

Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании

© Т.А. ВОРОНИНА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния Мексидола на нарушенные в процессе старения когнитивные и моторные функции, порог судорожной реакции, массу тела и продолжительность жизни у старых крыс-самцов линии Вистар.

Материал и методы. В длительном эксперименте у крыс-самцов линии Вистар оценивали нарушение когнитивных функций (тест условного рефлекса пассивного избегания), моторных нарушений (тесты вращающегося стержня и подтягивания на перекладину), судорожного порога (тест подкожного введения пентилентетразола), массу животного и продолжительность жизни. Мексидол в виде 0,15% раствора, который заменял питьевую воду, крысы получали 2 курсами по 2 мес: в возрасте 18—20 и 22—24 мес. Потребляемая крысой доза Мексидола составляла 40—75 мг/кг/сут.

Результаты. Мексидол у старых крыс-самцов линии Вистар при длительном курсовом применении улучшает обучение, сохранение и воспроизведение памятного следа в тесте условного рефлекса пассивного избегания, повышает судорожный порог и улучшает мышечный тонус и координацию движений, нарушенные при старении, увеличивает продолжительность жизни. Применение Мексидола позволяет предотвратить существенное увеличение массы тела, характерное для старения.

Заключение. Мексидол уменьшает выраженность когнитивного и неврологического дефицита, возникающего при старении у крыс-самцов линии Вистар, повышает порог судорожной реакции и увеличивает продолжительность жизни, что определяется его способностью влиять на митохондриогенез и антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: старение, мексидол, продолжительность жизни, нарушение памяти, неврологический дефицит, судорожный порог.

Информация об авторе:

Воронина Т.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Как цитировать:

Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(4):81-87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>

Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study

© Т.А. ВОРОНИНА

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study an effect of mexidol on the life expectancy, weight, seizure response thresholds, and impaired cognitive and motor functions during aging in male Wistar rats.

Material and methods. In a long-term experiment, male Wistar rats, aged 3—26 months, were assessed for impaired cognitive functions (passive avoidance conditioned reflex test), convulsive threshold (test with pentylentetrazole), motor deficits (tests of rotating rod and pulling on the crossbar), and life expectancy. The rats received mexidol in the form of 0,15% solution, which replaced drinking water, during two 2 month courses at the age of 18—20 and 22—24 month. A dose of mexidol consumed by the rat was 40-75 mg/kg/day.

Results. In old male Wistar rats, the long-term treatment with mexidol increases the life expectancy, improves learning, preservation and reproduction of the memory trace in the passive avoidance conditioned reflex test, increases the convulsive threshold and improves muscle tone and coordination of movements that are impaired during aging.

Conclusion. Mexidol increases the threshold of convulsive reaction, restores cognitive and neurological deficits that occur during aging in male Wistar rats and increases the by its ability to influence mitchondriogenesis and antioxidant properties.

Keywords: aging, mexidol, life expectancy, memory impairment, neurological deficit, convulsive threshold.

Information about author:Voronina T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>**To cite this article:**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. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>

В настоящее время рассматриваются различные, но во многом взаимосвязанные теории старения, такие как свободнорадикальная и митохондриальная, сформулирована геномная концепция, которая определяет старение как медленное угасание транскрипционной активности генома, теория ослабления систем репаративных механизмов, ликвидирующих продукты клеточного повреждения, и некоторые другие [1, 2]. Одной из общепринятых является свободнорадикальная теория старения (СРТС), согласно которой возникающий при старении дисбаланс оксидантных и антиоксидантных систем приводит к генерации, главным образом в митохондриях клеток, активных форм кислорода (АФК): супероксида (O_2^-), H_2O_2 , гидроксильного радикала (НО) и синглетного кислорода (1O_2) в митохондриях, что вызывает множественное повреждение различных макромолекул и структур: ДНК, хроматина, белков, липидов, мембран, коллагена и др., что приводит к окислительному стрессу (ОС) и возникновению возрастных патологических процессов и заболеваний [3–7]. ОС запускает процессы апоптоза, приводящий к программируемой гибели клеток, а АФК включают механизмы окислительного повреждения ядерной и митохондриальной ДНК и ее репарацию, укорочение теломер и связанное с этими процессами клеточное старение. СРТС подтверждается многочисленными фактами. В частности, показано, что у людей в возрасте 83–85 и 90–105 лет наблюдается снижение антиокислительной и антирадикальной активности, повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов [8]. Также показана прямая связь между видовой продолжительностью жизни и активностью супероксиддисмутазы, содержанием бета-каротина, альфа-токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови [9].

В последние годы получила развитие связанная с антиоксидантной концепцией митохондриальная теория старения, согласно которой в основе старения лежит прогрессирующая дисфункция митохондрий в различных тканях организма. На изменение митохондриальной энергетики при старении указывают данные об ослаблении процесса окисления янтарной кислоты и снижение активности сукцинатдегидрогеназы, ассоциированные с возрастом [10].

Отечественный оригинальный препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в настоящее время широко применяется в клинической и амбулаторной практике для лечения различных заболеваний, связанных с синдромами ишемии и гипоксии различного генеза — патологией мозга и сердечно-сосудистой системы, в том числе инсультов и нейродегенеративных болезней. Широкий спектр эффектов Мексидола определяется его базисным политаргетным механизмом действия и мультимодальными свойствами. Мексидол обладает антиоксидантным, антигипоксическим и мембранотропным эффектами, способностью улучшать энергетический статус клетки и восстанавливать процессы в цикле Кребса, индуцировать митохондриогенез, подавлять аскорбатзависимое (неферментативное)

и НАДФН₂-зависимое перекисное окисление липидов, повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижать активность индуцибельной NO-синтазы и связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [11–15].

Показано, что фрагмент молекулы Мексидола — 2-этил-6-метил-3-оксипиридин — при курсовом применении обладает способностью улучшать мнестические процессы и двигательные навыки у пожилых беспородных крыс [11, 16]. Установлено также, что Мексидол оптимизирует процессы обучения и памяти, нарушенные у старых мышей, улучшая как обучение, так и хранение и воспроизведение информации [17].

Таким образом, механизм действия Мексидола, связанный с воздействием на ключевые, базисные процессы повреждения клеточных структур, в том числе при старении, предполагает его позитивное влияние на возрастные изменения и продолжительность жизни.

Цель исследования — изучение влияния Мексидола на нарушенные в процессе старения когнитивные и моторные функции и пороги судорожной реакции, массу тела и продолжительность жизни у крыс-самцов линии Вистар.

Материал и методы

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Вистар, полученных из питомника «Столбовая» (Московская область) в возрасте 3 мес. Животные содержались в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» в домашних клетках, в контролируемых условиях окружающей среды (20–24 °С и 45–65% относительной влажности). В комнатах содержания животных поддерживали 12-часовой цикл освещения и 8–10-кратную смену объема воздуха в 1 ч. Крысы находились в поликарбонатных клетках, покрытых стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, по 4–6 особей в клетке. В качестве подстилки использовали древесные опилки лиственных пород деревьев. Применяли стандартный брикетный комбикорм, полнорационный для грызунов. Корм подавали *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки, фильтрованную водопроводную воду — *ad libitum* в стандартных питьевых бутылочках со стальными крышками-носиками.

Животные были разделены на 2 группы по 20 крыс, одна из которых получала воду, а другая — Мексидол. Мексидол применяли в виде 0,15% раствора, который заменял питьевую воду, 2 курсами по 2 мес крысам возраста 18–20 мес и 22–24 мес. Потребляемая крысой доза Мексидола составляла 40–75 мг/кг/сут.

Методика оценки когнитивных функций. Исследования проводили на крысах 3- и 24-месячного возраста при использовании методики условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [18]. Использовали установку УРПИ («Lafayette Instrument Co», США). Конструктивно уста-

новка состоит из подвесной маленькой платформы, освещенной специальной лампой и расположенной на расстоянии 1 м от пола, и соединенной через дверцу с темной камерой с электродным полом. Крысу помещали на освещенную платформу перед входом в темную камеру установки, и животное, находящееся на неудобной освещенной платформе, быстро переходило в темную камеру. Сразу после этого отверстие закрывали и проводили обучение — наносили животному неизбежное электроболевое раздражение через электродный пол (сила обучающего тока составляла 0,45 мА, длительность каждого импульса — 1 с, интервал между последовательными импульсами — 2 с, 8 ударов). Тест на воспроизведение УРПИ осуществляли через 7 дней после обучения, для чего крысу повторно помещали на освещенную платформу и определяли, помнит ли она полученное ранее в темной камере болевое раздражение, для чего в течение 200 с регистрировали латентный период первого захода крысы в темную опасную камеру. Процедуру обучения и воспроизведения УРПИ проводили у животных каждой возрастной группы.

Мексидол в виде 0,15% раствора, который заменял питьевую воду, крысы получали 2 курсами по 2 мес: в возрасте 18—20 мес и 22—24 мес. Потребляемая крысой доза Мексидола составляла 40—75 мг/кг/сут. В эксперименте с 3-месячными крысами Мексидол вводили внутривентриально в дозе 150 мг/кг до обучения УРПИ и 7 дней перед воспроизведением.

Для определения судорожных порогов крысам 24-месячного возраста вводили пенталентетразол (ПТЗ) подкожно (в область холки шеи) в малой дозе 70 мг/кг. ПТЗ в этой дозе не приводит к развитию типичного клонического приступа, а вызывает только отдельные клонические подергивания отдельных мышц тела животного.

Для оценки моторных дефицитов и нарушения координации движений использовали методики вращающегося стержня и подтягивания на перекладину, описанные в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [19]. Исследование проводили на крысах 20-месячного возраста. В тесте вращающегося стержня (установка Rota Rod, Ugo Basile, Италия) крыс помещали на вращающийся горизонтальный стержень диаметром 4 см (скорость вращения горизонтального стержня 10 оборотов в 1 мин с реверсом вращения на 59-й секунде). Сначала проводили обучающий сеанс удерживания на стержне (1 мин), а затем повторно помещали крыс на стержень и регистрировали количество крыс, удержавшихся на стержне в течение 2 мин наблюдения. Тест подтягивание на перекладину использовали для оценки мышечного тонуса задних конечностей и силы передних конечностей. Установка представляет собой натянутую на высоте 40—50 см от уровня стола проволоку. Крысу подвешивали передними лапами за проволоку и регистрировали способность/неспособность животного подтянуться на перекладине.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических программ Statistica 6, Биостат 8. Различия в группах считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Все процедуры с животными в исследовании проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Principles of Good Laboratory Practice (OECD,

ENV/ MC/ CUEM (98)17, 1997); Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (21 CFR Part 58, 1978, USA, FDA).

Результаты

1. Влияние Мексидола на когнитивный дефицит у старых крыс-самцов линии Вистар в тесте УРПИ

Показано, что контрольные животные (3 мес), помещенные на освещенную подвешенную платформу перед входом в темную камеру, в силу инстинкта сразу переходят в темную камеру (латентное время $15,4 \pm 3,1$ с). После получения в темной камере болевого раздражения (обучение) крыса, сразу после этого повторно помещенная на освещенную платформу, не заходит в темную камеру и остается сидеть на освещенной платформе (УРПИ). В данном эксперименте тест на воспроизведение УРПИ осуществляли через 7 дней после обучения и определяли, помнит ли животное (через 7 дней) полученное ранее в темной камере болевое раздражение. Регистрировали латентный период первого захода крысы в темную опасную камеру.

Установлено, что контрольные крысы 3-месячного возраста при воспроизведении УРПИ через 7 дней после обучения хорошо помнили ситуацию и заходили в темную камеру в среднем через $161,5 \pm 21,8$ с. (табл. 1). Мексидол увеличивал латентное время захода в темную камеру (см. табл. 1).

Контрольные крысы 24-месячного возраста хуже помнили обучение и заходили в опасную темную камеру, в которой они раньше получали болевое раздражение, с достоверно более коротким латентным периодом, чем крысы 3-месячного возраста (см. табл. 1).

Крысы 24-месячного возраста, получавшие Мексидол в питьевой воде 4 мес, лучше, чем контрольные 24-месячные крысы, помнили обучение и хорошо воспроизводили УРПИ через 7 дней после него. Под влиянием Мексидола выявлено статистически достоверное повышение латентного времени захода в темную камеру при воспроизведении рефлекса по сравнению с контролем (см. табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у старых крыс рефлекс формировался в 2 раза хуже, чем у молодых. При курсовом введении Мексидола показатель воспроизведения рефлекса повышался в 1,5 раза по сравнению с таковым у контрольных старых животных. Таким образом, у старых крыс-самцов линии Вистар в возрасте 24 мес наблюдается значительное ухудшение процессов обучения

Таблица 1. Влияние Мексидола на воспроизведение УРПИ у молодых и старых крыс-самцов линии Вистар

Table 1. Effect of Mexidol on the reproduction of the passive avoidance conditioned reflex (URPI) in young and old male Wistar rats

Латентное время при воспроизведении УРПИ, с			
контроль 3 мес (n=20)	контроль 24 мес (n=6)	Мексидол 3 мес (n=20)	Мексидол 24 мес (n=12)
161,5±21,8	82,1±11,7 [#]	180,7±23,4	122,1±9,3*

Примечание. [#] — достоверность отличий от группы контроля (3-месячные крысы), при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента); * — достоверность отличий от группы контроля (24-месячные крысы), при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Note. [#] — reliability of differences from the control group (3-month-old rats), at $p < 0,05$ (t-criterion Student). * — reliability of differences from the control group (24-month-old rats), at $p < 0,05$ (t-criterion Student).

и снижение памяти, а Мексидол при курсовом применении статистически достоверно улучшает обучение и воспроизведение рефлекса и, таким образом, устраняет когнитивный дефицит, наблюдаемый при старении.

2. Влияние Мексидола на порог судорожной реакции у старых крыс-самцов линии Вистар

Исследование проводили на крысах в возрасте 24 мес. ПТЗ вводили в малой дозе, которая вызывает клонические подергивания, но не приступ клонических судорог с рефлексом переворачивания. В контрольной группе животных судорожные подергивания возникали в среднем через 18 с у 83% животных (табл. 2). После курсового введения Мексидола судорожные подергивания возникали в среднем через 54,3 с и только у 16% крыс (см. табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о способности Мексидола повышать сниженный у старых животных порог судорожной реакции. Разница в показателях между контрольной группой старых животных и группой старых животных, получавших Мексидол, составила 67%.

3. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, наблюдаемый при старении у крыс-самцов линии Вистар

Показано, что у контрольных старых крыс 20-месячного возраста нарушаются координация движений в тесте вращающегося стержня и выполнение подтягивания в тесте подтягивания на перекладину. Только 6 (40%) из 15 крыс удерживались на вращающемся стержне и только 2 (13,3%) из 15 крыс выполняли тест подтягивания (табл. 3).

Мексидол восстанавливал нарушенный при старении неврологический дефицит, статистически достоверно повышая процент крыс, удерживающихся на вращающемся стержне до 75%, что в 1,9 раз выше, чем в контроле, и увеличивая до 37% число крыс, подтягивающих задние лапы на перекладину (37%, что в 2,8 раза выше, чем в контроле (см. табл. 3).

Таким образом, Мексидол при курсовом применении у старых 20-месячных крыс линии Вистар с моторным дефицитом уменьшает степень его выраженности, улучшает

выполнение моторных функций, мышечный тонус и координацию движений.

4. Влияние Мексидола на массу крыс-самцов линии Вистар в процессе старения

Регистрацию массы тела проводили у крыс в возрасте 3, 18 и 24 мес. Средняя масса тела особи в возрасте 3 мес составила 168±10,7 г. Регистрация массы тела в возрасте 18 мес перед началом курсового введения Мексидола не выявила различий между группой крыс контроля и группой крыс, которым в дальнейшем вводили Мексидол (табл. 4). В контрольной группе животных с возрастом наблюдали дальнейшее увеличение массы тела крыс, которая к 24-месячному возрасту достигла 630,7±15,8 г, т.е. увеличилась на 80 г (18%).

Мексидол применяли в питьевой воде (в дозе 40–75 мг/кг/сут) у крыс в возрасте 18–20 мес и 22–24 мес (2 курса). На фоне применения Мексидола масса тела крыс 24-месячного возраста увеличилась незначительно — на 23,2 г (4,2%) (см. табл. 4). Таким образом, применение Мексидола позволяет предотвратить существенное увеличение массы тела при старении.

5. Влияние Мексидола на продолжительность жизни крыс-самцов линии Вистар

Регистрацию гибели/выживаемости проводили у крыс в возрасте 8, 12, 16, 18, 20, 22, 24 и 26 мес. Установлено, что в контрольной группе животных в возрасте 18 мес погибли 15% крыс, в возрасте 20 мес — 25%, в возрасте 22 мес — 50%, в возрасте 24 мес — 70% и в возрасте 26 мес — 90% (табл. 5). Полученные данные о продолжительности жизни крыс линии Вистар соответствуют данным литературы — до 24 мес [20].

Потребление крысами Мексидола вызывало существенное увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с контролем (см. табл. 5). Установлено, что в возрасте 20 мес в группе крыс, получавших Мексидол, осталось в живых 80% (в контроле — 75%), в возрасте 22 мес — 75% (в контроле — 50%),

Таблица 2. Влияние Мексидола на порог судорожной реакции, вызванной ПТЗ, у старых крыс-самцов линии Вистар

Table 2. Effect of Mexidol on the threshold of convulsive reaction caused by pentylentetrazole (PTZ) in old male Wistar rats

Группа	Латентное время первого клонического подергивания, с	Количество крыс с клоническими подергиваниями, абс. (%)
Контроль, ПТЗ Возраст 24 мес (n=6)	18,7±6,4	5 (83)
Мексидол+ПТЗ Возраст 24 мес (n=12)	54,3±22,3*	2 (16,6)#

Примечание. * — достоверность отличий от группы контроля при p<0,05 (t-критерий Стьюдента); # — достоверность отличий от группы контроля при p<0,05 (критерий Фишера).

Note. * — reliability of differences from the control group at p<0,05 (t-criterion Student); # — reliability of differences from the control group, at p<0,05 (Fisher's criterion).

Таблица 3. Влияние Мексидола на моторный дефицит старых (20-месячных) крыс-самцов линии Вистар в тестах вращающегося стержня и подтягивания на перекладину

Table 3. Influence of Mexidol on motor deficit in old (20-month-old) male Wistar rats in tests of rotating rod and pull-up on the crossbar

Тест	Количество крыс, выполняющих тест, абс. (%)	
	контроль (n=15)	Мексидол (n=16)
Вращающийся стержень	6 (40)	12 (75)*
Подтягивание на горизонтальную проволоку	2 (13,3)	6 (37,7)*

Примечание. Здесь и в табл. 4,5: * — достоверность отличий от группы контроля, при p<0,05 (критерий Фишера).

Note. Here and in table. 4,5: * — reliability of differences from the control group, at p<0,05 (Fisher criterion)

Таблица 4. Влияние Мексидола на массу тела крыс-самцов линии Вистар в процессе старения

Table 4. Effect of Mexidol on the weight of male Wistar rats during aging

Группа	Масса тела, г		Увеличение массы тела в возрасте 24 мес (%)
	возраст 18 мес	возраст 24 мес	
Контроль	(n=17) 551,4±28,3	(n=6) 630,7±15,8	18
Мексидол	(n=17) 547,8±22,7	(n=12) 571,0±17,4	4,2*

Таблица 5. Влияние Мексидола на продолжительность жизни крыс-самцов линии Вистар

Table 5. Effect of Mexidol on the life expectancy of male Wistar rats

Показатель	3 мес октябрь	8 мес март	12 мес июль	16 мес ноябрь	18 мес январь	20 мес март	22 мес май	24 мес июль	26 мес сентябрь
Контроль, n=20; погибли, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	3 (15)	5(25)	10 (50)	14 (70)	18 (90)
Контроль, n=20; выжили, %	100	100	95	95	85	75	50	30	10
Мексидол, n=20; погибли, абс. (%)		0(0)	1(5)	1(5)	3(15)	4(20)	5(25)	8(40)	10(50)
Мексидол, n=20; выжили, %	100	100	95	95	85	80	75	60*	50*

в возрасте 24 мес — 60% (в контроле — 30%) и в возрасте 26 мес — 50% (в контроле — 10%) (см. табл. 5).

В контрольной группе показатель выживаемости 50% (средняя продолжительность жизни) составляет 22 мес, а в группе крыс, получавших Мексидол, показатель выживаемости 50% крыс составляет 26 мес, следовательно, средняя продолжительность жизни была увеличена на 4 мес (18,2%).

Количество животных с максимальной продолжительностью жизни в группе Мексидола было на 40% выше, чем в контрольной группе: в возрасте 26 мес в контроле остались в живых только 10% крыс, а после применения Мексидола — 50%.

Таким образом, Мексидол при длительном применении повторными курсами внутрь существенно увеличивает продолжительность жизни крыс-самцов линии Вистар.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют том, что Мексидол при длительном применении повторными курсами (2 курса по 2 месяца) восстанавливает когнитивный и моторный дефицит, возникающий у крыс-самцов линии Вистар при старении, повышает порог судорожной реакции и увеличивает продолжительность жизни. Наряду с этим Мексидол не влияет на массу животных и не способствует ожирению, которое нередко наблюдается при старении. Таким образом, продлевая жизнь животных, Мексидол помогает одновременно предотвратить существенное увеличение массы. Мексидол при курсовом введении статистически достоверно улучшает показатели обучения, сохранения и воспроизведения памятного следа и устраняет когнитивный дефицит, наблюдаемый при старении, а также улучшает выполнение моторных функций, мышечный тонус и координацию движений, нарушенные при старении.

При применении Мексидола возрастает средняя продолжительность жизни, а количество животных с максимальной продолжительностью жизни в группе Мексидола было на 40% больше, чем в контрольной группе.

Современная концепция старения рассматривает окислительный стресс с образованием АФК и митохондриальную дисфункцию как основные причины последующей гибели клетки. Возрастные нарушения дыхания митохондрий и высокая частота мутаций в мтДНК выявляются не только при старении, но и у лиц с нейродегенеративными заболеваниями [21, 22].

Согласно В.П. Скулачеву, старение рассматривается как «медленный фенопоз, который запускается с помощью внутримитохондриальных активных форм кислорода», и «если построить кривые зависимости продолжительности жизни организма от количества свободных радикалов в митохондриях, то выясняется определенная закономерность: чем больше в клетке свободных радикалов, тем меньше мы живем» [6]. Прорывом в области увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества явилось бы «...создание антиоксиданта особого свойства, направленно диффундирующего в митохондрии» [2].

Близкими к идеальным компонентам механизмом действия для замедления старения и спектром фармакологических эффектов обладает Мексидол, антиоксидантные, антигипоксантные и мембранотропные эффекты которого давно известны и хорошо изучены [11—15, 23].

В исследованиях Л.Д. Лукьяновой и соавт. установлено, что антигипоксантные свойства Мексидола связаны с окислением янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий [14, 23]. Под влиянием Мексидола наблюдается активация сукцинатоксидазного окисления, процесса обратного переноса электронов, характерного для окисления янтарной кислоты, сопутствующего восстановлению пиридиннуклеотидов и флавопротеидов. Установлено, что Мексидол увеличивает мембранный потенциал митохондрий и содержание аденозинтрифосфата (АТФ), а при патологии уменьшает потери АТФ в ишемизированных мозге и миокарде, нормализует процесс окислительного фосфорилирования и, таким образом, восстанавливает энергозависимые функции.

Недавно получены данные о способности Мексидола индуцировать церебральный митохондриогенез и устранять митохондриальную дисфункцию не только у молодых,

но и у стареющих животных [24]. Показано, что курсовое введение Мексидола в дозах 40 и 100 мг/кг сопровождается дозозависимой индукцией сукцинатного рецептора SUCNR1 и белков-маркеров биогенеза митохондрий: транскрипционного ко-активатора PGC-1 α , транскрипционных факторов (NRF1, TFAM), каталитических субъединиц дыхательных ферментов (NDUFV2, SDHA, сyt b, COX2) и АТФ-синтазы (АТФ5А) в коре головного мозга аутбредных крыс-самцов молодого и стареющего возраста.

Уникальные эффекты Мексидола при старении определяются его химическим строением, в котором сочетаются 2 структуры: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и сукцинат, каждая из которых оказывает влияние на ключевые

патогенетические звенья процесса старения. Основными эффектами 3-оксипиридина являются антиоксидантное и мембранопротекторное действие, а сукцинат влияет на процессы митохондриальной дисфункции.

Таким образом, Мексидол, обладающий антиоксидантным действием и способностью восстанавливать митохондриальную функцию, оказывает влияние на ключевые, базисные процессы, участвующие в повреждающем действии на клеточные структуры при старении, увеличивая тем самым продолжительность жизни и повышая ее качество.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. СПб.: Наука, 2003;468. Anisimov VN. *Molecular physiology mechanisms of aging*. SPb.: Nauka; 2003;468. (In Russ.).
2. Гомазков О.А. Клеточные и молекулярные принципы старения мозга. *Успехи современной биологии*. 2012;132(2):141-154. Gomazkov OA. Cellular and molecular principles of brain aging. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2012;132(2):141-154. (In Russ.).
3. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994;717:257-266; Harman D. Extending functional life span. *Exp. Gerontol.* 1998;33:95-112.
4. Эмануэль И.М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения. *Изв. АН СССР. Сер. Биол.* 1975;4:785-794. Emanuel IM. Some of the molecular mechanisms and prospects for prevention of aging. *Izv. USSR ACADEMY OF SCIENCES. Ser. Biol.* 1975;4:785-794. (In Russ.).
5. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов. *Успехи химии*. 1983;52:353-372. Obukhova LK, Emanuel NM. The Role of free radical oxidation reactions in molecular mechanisms of aging of living organisms. *Uspekhi chem.* 1983;52:353-372. (In Russ.).
6. Skulachev VP. A biochemical approach to the problem of aging: "Megaproject" on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. *Biochemistry (Moscow)*. 2007;72(12):1385-1396.
7. Колтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк. *Успехи геронтологии*. 2000;4:33-40. Koltover VK. free Radical theory of aging: historical background. *Success of gerontology*. 2000;4:33-40. (In Russ.).
8. Шабалин А.В., Никитин Ю.П., Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Пенетегова В.А. Липиды крови, окислительная резистентность липопротеинов низкой плотности, концентрация жирорастворимых антиоксидантов у людей старческого возраста и долгожителей г. Новосибирска. *Успехи геронтол.* 2002;10:64-68. Shabalin AV, Nikitin YuP, Ragino YuI, Kashtanova EV, Pentegova VA. blood Lipids, oxidative resistance of low density lipoproteins, concentration of fat-soluble antioxidants in people of senile age and centenarians of Novosibirsk. *Uspekhi gerontol.* 2002;10:64-68. (In Russ.).
9. Cutler R. Oxidative stress: its potential relevance to human disease and longevity determinants. *Age*. 1995;18:91-96.
10. Papa S, Skutkchev VP. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Molec. Cell. Biochem.* 1997;174:305-319.
11. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*. М: Издательство ИБХ РАН, 1995;271. ISBN5-900760-01-4 Dumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. *Antioxidants in the prevention and therapy of CNS pathologies*. M: publishing house IBH RAS, 1995;271. ISBN 5-900760-01-4. (In Russ.).
12. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;180(6):1-4. Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;180(6):1-4. (In Russ.).
13. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
14. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011;1:2-18. Luk'yanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in systemic regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011;1:2-18. (In Russ.).
15. 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. Shchul'kin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal cytotoxicity in vitro. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
16. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д., Кутепова О.А., Дюмаев К.М. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте. *Бюлл Экспер Биол и Мед*. 1986;9:307-310. Voronina TA, Garibova TL, Smirnov LD, Kuteпова OA, Dumaev KM. Geropsychotropic properties of an antioxidant from class 3-oxypyridine in an experiment. *Bull Exper Biol I Med*. 1986;9:307-310. (In Russ.).
17. Воронина Т.А., Кутепова О.А. Влияние антиоксиданта из класса 3-оксипиридина на функциональную активность центральной нервной системы мышей разных возрастных групп. *Ж Высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. ;XXXVIII:6:1126-1131. Voronina TA, Kuteпова OA. Effect of an antioxidant from class 3-oxypyridine on the functional activity of the Central nervous system of mice of different age groups. *Jornal of higher nervous activityim I.P. Pavlova*. ;XXXVIII:6:1126-1131. (In Russ.).
18. Воронина Т.А. Островская Р.У., Гарибова Т.Л., *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств»*. Часть первая. Глава 16. М: Издание ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России, 2012;264-275. Voronina TA, Ostrovskaya RU, Garibova TL, Guidelines for preclinical study of drugs with nootropic action type of «guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals». Part 1, Chapter 16. M: Edition of FGBU «NCAMP» of Ministry of health of Russia, 2012;264-275. (In Russ.).
19. Воронина Т.А. Серединин С.Б., Яркова М.А., Воронин М.В. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств»». Часть первая. Глава 17. М: Издание ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России, 2012;276-296. Voronina TA, Seredenin SB, Yarkova MA, Voronin MV. Methodological recommendations on preclinical study of the tranquilizing (anxiolytic) action of medicines «Guidance on preclinical studies of pharmaceuticals», Part 1, Chapter 17. M: Edition of FGBU «NCAMP» of Ministry of health of Russia, 2012;276-296. (In Russ.).
20. *Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований*. М: Изд Наука, Академия наук СССР, 1983;191.

- Lines of laboratory animals for medical and biological research*. M: Nauka publishing House, USSR Academy of Sciences, 1983;191. (In Russ.).
21. James AM, Murphy MP. How mitochondrial damage affects cell function. *J. Biomed. Sci.* 2002;9:475-487.
 22. Troen AR. The biology of aging. *The Mount Sinai J. Med.* 2003;70:3-22.
 23. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. М: РАН, 2019;214.
Lukyanova LD. Signal mechanisms of hypoxia. Monograph. M: RAS, 2019;214.(In Russ.).
 24. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120:1:62-69.
Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and aging. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2020;120:1:62-69. (In Russ.).

Поступила 31.03.20

Received 31.03.20

Принята в печать 01.04.20

Accepted 01.04.20