol*. 2001;1(1):2-12. (In Russian).
18. Voronina TA. Meksidol. Osnovnye neiropsikhotropnye efekty i mekhanizm deistviya. *Farmateka*. 009;180(6):1-4. (In Russian).
19. Luk'yanova LD, Atabaeva RE, Shepeleva SYu. Bioenergeticheskie mekhanizmy antigipoksicheskogo deistviya suksinatsoederzhashchego proizvodnogo 3-okspipiridina. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1993;115(3):259-260. (In Russian).
20. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2012; 112(2):35-39. (In Russian).
21. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Meksidol®, rastvor dlya v/v i v/m vvedeniya 50 mg/ml, R N002161/01 ot 14.03.2008, data pereofornleniya 13.01.2020; Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Meksidol®, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 125 mg, LSR-002063/07 ot 09.08.2007, data pereofornleniya 27.02.2020; Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Meksidol® FORTE 250, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 250 mg, LP-004831 ot 26.04.2018, data pereofornleniya 24.01.2019.
22. Kirova Yul, Germanova EL. New aspects of the energy-tropic action of mexidol. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2018;62(4):42-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.36-40 (In Russian).
23. Yasnetsov VV. Effect of some neurotropic substances on oxygen consumption in mitochondria of rat brain. *Journal of Volgograd State Medical University ("Journal of VolgSMU")*. 2009;(2):72-73. (In Russian).
24. Kirova Yul, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2020;120(1):62-69. DOI: 10.17116/jnevro202012001162 (In Russian).
25. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2018;55(2):1773-1785. DOI: 10.1007/s12035-017-0456-z
26. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in cerebral cortex in ischemia. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2018;118(5):63-67. DOI: 10.17116/jnevro20181186163-67 (In Russian).
27. Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 α expression in the rat cerebral cortex in its ischemia. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2017;10:62-66. DOI: 10.17116/jnevro2017117101 (In Russian).
28. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardio-respiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(3):1173-1172. DOI: 10.1152/japplphysiol.00770.2003
29. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2012;112(12):86-90. (In Russian).
30. Voronina TA. Novye napravleniya poiska nootropnykh preparatov (problemnaya stat'ya). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences)*. 1998;(1):16-21. (In Russian).
31. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. 1992;2:51-108. (In Russian).
32. Kuznetsov YuV, Matyushin IA, Smirnov LD, Yasnetsov VV. Issledovanie antio-kislitel'noi aktivnosti novykh analogov etilmetilgidroksipiridina suksinata i proizvodnykh gidroksipirididobenzimidazola. *Journal of New Medical Technologies*. 2006;13(3):9-10. (In Russian).
33. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(3):487-492. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00037-X
34. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova)*. 2020;120(4):81-87. DOI: 10.17116/jnevro202012004181 (In Russian).
35. Pavelkina VF. Kliniko-patogeneticheskie aspekty endogennoi intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolevaniyakh virusnoi i bakterial'noi etiologii. *Diss., Moskva*, 2010. (In Russian).




МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

-  Референтный (оригинальный) препарат²
-  Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5, 7, 8}
-  Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев^{6, 7, 8, 9}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.gls.rsmnizdrav.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Позорель В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020
Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.
Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

 **ФАРМАСОФТ**