

Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола

А.В. ШУЛЬКИН

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

В обзорной статье представлена современная концепция механизмов антиоксидантного и антигипоксического действия оригинального отечественного препарата мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Описана прямая антиоксидантная активность мексидола, заключающаяся в способности препарата инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы *in vitro*. Приводятся данные о наличии у мексидола непрямої антиоксидантной активности, проявляющейся в повышении экспрессии в условиях ишемии транскрипционного фактора Nrf2, отвечающего за развитие устойчивости клеток к окислительному стрессу. Обсуждается антигипоксическое действие мексидола, обусловленное наличием в его молекуле янтарной кислоты, которая, с одной стороны, поддерживает работу сукцинатоксидазного звена цикла Кребса в условиях недостатка кислорода, а с другой — связывается со своими специфическими рецепторами (GPR91) и запускает каскад биохимических реакций, повышающих резистентность организма к недостатку кислорода.

Ключевые слова: мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, антиоксидант, антигипоксант.

A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol

A.V. SHCHULKIN

Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The review article presents a modern concept of the mechanism of antioxidant and antihypoxic action of the original drug mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate). The direct antioxidant activity of mexidol has been described, which consists in the ability of the drug to inactivate free radicals and increase the activity of the antioxidant enzymes glutathione peroxidase and superoxide dismutase *in vitro*. The results of the indirect antioxidant activity of mexidol, manifested in the increased expression under the ischemia of the transcription factor Nrf2, responsible for the cell resistance to oxidative stress are presented. The antihypoxic action of mexidol due to the presence of succinic acid in its molecule, which on the one hand supports the work of the Krebs cycle succinate oxidase under oxygen deficiency conditions, and on the other hand, binds to its specific receptors (GPR91), and starts a cascade of biochemical reactions that increases the body's resistance to lack of oxygen is discussed. The results of preclinical and clinical studies confirming the antioxidant and antihypoxic effects of mexidol are summarized.

Keywords: mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, antioxidant, antihypoxant.

Оригинальный отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) является наиболее эффективным и широко применяемым препаратом мультимодальной нейропротекции, что подтверждено целым рядом клинических исследований и успешным использованием в течение 20 лет в реальной клинической практике [1, 2].

Препарат нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембраны клеток, подавляя перекисное окисление липидов (ПОЛ). Таким образом, противоишемическое действие мексидола реализуется за счет его антиоксидантного, антигипоксического и мембраностабилизирующего эффектов. Препарат оказывает дополнительное ноотропное,

противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу, оказывает антиатерогенное и сахароснижающее действие, нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей оптической нейропатии. Данные свойства позволяют применять мексидол у больных с сочетанной патологией без назначения дополнительной терапии, для избегания полипрагмазии и снижения риска развития лекарственных взаимодействий и других нежелательных реакций. Мексидол обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, а также низким риском лекарственных взаимодействий [1–3].

В рамках данного обзора будут обобщены современные представления о механизме антиоксидантного и антигипоксического действия мексидола, а также представлены результаты важнейших доклинических и клинических исследований, доказавших эффективность данного препарата.

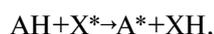
Механизм антиоксидантного действия мексидола

Антиоксиданты — вещества растительного, животного и синтетического происхождения, которые способны тормозить развитие процессов свободнорадикального окисления [4]. При этом под свободнорадикальным окислением подразумевается окисление с участием свободных радикалов — молекул или структурных фрагментов молекул, имеющих на внешней орбитали неспаренный электрон [5].

Общепринятой классификации антиоксидантов не существует, однако по механизму действия их принципиально можно разделить на препараты прямого и непрямого действия [6].

Антиоксиданты прямого действия обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro*. Под антиоксидантами непрямого действия понимают все соединения, уменьшающие развитие окислительного стресса *in vivo*. При этом приоритетное значение в фармакологии имеют поиск и разработка новых соединений, обладающих прямой антиоксидантной активностью [6].

2-Этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, входящий в состав мексидола, обладает прямой антиоксидантной активностью. Подвижный атом водорода гидроксильной группы может взаимодействовать с образующимися в ходе процессов ПОЛ перокси- ($\text{ROO}\cdot$) и алкокси-радикалами ($\text{RO}\cdot$) и инактивировать их [7]:



где АН — мексидол с подвижным атомом водорода, X^* — радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт свободнорадикального окисления.

Прямая антиоксидантная активность мексидола была подтверждена в ряде исследований *in vitro*.

На гомогенате коры больших полушарий головного мозга крыс было показано, что мексидол в концентрациях 0,3—12,5 мМ дозозависимо подавлял развитие аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН₂-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого ПОЛ, а в концентрациях 1,25—3,125 мМ обладал способностью связывать супероксидный анион-радикал. При этом стоит особо подчеркнуть, что мексидол не обладал прооксидантной активностью [8].

В другом исследовании в модельной системе аутоокисления люминола и системе с генерацией супероксидного радикала ксантин-ксантиноксидазой в присутствии люцигенина было показано, что мекси-

дол обладал прямой антиоксидантной активностью в диапазоне концентраций 0,05—0,5 мМ [9].

В модельной системе Fe^{2+} -индуцированного ПОЛ с использованием в качестве субстратов свободнорадикального окисления апо-В-содержащих липопротеинов сыворотки крови здоровых доноров выявлено, что мексидол в концентрациях 0,4—3,9 мМ дозозависимо уменьшал интенсивность хемилюминесценции липопротеинов, а также накопление конечного продукта перекисидации липидов — малонового диальдегида (МДА) [10].

В модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц мексидол тормозил ПОЛ на всех стадиях Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции: уменьшал интенсивность быстрой вспышки и скорость медленной вспышки, увеличивал латентный период [11].

Стоит отметить, что по антиоксидантной активности *in vitro* мексидол превосходил другие нейропротекторы. В модельной системе, генерирующей активные формы кислорода, мексидол вызывал снижение светосуммы хемилюминесценции в 4,9 раза, кавинтон — в 3,2 раза. Наименьший эффект наблюдался при применении актовегина и кортексина. В модельной системе липосом угнетение процессов ПОЛ вызвали: мексидол — в 10,8 раза, кавинтон — в 9,2 раза, кортексин — в 4,5 раза по сравнению с контролем. При добавлении актовегина кривая хемилюминесценции практически не отличалась от контрольной. В модельной системе гомогената головного мозга крыс наиболее сильное понижение интенсивности светосуммы хемилюминесценции также вызывал мексидол — в 18,5 раза, кавинтон уменьшал исследуемые параметры в 6,4 раза, кортексин — в 5,8 раза. Актовегин оказал незначительное влияние [12].

Наряду со способностью инактивировать свободные радикалы в опытах *in vitro* было показано, что мексидол влиял на активность антиоксидантных ферментов: повышал активность Se-зависимой глутатионпероксидазы (концентрации 0,1—1 мМ), снижал активность индуцибельной NO-синтазы (концентрации 0,05—0,5 мМ) и не влиял на активность глутатион-S-трансферазы, каталазы и нейрональной NO-синтазы (концентрации 0,005—1 мМ) [8].

Механизм антигипоксического действия мексидола

Гипоксия (кислородное голодание) — типовой патологический процесс, возникающий в результате снижения содержания или использования кислорода в тканях, а также чрезмерной нагрузки (когда возросшего количества кислорода не хватает для обеспечения еще более возросших потребностей тканей организма) [13].

Антигипоксанты — вещества, которые способны уменьшить или ликвидировать последствия кислородного голодания [14].

Сукцинат (остаток янтарной кислоты), второй компонент молекулы мексидола, обладает выраженным антигипоксическим действием за счет поддержания работы сукцинатоксидазного звена цикла Кребса в условиях недостатка кислорода [15].

В нормоксических условиях работа дыхательной цепи, как правило, зависит от окисления НАД-зависимых субстратов — основного поставщика восстановительных эквивалентов для дыхательной цепи через I митохондриальный ферментный комплекс. Вклад этого пути в интактных клетках, оцениваемый по потреблению кислорода, может составлять до 55—65%. Тем не менее 25—30% митохондриального дыхания в этих условиях связано со II митохондриальным ферментным комплексом и окислением сукцината.

В условиях гипоксии происходят обратимое подавление электронно-транспортной функции митохондриального ферментного комплекса I и компенсаторная активация митохондриального ферментного комплекса II. При этом резко возрастают содержание сукцината в крови и тканях и вклад сукцинатоксидазного окисления в общее дыхание (до 70—80%) [15].

В головном мозге активизируется аминобутиратный шунт (цикл Роберта), в ходе которого из глутамата образуется янтарная кислота [16].

Описана возможность образования сукцината из fumarата в результате обратимой реакции цикла Кребса [17], однако, учитывая, что в ходе данной реакции расходуется молекула ФАДН₂, видимо, значение данной реакции как источника сукцината в условиях гипоксии невелико. Предполагается, что для поддержания энергетических процессов в клетках при аноксии и гипоксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в условиях гипоксии предпочтительнее использовать собственно сукцинат [18].

При развитии тяжелой и длительной гипоксии скорость образования эндогенного сукцината, по-видимому, может быть недостаточной для оптимальной компенсации энергетического дефицита. Поэтому применение мексидола, в состав молекулы которого входит остаток янтарной кислоты, для повышения резистентности клеток к недостатку кислорода является биохимически обоснованным, а связывание янтарной кислоты с 2-этил-6-метил-3-оксипиридином повышает ее проникновение в митохондрии [2].

В последние годы установлено, что янтарная кислота может реализовывать свои эффекты так же, как лиганд орфанного рецептора GPR91 (кодируемого геном *SUCNR1*), расположенного на цитоплазматической мембране клеток и сопряженного с G-белками. Этот рецептор обнаружен в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), а также в печени, селезенке, сосудах [19].

Интересно отметить, что, кроме сукцината, из субстратов цикла Кребса с рецепторами взаимодействуют лишь малеат и метилмалонат, но с активностью в 5—10 раз меньшей по сравнению с сукцинатом [19].

Активация рецептора сукцинатом, присутствующим в сосудистом русле, увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез [15, 19].

В условиях гипоксии связывание сукцината со своими специфическими рецепторами (GPR91) может запускать каскад биохимических реакций, повышающих резистентность организма к недостатку кислорода [15].

Изучение антиоксидантного и антигипоксического действия мексидола в экспериментах *in vivo*

Антиоксидантное и антигипоксическое действие мексидола изучено в многочисленных экспериментальных исследованиях.

В работе на кошках изучалось влияние мексидола на потребление мозгом кислорода и глюкозы и продукцию им лактата и пирувата после острой 15-минутной ишемии головного мозга. Было показано, что у контрольных животных (подвергнутых изолированной ишемии) увеличивалось насыщение кислородом венозной крови, а также повышалось содержание глюкозы, молочной кислоты и пировиноградной кислоты в артериальной и венозной крови. Потребление кислорода и глюкозы мозгом резко падало. Наблюдался рост соотношения лактат/пируват. Мексидол при введении внутривенно в начале реперфузии в дозе 20 мг/кг достоверно увеличивал потребление мозгом глюкозы и кислорода по сравнению с исходным уровнем и контролем. Отношение лактат/пируват существенно не менялось по сравнению с нормой. Данные результаты свидетельствуют об антигипоксической активности препарата [20].

В экспериментах на крысах линии Вистар показано, что введение мексидола в дозе 100 мг/кг внутривенно в момент окклюзии средней мозговой артерии и внутрибрюшинно в последующие два дня приводило к снижению объема поражения мозга с 22,5 до 9,55% и восстанавливало нарушенные при данной патологии способность животных к обучению и память, оцениваемые по условной реакции пассивного избегания. При этом окклюзию средней мозговой артерии моделировали ее экстравазальной перевязкой проксимальнее места бифуркации [21].

В другом исследовании на крысах линии Вистар изучали эффективность мексидола при геморрагическом инсульте. Локальный аутогеморрагический билатеральный инсульт в области внутренней капсулы (диаметр 2 мм, глубина 3 мм) моделировали деструкцией мозговой ткани в области внутренней капсулы с последующим введением в место повреждения крови в объеме 0,02—0,03 мл. Мексидол вводили в дозе 100 мг/кг внутримышечно через 3,5—4 ч после опе-

рации, затем ежедневно однократно в течение 7 дней. В группе контрольных животных в течение 1-х суток погибли 22% крыс, к 14-м суткам этот показатель достиг 67%. Введение мексидола полностью предотвращало гибель животных с геморрагическим инсультом. Более того, препарат достоверно снижал частоту неврологических нарушений (парезы, манежные движения), улучшал процессы обучения и памяти в тесте условного рефлекса пассивного избегания, улучшал двигательную активность в тесте открытого поля [22].

Антигипоксическое и антиоксидантное действие мексидола изучали также на модели тотальной ишемии мозга при гравитационных перегрузках в краниокаудальном положении. Было установлено, что внутрибрюшинное введение мексидола в дозах 5 и 20 мг/кг в течение 3 сут до моделирования патологии вызывало увеличение выживаемости животных с 16,3% (контрольные животные) до 50 и 58% соответственно. Эффективность профилактического применения мексидола была обусловлена ограничением гипергликемии и лактат-ацидоза, подавлением процессов ПОЛ в мозге и эритроцитах (уменьшением уровня диеновых конъюгатов, повышением активности супероксиддисмутазы), уменьшением проницаемости мембран эритроцитов для ионов кальция, поддержанием реакции ауторегуляции церебральных сосудов [23].

В исследовании на кроликах изучали влияние мексидола на выраженность окислительного стресса при билатеральной окклюзии общих сонных артерий продолжительностью 3 ч. Мексидол вводили внутримышечно в дозе 5 мг/кг ежедневно. Применение мексидола в раннем постишемическом периоде вызывало снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ с увеличением активности ферментативного звена антиоксидантной системы (глутатионпероксидазы) и улучшение снабжения тканей головного мозга кислородом [24].

Аналогичные результаты были получены на нелинейных белых крысах. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий в сочетании с гипотермией приводила к активации свободнорадикального окисления, что проявлялось повышением сывороточного уровня МДА и повышением активности каталазы. Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг за 3 сут до операции, затем через 20 мин после окклюзии и далее в течение 7 сут 1 раз в день приводило к снижению концентрации МДА и повышению активности каталазы по сравнению с показателями животных, получавших пираретам по аналогичной схеме в дозе 1600 мг/кг. Стоит отметить, что мексидол превосходил пираретам и по влиянию на смертность животных: в группе пираретама — 78%, а в группе мексидола — 50% [25].

На крысах линии Вистар также было изучено влияние мексидола на экспрессию в лобной коре больших полушарий головного мозга транскрипционных

факторов Nrf2 (обеспечивает адаптацию клеток к окислительному стрессу) и HIF-1 α (обеспечивает адаптацию организма к гипоксии). Было показано, что однократное внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 120 мг/кг и его курсовое пероральное введение в дозе 100 мг/кг 3 раза в день в течение 14 дней не влияет на экспрессию данных транскрипционных факторов. В то же время пероральное введение мексидола в дозе 100 мг/кг 3 раза в сутки в течение 14 дней до и после моделирования ишемии головного мозга повышало экспрессию Nrf2 через 4 ч и на 12-е сутки после ишемии и экспрессию HIF-1 α на 5-е сутки ишемии по сравнению со значениями контроля [26, 27].

Клинические исследования антиоксидантного и антигипоксического действия мексидола

Изучению антиоксидантного и антигипоксического действия мексидола также посвящено большое количество клинических исследований.

В работе с участием 43 пациентов (19 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст 61,2 \pm 8,8 года) оценивали эффективность мексидола при дисциркуляторной энцефалопатии I—II стадии. Мексидол получали 23 пациента в суточной дозе 300 мг (утром 4 мл 5% раствора на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно и вечером — 2 мл 5% раствора внутримышечно) в течение 10 дней. При необходимости больные получали базисную антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. Группу сравнения составили 20 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и характеру заболевания, получавших базисную терапию.

После курса лечения у больных, получавших мексидол, было отмечено достоверное повышение резистентности липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности, выделенных из сыворотки крови пациентов (до нормальных значений или на 44% от исходного уровня), к окислению, что свидетельствует о восстановлении активности эндогенной антиоксидантной системы. В группе сравнения данный показатель оставался сниженным. Выявлено статистически значимое (на 12,7%) снижение уровня гидроперекисей липидов у пациентов, получавших мексидол, в то время как в группе больных, получавших лишь базисную терапию, каких-либо изменений в параметрах ПОЛ не произошло [28].

В аналогичном исследовании 40 пациентов в возрасте от 55 до 74 лет с хронической ишемией головного мозга (I—II стадии) были рандомизированы на две группы — основную и контрольную — по 20 человек в каждой. Пациенты основной группы получали мексидол внутримышечно 100 мг в течение первых 10 дней, затем перорально по 125 мг 3 раза в день в течение 20 дней в сочетании с базисной терапией. Пациенты контрольной группы по-

лучали в течение 30 дней только базисную терапию. На фоне лечения мексидолом у больных основной группы в отличие от группы контроля уже на 10-й день от начала приема препарата достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось содержание в крови МДА, а после окончания курса лечения достоверно повышались активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и общая антиоксидантная активность плазмы крови ($p < 0,05$) [29].

В открытом несравнительном исследовании оценивали эффективность мексидола у 30 женщин (средний возраст 66,7 года) с дисциркуляторной энцефалопатией I—II стадии. Мексидол назначали в течение 15 дней 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 250 мг (5 мл 5% раствора) с переходом на прием по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в день в течение 60 дней.

Курс лечения препаратом обеспечивал снижение астенической и тревожной симптоматики у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга и положительную динамику в когнитивной симптоматике нейродинамического типа, а также уменьшал предрасположенность к окислительным процессам ЛПНП *in vivo* [30].

В другом исследовании оценивали эффективность мексидола при остром нарушении мозгового кровообращения. Был рандомизирован на две группы 51 пациент с ишемическим инсультом в каротидной системе, поступивший в отделение нейрореанимации в первые 24 ч от начала заболевания. Пациентам 1-й группы (24 пациента — 13 мужчин и 11 женщин, возраст $65,8 \pm 9,6$ года) мексидол вводили первые 3 сут внутривенно капельно в дозе 300 мг/сут в 200 мл физиологического раствора, затем внутримышечно по 100 мг 3 раза в сутки до 14-х суток от начала заболевания. Пациенты 2-й группы (27 пациентов — 8 мужчин и 19 женщин, возраст $73 \pm 8,9$ года) по такой же схеме принимали плацебо. При анализе динамики значений по шкале NIHSS выявлено опережение восстановления нарушенных неврологических функций у пациентов, получавших мексидол (более выраженное снижение суммарного клинического балла), по сравнению с получавшими плацебо. При этом достоверные различия между группами определены к окончанию курсового введения препарата — к 14-м суткам.

У всех больных в первые дни инсульта выявлено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы по сравнению с показателями здоровых добровольцев (контроль). Оценка прироста активности супероксиддисмутазы показала ее значительное повышение при назначении мексидола, наиболее выраженное к 14-м суткам заболевания. Активность глутатионпероксидазы снижалась в обеих исследуемых группах на 1, 3, 7 и 14-е сутки. При этом активность фермента значительно повышалась при назначении мексидола, тогда как на фоне применения плацебо оставалась сниженной к 14-м суткам заболевания.

У пациентов обеих групп наблюдали тенденцию к снижению активности сукцинатдегидрогеназы в клетках крови с течением инсульта. У пациентов, получавших плацебо, имело место достоверное снижение активности фермента в клетках крови на 7-е и 14-е сутки развития инсульта по сравнению с показателями контроля, тогда как у пациентов, получавших мексидол, достоверных отличий выявлено не было. К 14-м суткам активность этого фермента была достоверно более высокой на фоне назначения мексидола, чем в группе плацебо [31].

В аналогичном исследовании с участием 80 пациентов изучали эффективность мексидола при ишемическом инсульте. В основной группе 50 пациентов получали тестируемый препарат в 1—5-е сутки 300 мг внутривенно капельно 2 раза в день, в 6—8-е сутки 100 мг внутривенно капельно 2 раза в день, в 9—10-е сутки внутримышечно в дозе 100 мг 1 раз в день. В качестве контрольной группы были обследованы 30 больных с ишемическим инсультом, в комплексном лечении которых антиоксиданты не использовали.

В группе пациентов, получавших мексидол, в сравнении с контрольной группой пациентов выявлена четкая закономерность снижения параметров первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков: диеновых конъюгатов, МДА и битирозина, отмечен значительный рост активности неферментативного звена эндогенной антиоксидантной системы (витамина Е, восстановленного глутатиона, небелковых тиолов), а также активности антиоксидантного фермента — глутатионпероксидазы.

Анализ клинических данных показал, что при приблизительно одинаковых в обеих группах исходных баллах по модифицированной шкале Рэнкина в основной группе пациентов, получавших мексидол, к 11-му дню выявлено более выраженное улучшение ($с\ 3,9 \pm 0,8$ до $2,16 \pm 0,4$ балла) по сравнению с контрольной группой ($с\ 4,0 \pm 0,9$ до $2,5 \pm 0,6$ балла) [32].

В другом исследовании обследованы 72 пациента с впервые развившимся ишемическим инсультом в течение 24 ч от момента появления первых симптомов. Из них 37 пациентов (основная группа) получали дополнительно к базисной терапии мексидол, а 35 — только стандартную терапию. Было показано, что применение мексидола (500 мг внутривенно в течение 14 дней) значительно уменьшало содержание лактата ($p = 0,002$) и инозитола ($p = 0,005$) в клетках по сравнению с контрольной группой, что способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления и благоприятно сказывалось на реабилитационных возможностях пациентов. Выявлена положительная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и значениями по шкале NIHSS ($r = 0,5786$; $p = 0,049$) и отрицательная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и степенью функ-

ционального восстановления, оцениваемой по индексу Бартел ($r = -0,6305$; $p = 0,028$), что подтверждает взаимосвязь нарушения метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степени повреждения нервной ткани [33].

Заключение

Таким образом, на основе имеющихся экспериментальных и клинических данных можно сделать следующие выводы:

1. Мексидол обладает как прямой (инактивирует свободные радикалы, повышает активность антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы *in vitro*), так и не прямой (повышает экспрессию в условиях ишемии транскрипционного фактора Nrf2) антиоксидантной активностью. При этом препарат не оказывает прооксидантного действия.

2. Мексидол проявляет выраженное антигипоксическое действие, обусловленное наличием в его молекуле янтарной кислоты, которая, с одной стороны, поддерживает работу сукцинатоксидазного звена

цикла Кребса в условиях недостатка кислорода, а с другой — связывается со своими специфическими рецепторами (GPR91) и запускает каскад биохимических реакций, повышающих резистентность организма к недостатку кислорода, а также его способностью повышать экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 α в лобной коре больших полушарий головного мозга при ишемии.

3. Антиоксидантное и антигипоксическое действие мексидола доказано в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. С целью максимального раскрытия терапевтического потенциала препарата мексидол предпочтительна длительная непрерывная терапия оптимальными дозировками: в начале лечения инъекции в/в капельно по 250—500 мг в день (5—10 мл) в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму 250 мг (мексидол форте 250) 3 раза в день в течение 6—8 недель.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейробиохимические эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;6:28-31. [Voronina TA. Mexidol: main neurobiological effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;6:28-31. (In Russ.)].
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Ссылка активна на 16.10.18. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>
3. Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016;4:65-71. [Schulkin AV. Mexidol: modern aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka*. 2016;4:65-71. (In Russ.)].
4. Окуневич И.В., Сапронов Н.С. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004;3(3):2-17. Ссылка активна на 16.10.18. [Okunevich IV, Saproнов NS. Antioksidanty: effektivnost' prirodnykh i sinteticheskikh soedinenii v kompleksnoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2004;3(3):2-17. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9288234>
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998;7:43-51. [Vladimirov YuA. Svobodnye radikaly i antioksidanty. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 1998;7:43-51. (In Russ.)].
6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. *Молекулярная фармакология антигипоксантов*. СПб.: ООО «Изд-во Н-Л»; 2004. [Zarubina IV, Shabanov PD. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. SPb.: ООО «Izd-vo N-L»; 2004. (In Russ.)].
7. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;66(4):66-70. Ссылка активна на 16.10.18. [Zaitsev VG, Ostrovskii OS, Zakrevskii VI. Classification of the direct-acting antioxidants based on a relationship between chemical structure and target. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003;66(4):66-70. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1430/1381>
8. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Ссылка активна на 16.10.18. [Shulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2/031997-7298201226>
9. Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Изучение антирадикальной активности новых соединений методами хемилуминесценции. *Биомедицинская химия*. 2005;51(3):287-294. Ссылка активна на 16.10.18. [Kosolapov VA, Spasov AA, Anisimova V. A Study of antiradical activity of new compounds by chemiluminescence. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2005;51(3):287-294. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <http://pbmc.ibmc.msk.ru/index.php/ru/article/PBMC-2005-51-3-287-ru>
10. Теселкин Ю.О., Давыдов Б.В. Ингибирование мексидолом пероксидного окисления липопротеинов сыворотки крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:139-143. [Teselkin YuO, Davydov BV. Ingibirovanie meksidolom peroksidnogo okisleniya lipoproteinov syvorotki krovi. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2006;1:139-143. (In Russ.)].
11. Соловьев Н.А., Яснецов В.В. Экспериментально-клиническое исследование действия мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:230-241. [Solov'ev NA, Yasnetsov VV. Eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie deistviya meksidola pri nekotoroj patologii. Vyясnenie vozmozhnoi lokalizatsii i mekhanizma deistviya. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2006;1:230-241. (In Russ.)].
12. Киселева О.С., Фархутдинов Р.Р. Исследование влияния препаратов, используемых в терапии ишемического инсульта, на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов в модельных системах. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(3):124-126. Ссылка активна на 16.10.18. [Kiselyova OS, Farkhutdinov RR. Medication effects on active oxygen generation and lipid peroxidation processes in the treatment of ischemic strokes in model systems. *Medicinskij Vestnik Bashkortostana*. 2011;6(3):124-126. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17047870>
13. *Патология: Учебник*. В 2 т. Под ред. Черешнева В.А., Давыдова В.В. Т. 1. М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа»; 2009. [Patologiya: Uchebnik. V 2 t. Pod red. Cheresheva V.A., Davydova V.V. T. 1. M.: Izd-vo «GEOTAR-Media»; 2009. (In Russ.)].

14. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема. *Фармакология и токсикология*. 1985;48(4):9-2. [Vinogradov VM, Uryupov OYu. Gipoksiya kak farmakologicheskaya problema. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1985;48(4):9-2. (In Russ.)].
15. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. *Физиологический журнал*. 2013;59(6):141-154. Ссылка активна на 16.10.18. [Lukyanova LD. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia. *Physiological Magazine*. 2013;59(6):141-154. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. http://www.irbisnbnv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbnv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=Fiziol_2013_59_6_20
16. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Болович С.Б., Федин А.И., Силина Е.В., Хоконов М.А., Голузова Ю.Н. *Второй шанс (современные представления об энергокоррекции)*. М.: МИГ «Медицинская книга»; 2010. [Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, Bolevich SB, Fedin AI, Silina EV, Khokonov MA, Goluzova YuN. *Vtoroi shans (sovremennye predstavleniya ob energokorreksii)*. М.: MIG «Meditsinskaya kniga»; 2010. (In Russ.)].
17. Pearl JM, Hiramoto J, Laks H, Drinkwater DC, Chang PA. Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium. *Annals Thoracic Surgery*. 1993;57:1636-1641.
18. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Верещагина И.М., Кондрашова М.Н. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Medline*. 2000;1(3):32-36. Ссылка активна на 16.10.18. [Maevskii EI, Grishina EV, Rozenfel'd AS, Zyakun AM, Vereshchagina IM, Kondrashova MN. Anaerobnoe obrazovanie suksinatina i oblegchenie ego okisleniya vozmozhnye mekhanizmy adaptatsii kletki k kislorodnomu golodaniyu. *Medline*. 2000;1(3):32-36. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <http://www.medline.ru/public/art/tom1/art3.phtml>
19. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(9):3-7. Ссылка активна на 16.10.18. [Okovityi SV, Rad'ko SV, Shustov EB. Succinate Receptors (SUCNR1) as a Potential Target for Pharmacotherapy. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):573-577. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/3095>
20. Погорелый В.Е., Арлт А.В., Гаевый М.Д., Гацур В.В., Смирнов Л.Д. Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1999;62(5):15-17. [Pogorely VI, Arlt AV, Gaevyi MD, Gatsura VV, Smirnov LD. The antiischemic effects of 3-oxypyridine derivatives in cerebrovascular pathology. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 1999;62(5):15-17. (In Russ.)].
21. Поварова О.В., Гарибова Т.Л., Каленикова Е.И., Галаева И.П., Крайнева В.А., Медведев О.С., Воронина Т.А. Влияние фенил-т-бутилнитрона, мексидола и нооглутила на зону ишемического поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2004;67(1):3-6. Ссылка активна на 16.10.18. [Povarova OV, Garibova TL, Kalenikova EI, Galaeva IP, Kraineva VA, Medvedev OS, Voronina TA. The effect of phenyl-tert-butyl nitron, mexidol, and nooglutyl on the ischemic cerebral affection zone and memory of rats upon medial cerebral artery occlusion. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 1999;62(5):15-17. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1231/1184>
22. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротективного действия мексидола при геморрагическом инсульте в эксперименте. *Инсульт*. 2006;17:71-76. [Kraineva VA. Osobennosti i mekhanizm neiroprotektivnogo deistviya meksidola pri gemorragicheskom insul'te v eksperimente. *Insul't*. 2006;17:71-76. (In Russ.)].
23. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата Мексидол при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках). *Биюлетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:48-54. [Makarova LM. Neiroprotektornoe deistvie preparata Meksidol pri total'noi ishemii mozga (k voprosu o tseleobraznosti primeneniya dannogo preparata pri gravitatsionnykh peregruzkakh). *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2006;1:48-54. (In Russ.)].
24. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В., Шербина Н.Ю., Мусиенко Ю.И. Эффективность препарата Мексидол при экспериментальной ишемии головного мозга. *Биюлетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;1:224-229. [Nechipurenko NI, Vasilevskaya LA, Griboedova TV, Shcherbina NYu, Musienko Yul. Effektivnost' preparata Meksidol pri eksperimental'noi ishemii golovnogo mozga. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2006;1:224-229. (In Russ.)].
25. Коршунова А.Б., Просвиркина И.А. Перспективы применения мексидола при ишемических и метаболических нарушениях. *Биюлетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;1:257-263. [Korshunova AB, Prosvirkina IA. Perspektivy primeneniya meksidola pri ishemicheskikh i metabolicheskikh narusheniyakh. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012;1:257-263. (In Russ.)].
26. Якушева Е.Н., Мельников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):87-91. Ссылка активна на 16.10.18. [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 ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):87-91. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2017/10/downloads/ru/1199772982017101087>
27. Якушева Е.Н., Мельников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. 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):64-68. Ссылка активна на 16.10.18. [Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(5):64-68. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2018/5/1199772982018051064>
28. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Первые болезни*. 2006;1:33-36. Ссылка активна на 16.10.18. [Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' Meksidola pri khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2006;1:33-36. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17291889>
29. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(11):35-41. Ссылка активна на 16.10.18. [Abramenko YuV. The assessment of the clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of mexidol in elderly patients with discirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(11):35-41. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2011/11/downloads/ru/031997-729820111116>
30. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив*. 2013;85(12):100-105. Ссылка активна на 16.10.18. [Duma SN. Possibilities of antioxidant therapy for asthenia and cognitive deficit in elderly patients with chronic brain ischemia. *Terapevicheskij Arhiv*. 2013;85(12):100-105. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21085290>
31. Сморчков В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенков Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинин Е.В., Новичкова М.Д., Кербилов О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106:18:47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrashova TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106:18:47-54. (In Russ.)].
32. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4-2):57-59. Ссылка активна на 16.10.18. [Lutsky MA. An analysis of mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4-2):57-59. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://medi.ru/info/2922>
33. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полушария у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12-2):55-60. Ссылка активна на 16.10.18. [Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, Vozniuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12-2):55-60. Accessed October 16, 2018. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/12/downloads/ru/031997-729820131239>