

Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола

© Т.А. ВОРОНИНА¹, С.А. ЛИТВИНОВА¹, Н.А. ГЛАДЫШЕВА¹, А.В. ШУЛЫНДИН²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Представлены результаты исследований мультимодального механизма действия отечественного оригинального препарата Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), обеспечивающего нейропротективное действие и широкий спектр клинических эффектов. Молекула Мексидола представлена двумя связанными и функционально значимыми компонентами: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и сукцинат. С наличием 3-гидроксипиридина в структуре Мексидола связаны антиоксидантная и мембранотропная активность препарата, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать работу рецепторов и ионных каналов. Сукцинат в составе Мексидола обеспечивает способность индуцировать сукцинатный рецептор SUCNR1, улучшать сукцинатную сигнализацию, стимулировать митохондриогенез, восстанавливать митохондриальное дыхание и активизировать цикл Кребса, повышать энергетический статус клетки, что обуславливает антигипоксическое действие. Мексидол усиливает экспрессию транскрипционных факторов HIF-1 α , Nrf2 в условиях гипоксии, обладает нейрорегенераторной активностью, опосредованной повышением уровней основных регуляторных молекул — нейротрофических факторов NGF, IGF1, BDNF и VEGF в зонах ишемического повреждения головного мозга, а также позитивно влияет на PGC-1 α , координирующий аэробный обмен и энергетическую стабильность клеток. Указанные особенности выделяют Мексидол на фоне других препаратов янтарной кислоты.

Ключевые слова: Мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, антиоксидант, антигипоксант, нейропротекция, митохондриогенез, сукцинатная сигнализация, нейротрофические факторы, транскрипционные факторы.

Информация об авторах:

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

Литвинова С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

Гладышева Н.А. — <https://orcid.org/0009-0001-4585-7142>

Шулындин А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2822-9934>

Автор, ответственный за переписку: Воронина Т.А. — e-mail: voroninata38@gmail.com

Как цитировать:

Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А., Шулындин А.В. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(5):22–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505122>

The known and new ideas about the mechanism of action and the spectrum of effects of Mexidol

© T.A. VORONINA¹, S.A. LITVINOVA¹, N.A. GLADYSHEVA¹, A.V. SHULYNDIN²

¹Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

The review presents the results of studies concerning the multimodal mechanism of action of the Russian original drug Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate), which provides its neuroprotective effect and a wide range of clinical effects. The Mexidol molecule is represented by two related and functionally significant components: 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine and succinate. The presence of 3-hydroxypyridine in the structure of Mexidol is associated with the antioxidant and membranotropic activity of the drug, the ability to reduce glutamate excitotoxicity, and modulate the work of receptors and ion channels. The succinate in Mexidol provides the ability to induce the succinate receptor SUCNR1, improve succinate signaling, stimulate mitochondriogenesis, restore mitochondrial respiration and activate the Krebs cycle, increase the energy status of the cell, which causes the antihypoxic effect of the drug. Mexidol enhances the expression of transcription factors HIF-1 α , Nrf2 under hypoxic conditions, has neuroregenerative activity mediated by increased levels of the main regulatory molecules — neurotrophic factors NGF, IGF1, BDNF and VEGF in areas of ischemic brain damage, and also has a positive effect on PGC-1 α , which coordinates aerobic metabolism and energy stability of cells. These features distinguish Mexidol from other succinic acid preparations.

Keywords: Mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, antioxidant, antihypoxant, neuroprotection, mitochondriogenesis, succinate signaling, neurotrophic factors, transcription factors.

Information about the authors:Voronina T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>Litvinova S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>Gladysheva N.A. — <https://orcid.org/0009-0001-4585-7142>Shulyndin A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2822-9934>**Corresponding author:** Voronina T.A. — e-mail: voroninata38@gmail.com**To cite this article:**

Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, Shulyndin AV. The known and new ideas about the mechanism of action and the spectrum of effects of Mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(5):22–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505122>

В середине 1980-х гг. на базе НИИ Фармакологии РАМН был синтезирован 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, известный как оригинальный отечественный препарат Мексидол. Среди синтезированных в отделе химии Института оригинальных производных 3-гидроксипиридина было выявлено соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин, обладающее наиболее высокой антиоксидантной и нейротропной активностью. Затем, с целью расширения спектра фармакологических эффектов и повышения активности было принято решение о создании принципиально нового соединения — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Выбор янтарной кислоты был сделан ввиду важности ее фармакологической роли и значительных преимуществ перед другими кислотами. Соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат получило название Мексидол. Фармакологические эффекты препарата, механизм его действия, возможные побочные эффекты и фармакокинетические особенности явились предметом детального изучения. Определен товарный знак «Мексидол», и препарат был зарегистрирован в Минздраве СССР. По факту регистрации лекарственного препарата были получены авторские свидетельства (патенты) [1–4], проведены исследования с целью изучения особенностей фармакологии и фармакокинетики производных 3-оксипиридина и Мексидола [5–12], опубликована монография «Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС» [13]. В 2024 г. результаты многочисленных фундаментальных экспериментальных и клинических исследований обобщены в книге «Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики» [14]. За создание и внедрение этой молекулы в лечебный процесс коллектив ученых, разработавших Мексидол, получил премию Правительства РФ в области науки и техники за «Создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний» (№4861, 2003 г.).

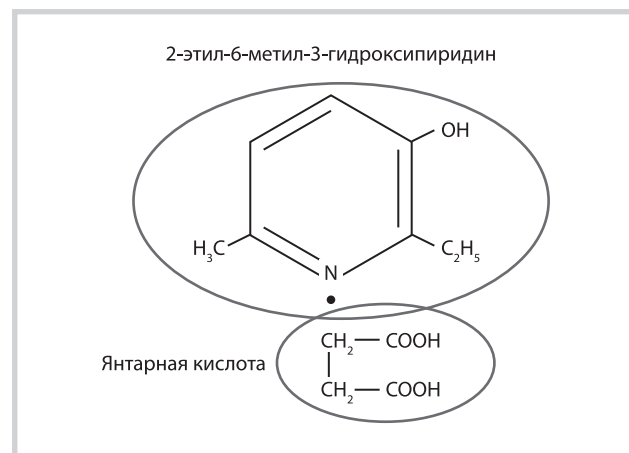
Молекула Мексидола представлена двумя связанными и функционально значимыми компонентами: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и сукцинат (янтарная кислота) (см. рисунок).

С наличием 3-гидроксипиридина связаны антиоксидантная и мембранотропная активность Мексидола, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать работу рецепторов и ионных каналов. Указанные особенности выделяют Мексидол на фоне других препаратов янтарной кислоты. Большое значение имеет сукцинат как компонент Мексидола. Янтарная кислота обладает уникальными свойствами: способностью индуцировать церебральный митохондриогенез и устранять

митохондриальную дисфункцию, активировать симпатoadреналовую и ренин-ангиотензиновую системы, оказывать антиоксидантное действие и др. [15–17]. Сравнительно недавно открыт сукцинатный рецептор SUCNR1/GPR1, сопряженный с G-белком. Определяется наличие данного рецептора в клетках разного типа практически во всех органах и тканях. Рецептор SUCNR1/GPR1 чувствителен к внеклеточному содержанию янтарной кислоты, митохондриальный синтез которой усиливается при гипоксии, ишемии, стрессе, при старении и интоксикациях [18–19]. Наличие сукцинатной сигнализации в нейронах, астроцитах, микроглии имеет важнейшее значение для процессов ангиогенеза и васкуляризации мозга. Митохондриальный биогенез и сукцинатная сигнализация рассматриваются как важные патогенетически обоснованные мишени при исследовании различных заболеваний и состояний, протекающих с нейродегенерацией, и при разработке лекарственных средств [17, 20–23].

Антиоксидантный и мембранотропный эффекты Мексидола. Влияние на биосинтез мембранных белков и РНК

Свободнорадикальное окисление в организме человека и животных выполняет важнейшую физиологическую функцию, направленную прежде всего на уничтожение



Химическая формула активной фармацевтической субстанции препарата Мексидол.

Chemical formula of the active pharmaceutical substance of the drug Mexidol.

отживших клеток и поврежденных хромосом, предотвращение трансформации клеток, выведение чужеродных веществ и др. В результате метаболических процессов, происходящих с участием кислорода, растворенного в тканях, формируются активные молекулы — свободные радикалы (СР), имеющие неспаренный электрон на молекулярной или внешней атомной орбите, обеспечивающий их мощный реакционный потенциал. Митохондрии являются основным эндогенным источником активных форм кислорода (АФК), которые образуются в процессе аэробного дыхания. В норме СР-процессы находятся под контролем эндогенной антиоксидантной системы. При усилении синтеза СР на фоне ослабления антиоксидантной защиты развиваются стойкие структурные изменения белков и нуклеиновых кислот. Основные мишени воздействия СР — остатки метионина, гистидина, цистеина, триптофана. Повышение уровня СР является пусковым фактором процесса окисления липидов. Наибольшая интенсивность окислительных процессов наблюдается в мозге, который имеет низкий уровень антиоксидантной защиты и, несмотря на свой небольшой вес, утилизирует большое количество кислорода. Высокое содержание в мозге полиненасыщенных жирных кислот — причина большей интенсивности процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), чем в других тканях. При различных патологических состояниях происходит избыточная генерация АФК, которая имеет каскадный характер и приводит к нарушению липидных и белковых структур в клеточных мембранах, разобщению процессов митохондриального дыхания и связанного с ним окислительного фосфорилирования. Активации СР-процессов принадлежит одна из ключевых ролей в развитии артериальной гипертензии, атеросклеротического поражения сосудов, инсульта, сосудистой и альцгеймеровской деменции, травматического повреждения органов, эпилептического синдрома, болезни Паркинсона, сахарного диабета, онкологических заболеваний и др.

В России и других странах в лечебной практике применяется и разрабатывается множество препаратов с антиоксидантным действием, среди которых особое место занимает Мексидол, представляющий собой антиоксидант нового поколения, обладающий мультимодальным механизмом действия, благодаря которому он активно влияет на разные типы и этапы СР-процессов в клеточных мембранах и на внутриклеточном уровне, при этом Мексидол не проявляет прооксидантных свойств. Первые сведения об антиоксидантных свойствах производных 3-оксипиридина (3-ОП) были получены в 1963 г., когда при исследовании реакции окисления метилолеата ускоренным кинетическим методом были установлены выраженные антиоксидантные свойства у производных 2- и 6-алкил-производных 3-ОП [24].

В дальнейшем эффективность 3-ОП как ингибиторов СР-реакций была оценена хемилюминесцентным методом посредством измерения констант скорости реакции соединений с перекисными радикалами этилбензола. Показано, что константа скорости реакции ингибитора с перекисными радикалами ($K_{\text{rxn}} \cdot 10^4$ л/моль·с) составила: для незамещенного 3-ОП — 0,1, для 2-метил-3-ОП — 1,4, для 2-фенил-3-ОП — 1,5, для 2-третбутил-3-ОП — 4,2, для 2,6-диметил-3-ОП — 6,5 и для 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (ЭМГП) — 8,5 [13, 25].

Мексидол угнетает процессы ПОЛ и связывает первичные и гидроксильные радикалы пептидов [13, 25, 26]; умень-

шает содержание NO в мозге, уровень которого повышен при патологии, вызывает активацию ферментов антиоксидантной защиты, прежде всего, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы [5, 12, 13, 27—39]. По антиоксидантной активности Мексидол превосходит эмоксипин и проксипин [34, 35]. Мексидол оказывает ингибирующее действие как на аскорбатзависимое — неферментативное, так и НАДФН2-опосредованное — ферментативное железозависимое ПОЛ в гомогенатах мозга. Важным отличием Мексидола от кудесана (1,86 мМ витамина Е, 5,72 мМ ко-энзима Q_{10}) является отсутствие прооксидантной активности даже в высоких концентрациях [23, 40]. Мексидол снижает активность СР-взаимодействий в микросомах печени. В результате соединения с цитохромом Мексидол формирует комплексы, ингибирующие активность реакций в микросомах, важных для обмена полициклических ароматических углеводородных соединений, что приводит к уменьшению эндотоксикоза на органном уровне и в организме в целом [34, 35].

Контроль за продукцией АФК осуществляет антиоксидантная система, и при нарушении баланса между продукцией СР и механизмами антиоксидантного контроля возникает окислительный стресс, который характеризуется увеличением скорости образования СР и в итоге может привести к гибели клетки. Антиоксидантную защиту организма осуществляют ферментативная и неферментативная системы, в состав которых входят ферменты — антиоксиданты, белки (церулоплазмин, альбумин, ферритин, трансферрин и др.), неферментные соединения с низкой молекулярной массой (витамины А, С, D, Е, К, F, убихинол, триптофан, флавоноиды, каротины и каротиноиды и др.), а также сульфометионин, цистеин, цистин, глутатион, альфа-липоевая кислота, эрготеин, в состав которых входит сульфгидрильная группа. Среди антиоксидантных ферментов можно выделить СОД, которая инактивирует супероксид-анион-радикал кислорода, что обусловлено наличием в ее составе ионов металла переменной валентности. Каталаза предотвращает аккумуляцию в клетке гидроперекисей, образующихся из супероксид-аниона кислорода в результате окисления восстановленных флавопротеинов. Система глутатиона (глутатионпероксидаза, редуктаза, трансфераза) выполняет задачу по разложению в фосфолипидных структурах мембран гидроперекисных липидных фракций, перекиси водорода, восстановлению гидропероксидов и пополнению восстановленного глутатиона.

Мексидол усиливает антиоксидантную защиту организма, повышая активность СОД, глутатионпероксидазы и некоторых других антиоксидантных ферментов [13, 21, 28, 40]. Мексидол, связывая супероксидный анион-радикал, способен активировать СОД, при этом активность 1-изофермента глутатион-SH-трансферазы и каталазы остается на неизменном уровне. Препарат значительно активирует Se-зависимую глутатионпероксидазу и уменьшает глутаматную эксайтотоксичность [40]. Глутатионпероксидаза, выполняя важную функцию утилизации перекиси водорода и органических перекисей, имеет важнейшее значение для защиты клеток в условиях гипоксии [41]. Такой эффект вносит значимый вклад в реализацию комплексного антигипоксического действия Мексидола.

При повышении активности процессов ПОЛ происходит нарушение мембранной организации в виде повреждения липидного барьера и нарушения структуры и функции биомембран, что обуславливает изменение простран-

ственного расположения в мембранах белков, приводит к дисбалансу их взаимодействия и оказывает влияние на работу ионных каналов, рецепторных комплексов, ферментов, лиганд-рецепторное взаимодействие, сопряжение рецепторов между собой и с ферментными системами и т.д. Мембраностабилизирующий эффект Мексидола заключается в том, что он способствует восстановлению структуры и функции биомембран, которые подвергаются разрушению при патологии. Доказан липидрегулирующий спектр действия Мексидола, направленный на повышение содержания липидных полярных фракций (фосфатидилсерин и фосфатидилинозит) и снижение соотношения холестерин/фосфолипиды. Препарат стабилизирует мембрану, уменьшая ее вязкость, способствует увеличению ее текучести и повышает соотношение липид—белок [9, 13, 21, 28, 42]. Мембранотропная активность Мексидола ассоциирована с его воздействием на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы и рецепторные комплексы, расположенные в мембране, в частности ГАМК-бензодиазепиновые, ацетилхолиновые рецепторы, усиливает лиганд-рецепторное взаимодействие [21, 38, 39, 42].

Мексидол нормализует показатели белкового и нуклеинового обмена, нарушенные при стрессе. Установлено, что в условиях стресса, вызванного депривацией парадоксальной фазы сна, наряду с поведенческими нарушениями (тревога, нарушение памяти), изменениями по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) (нарушение структуры сна, резкое угнетение фазического компонента тета-ритма и появление отдельных ирритативных знаков в коре и гиппокампе), повышением продукции ПОЛ наблюдается снижение содержания РНК и SH-групп в белках нейронов и глиоцитов в ядрах ствола, дорзального ядра шва и в синем пятне [43—46]. Мексидол, вводимый 3 дня крысам перед стрессом, вызывает повышение уровня белков как в нейронах, так и в глиоцитах и восстановление содержания РНК и SH-групп в белках ядер ствола и дорзального ядра шва за счет усиленного синтеза мембранных белков, в том числе и рецепторных [43—46]. Полученные данные свидетельствуют, что Мексидол восстанавливает нарушенные процессы биосинтеза мембранных белков и РНК в нейронах и глиоцитах ядер ствола и дорзального ядра шва, что коррелирует с восстановлением нарушенных стрессом поведенческих и ЭЭГ-показателей.

Таким образом, Мексидол представляет собой универсальный антиоксидантный препарат, так как влияет на основные этапы окислительного стресса. Ключевые точки приложения его антиоксидантной активности — замедление процессов свободнорадикального окисления липидов биомембран, связывание липопероксидных радикалов, первичных и гидроксильных пептидных радикалов, уменьшение содержания NO, активация СОД и других компонентов системы антиоксидантной защиты. Мексидол отличается от других антиоксидантов тем, что, оказывая влияние на свободнорадикальные процессы в биомембранах на вне- и внутриклеточном уровнях, не имеет прооксидантного эффекта, который отмечается у многих других антиоксидантов. Активность Мексидола в отношении биомембран обусловлена его липидрегулирующими свойствами, снижением их вязкости, позитивным модулирующим действием на функционирование мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторов, расположенных в мембране, а также способностью к восстановлению нарушенного биосинтеза мембранных белков и нуклеиновых кислот.

Влияние Мексидола на энергетический обмен, митохондриогенез, воспалительную поляризацию микроглии

Влияние Мексидола на энергетические процессы определяется прежде всего наличие в его структуре сукцината, поскольку тот занимает центральное место в процессе аэробного дыхания, участвует в формировании ответа на различные негативные воздействия, в частности, гипоксию, эмоциональный стресс, физические нагрузки, травмы и является необходимым участником цикла трикарбоновых кислот Кребса (ЦТК) [47—49]. Сукцинат и его соединения оказывают нормализующее действие на обмен кальция, изменяют ионную проницаемость мембран, обладают антигипоксическим, энерготропным, антиоксидантным, гепатопротективным, антигипоксическим действием [47, 50—54].

Особую роль сукцинат играет при гипоксии. В норме он содержится в крови и цитозоле в следовых количествах, но при гипоксии его образование увеличивается на порядок. Источниками сукцината при гипоксии являются не только ЦТК, но и метаболические шунты, связывающие ЦТК с обменом аминокислот и гликолизом. В условиях гипоксии угнетаются процессы окисления всех субстратов ЦТК, кроме сукцината, что дает возможность янтарной кислоте реализовать свое метаболическое действие [47—49]. При гипоксии окисление сукцината наиболее выгодно, так как при отсутствии кислорода наблюдается доминирование восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH), что приводит к торможению окисления всех трикарбоновых кислот, за исключением янтарной, ответственной за восстановление флавинадениндинуклеотида (FADH₂), который в сравнении с NADH более окислен в условиях дефицита кислорода [47—49]. Сукцинат повышает уровень транскрипционного гипоксического фактора HIF-1α, оказывая ингибирующее действие на пролилгидроксилазу [55]. Доминирование сукцината при гипоксии и других стрессорных ситуациях Кребс назвал «монопользацией дыхательной цепи сукцинатом».

Особенности влияния Мексидола на энергетические процессы исследованы в работах Л.Д. Лукьяновой и соавт. [56—58]. При изучении процесса окислительного фосфорилирования в изолированных митохондриях показано, что митохондриальный оксидативный стресс вызывает прежде всего нарушение функциональных характеристик дыхательной цепи митохондрий, окисляющих эндогенные субстраты [56—58]. Мексидол, как и сукцинат, вызывает активацию работы дыхательных цепей по сукцинатоксидазному пути [56—58], улучшает эндогенное дыхание митохондрий, усиливает синтез АТФ и таким способом проявляет свойства энергетического субстрата митохондрий и позитивно влияет на нейродегенеративные процессы.

Другая составляющая структуры молекулы Мексидола — 2-этил-6-метил-3-оксипиридин, оказывающая мембранотропное действие, повышает доступ янтарной кислоты к ферментам дыхательной цепи, что сопряжено с большей выраженностью энергизирующего действия препарата Мексидол по сравнению с экзогенным сукцинатом [56—58]. В силу этого Мексидол имеет несомненные преимущества перед другими препаратами, содержащими янтарную кислоту. Концепцию сигнального гормоноподобного механизма действия янтарной кислоты подтвердило открытие сукцинатного рецептора SUCNR1/GPR91, сопряженного с G-белком (G-Protein Coupled Receptor 91,

GPR91) [59], который располагается на нейронах, астроцитах, микроглии и участвует в процессе церебрального ангиогенеза [19, 60—62]. Воздействие на GPR91 запускает Gi-, Gq-белок-сопряженные сигнальные пути, связанные с механизмами ангиогенеза и биогенеза митохондрий, имеющими важное значение при гипоксии [17, 19].

Среди эндогенных факторов защиты нейронов в условиях ишемии и гипоксии важнейшая роль отводится митохондриогенезу, направленному на оптимизацию энергопродукции, осуществляющему контроль процессов апоптоза и развития некроза, образования адаптогенных метаболитов (сукцинат, оксалоацетат, малат), обеспечивающему секвестрацию ионов кальция и провоспалительных митохондриальных DAMPs (мтДНК), поддерживающему внутриклеточное функционирование НАД⁺ и НАД⁺-зависимого гликолиза, стимулирующему процесс образования синапсов [63—65]. Митохондриальная дисфункция характерна для многих возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [66]. Стимуляция митохондриогенеза в микроглии способствует противовоспалительной трансформации резидентных иммунных клеток ЦНС, что имеет принципиальное значение в лечении нейродегенеративных заболеваний [67].

Проведены исследования, в результате которых была доказана способность Мексидола индуцировать сукцинатный рецептор SUCNR1, усиливать церебральный митохондриогенез у молодых и старых крыс. Также показано влияние препарата на функциональную поляризацию микроглии [21, 68—71]. При изучении влияния Мексидола на экспрессию каталитических субъединиц дыхательных ферментов в коре головного мозга крыс было продемонстрировано наиболее значительное и длительное стимулирование сукцинатдегидрогеназы (СДГ) субъединицы А (СДГ-А), причем повышение экспрессии субъединицы СДГ-А было дозозависимым [71]. Полученные результаты согласуются с данными об активации СДГ-А при введении в организм янтарной кислоты [47]. Наряду с влиянием на СДГ-А, Мексидол вызывает индукцию гемсодержащего дыхательного фермента *cytb* [22], что также определяется наличием в структуре Мексидола сукцината, который является предшественником молекулы гема, и при введении в организм потенцирует синтез гемсодержащих белков, в частности *cytb*. Результаты исследований доказывают, что для индуцированного Мексидолом церебрального митохондриогенеза характерна высокая устойчивость индукции СДГ-А, молекула которой проявляет нейропротективные свойства, ориентированные на повышение устойчивости мозга к гипоксии, при ишемическом и токсическом воздействиях.

Мексидол оказывает влияние на транскрипционный коактиватор PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma-Coactivator 1 alpha), транскрипционные факторы NRF1, TFAM, каталитические субъединицы дыхательных ферментов и АТФ-синтазы в коре головного мозга молодых и стареющих животных [22, 69, 71]. PGC-1 α имеет ключевое значение для регуляции митохондриогенеза и митохондриального энергосинтеза [71]. Доказана роль PGC-1 α в координации аэробного обмена и энергетической стабильности клеток [72—76]. Также он участвует в активации транскрипционных факторов NRF1/2, PPARs, ERRs, эстрогена, глюкокортикоидов, ретиноидов, рецепторов тиреоидных гормонов), усиливающих экспрессию

генов ферментов митохондриальной дыхательной цепи, катализаторов β -окисления высших жирных кислот, ЦТК, ферментов репликации и транскрипции мтДНК [76—77]. PGC-1 α , активирует ERRs (Estrogen-Related Receptor), контролирует активность ангиогенеза и ферментов антиоксидантной защиты, стимулирует процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [77]. Подавление митохондриального биогенеза и нарушение функции митохондрий являются важным патогенетическим фактором многих заболеваний нейродегенеративной природы и изменений, ассоциированных со старением [77, 78].

Курсовое применение Мексидола оказывает модулирующее воздействие на PGC-1 α , что в свою очередь активирует внутриклеточную нейропротекцию (митохондриальный биогенез), уменьшает выраженность воспалительных реакций и неврологического дефицита [71]. Доказаны иммуномодулирующая активность янтарной кислоты и наличие сукцинатного рецептора в главных популяциях иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки), благодаря работе которого осуществляется регуляция врожденного, приобретенного иммунитета и гомеостаза клеток и тканей [64, 79].

Результаты исследования воздействия Мексидола на микроглию в стареющем мозге крыс показали, что введение препарата в течение 14 дней в дозе 100 мг/кг приводило к увеличению образования противовоспалительных маркеров M2-фенотипа микроглии, что подтверждает участие сукцинат/SUCNR1-сигналикации в M2-противовоспалительной поляризации иммунных клеток, персистирующих в зоне хронического воспаления в стареющем мозге. [22]. Мексидол усиливает противовоспалительную поляризацию микроглии посредством стимуляции сукцинатного рецептора SUCNR1 [64]. В исследовании Ю.И. Кировой и соавт. [68] было установлено, что введение препарата Мексидол курсом в дозе 40 мг/кг и 100 мг/кг молодым, средневозрастным и старым лабораторным животным вызывало повышение содержания фактора роста эндотелия сосудов в коре головного мозга (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), зависящее от дозы вводимого препарата. Это объясняется активацией рецептора SUCNR1 в мозге [58]. Введение животным этилметилгидроксипиридина (без соли янтарной кислоты) в количествах, равных его содержанию в применяемых дозах Мексидола, не оказывало влияния на уровень VEGF, что позволяет сделать вывод о значимости именно сукцината и сукцинат/SUCNR1-сигналикации в реализации ангиогенного эффекта Мексидола. Установлено, что сукцинат/SUCNR1-сигнализация вовлечена в механизмы реализации церебральных эффектов Мексидола. Экспрессия SUCNR1 нейронами и глиальными клетками предполагает потенциальную инициацию Мексидолом широкого разнообразия SUCNR1-опосредованных эффектов в нервной ткани.

Основываясь на результатах исследований, показавших способность Мексидола индуцировать митохондриальный биогенез в мозге и противовоспалительную поляризацию микроглии, расширяются представления о механизмах действия Мексидола и его терапевтических возможностях. Полученные данные [22, 68—71] служат обоснованием применения Мексидола при патологиях, связанных с угнетением митохондриальной функции (острая и хроническая ишемия мозга, интоксикации, старение и др.), снижением нейропротективного/регенераторного потенциала

микроглии (нейроинфекции, длительное психоэмоциональное напряжение и стресс, хроническое нейровоспаление при старении) и при нейродегенеративных заболеваниях.

Влияние Мексидола на транскрипционные факторы HIF-1 α и Nrf2, нейротрофические факторы IGF1, NGF, BDNF, VEGF

Одним из ключевых транскрипционных факторов, контролирующих процесс синтеза мРНК, является фактор, индуцируемый гипоксией (Hypoxia Inducible Factor) HIF-1, состоящий из двух субъединиц — HIF-1 α и HIF-1 β , который контролирует синтез фактора роста эндотелия сосудов VEGF, транспортеров глюкозы GLUT 1—3, трансферрина, NO-синтазы, эритропоэтина и др., в связи с чем повышение экспрессии HIF-1 ускоряет процесс ангиогенеза в ишемизированных участках [80—84]. Ядерный фактор эритроидного происхождения 2 типа (Nrf2) представляет собой редокс-чувствительный транскрипционный фактор, реагирующий на изменение окислительно-восстановительного баланса сульфгидрильных групп в белковых структурах. Отмечается увеличение образования Nrf2 на фоне окислительного стресса с целью повышения степени защиты клетки от СР-повреждения [85]. Таким образом, повышение уровня Nrf2 является важным механизмом защиты клетки в условиях окислительного стресса [85].

В экспериментальном исследовании на крысах вистар изучалось влияние препарата Мексидол на уровень факторов HIF-1 α и Nrf2 в условиях модели гипобарической гипоксии [86—88]. На фоне как однократного внутрибрюшинного, так и курсового перорального (14 дней) введения Мексидола не было получено изменения уровня экспрессии факторов HIF-1 α и Nrf2. Однако в условиях острой гипобарической гипоксии у лабораторных животных наблюдалось увеличение этих показателей. Полученные результаты свидетельствуют о способности препарата Мексидол усиливать экспрессию факторов HIF-1 α , Nrf2 в лобной коре мозга крыс не в условиях нормы, а в условиях гипоксии [86—88]. Таким образом, Мексидол именно в условиях гипоксии реализует свой мощнейший антиоксидантный потенциал, направленный на нормализацию оксидативного статуса клеток. Повышение активности HIF-1 α имеет важное значение для генерации организмом долгосрочных механизмов адаптации к гипоксии. Эту особенность необходимо учитывать при проведении клинической оценки состояния пациентов с цереброваскулярной патологией [89].

При ишемии головного мозга, инсульте наблюдается усиление образования новых функциональных нейронов из нейральных стволовых/прогениторных клеток, в пролиферации которых важную роль играют нейротрофические факторы: фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тубулин 3 [89—92]. В исследовании А.В. Шулькина и соавт. [93] впервые показано влияние препарата Мексидол на уровень маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения. Установлено, что в мозге крыс с фокальной церебральной ишемией наблюдается активация нейротрофических факторов IGF-1, NGF (Nerve Growth Factor) и сосудистого фактора VEGF. Однократное внутривенное введение Мексидола в дозе 50 мг/кг снижает объем зоны некроза в пораженном по-

лушарии головного мозга животных, а его применение на этапе реперфузии увеличивает содержание факторов нейрогенеза и нейрорегенерации (NGF, IGF-1, BDNF и VEGF) в ишемизированной области мозга. Следствием этого эффекта Мексидола является усиление (на 4, 8 и 24 ч после реперфузии) нейрорегенеративных процессов, маркером которых является тубулин [93].

Участие нейротрофических факторов в процессах нейрогенеза подтверждено многими исследованиями и, в частности, установлено, что NGF поддерживает выживание и дифференцировку нейронов, замедляет дегенерацию нервов и способствует выживанию нейронов в условиях гипоксии-ишемии [94, 95]. IGF1 при ишемии мозга усиливает нейрогенез, препятствует внутриклеточной аккумуляции Ca²⁺, снижает активность nNOS, повышает уровень HIF-1 α , осуществляет регуляцию Bcl-2, подавляет процесс апоптоза и стимулирует эндотелий [96]. BDNF участвует в пролиферации, дифференциации и выживании нейронов, а при ишемии мозга увеличивается экспрессия BDNF, и, соответственно, усиливается нейрогенез [97]. У мышей с выключенным геном BDNF наблюдается более крупный очаг инфаркта мозга [98], а блокада эндогенного BDNF снижает выживаемость нейронов после ишемического инсульта [99]. Функция VEGF заключается в усилении ангиогенеза, необходимого для функционального восстановления после ишемического инсульта [100], а тубулин- β 3 находится в нейронах и участвует в нейрогенезе и росте аксонов [101].

Таким образом, Мексидол обладает нейрорегенераторной активностью, опосредованной повышением уровня основных нейротрофических факторов (NGF, IGF1, BDNF и VEGF) в зонах ишемии головного мозга. Мексидол влияет на уровни VEGF и BDNF, улучшает параметры хронического нейровоспаления и пластических процессов в коре головного мозга старых крыс при курсовом введении дексаметазона [102].

Заключение

Мексидол — препарат с доказанной многофакторной, мультимодальной эффективностью, основанной на важнейших фармакологических эффектах: антигипоксанта, антиоксиданта и мембраностабилизирующего. Являясь мощным антигипоксантом, Мексидол способен индуцировать сукцинатный рецептор SUCNR1, улучшать сукцинатную сигнализацию и стимулировать митохондриогенез, восстанавливать митохондриальное дыхание и активизировать ЦТК, повышать энергетический статус клетки. Мексидол оказывает позитивное влияние на транскрипционные факторы (HIF-1 α и NRF2) и на нейротрофические факторы (IGF1, NGF, BDNF, VEGF), а также на PGC-1 α , который является одним из основных координаторов аэробного обмена и энергетического гомеостаза клетки, коактиватором транскрипционных факторов NRF1/2, PPARs, ERRs, ретиноидов, эстрогена, глюкокортикоидов, рецепторов тиреоидных гормонов, таким образом повышая активность нейропротективных процессов.

Антиоксидантное действие препарата Мексидол связано с подавлением перекисного окисления липидов, осуществляемого как при участии НАДФН₂, так и неферментативным способом, повышением активности Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижением активности индуцибельной NO-синтазы и связыванием супероксидного ани-

он-радикала. Мембраностабилизирующий эффект заключается в позитивном изменении фосфолипидного состава и физикохимических свойства мембраны, уменьшении ее вязкости. Мексидол ослабляет глутаматную эксайтотоксичность, восстанавливает нарушенный биосинтез мембранных белков и РНК в нейронах и глиоцитах.

Благодаря базисному мультимодальному механизму действия Мексидол обладает широким спектром клинических эффектов: оказывает нейропротекторное, противоишемическое, ноотропное действие, способен улучшать мозговое кровообращение и микроциркуляцию, оказывает антистрессорное, анксиолитическое, антидепрессивное, антиагрессивное, противосудорожное, вегетотропное действие и ряд других эффектов, а также обладает способностью при комбинированном применении усиливать специфические эффекты и снижать побочное действие различных препаратов (психотропных, нейропротективных, противосудорожных, анальгетических, противовоспалительных, противовирусных и др.), что позволяет снизить их дозы и усилить эффект терапии.

Мексидол доказал свою эффективность в многочисленных доклинических и клинических исследованиях, в том числе в международных, многоцентровых рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых (МЕМО, ЭПИКА, МЕГА) [103–108]. Согласно статье 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.03.2025) препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в лекарственных формах «раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл», «таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг» и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ФОРТЕ 250 (РУ номер ЛП-№(000107)-(РГ-РУ) от 29.12.2020; ЛП-№(000086)-(РГ-РУ) от 30.10.2020, ЛП-№(000066)-(РГ-РУ) от 03.06.2020 соответственно) признан референтным препаратом.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) во всех лекарственных формах выпуска в течение многих лет входит в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», который повторно утвержден распоряжением Правительства РФ №2406-р от 12 октября 2019 г. (ред. от 15.01.2025). Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. №1165н (ред. от 13.04.2023) утверждает наличие этилметилгидроксипиридина сукци-

ната (препарата Мексидол) в составе упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи. Согласно приказу №466н от 05.07.2016 Мексидол входит в стандарт скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения, а также согласно приказу №1740н от 29.12.2012 в стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (референтный препарат — Мексидол) является незаменимым компонентом терапии пациентов согласно клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» [109], «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [110], «Глаукома первичная открытоугольная» [111] и др.

Мексидол применяется в медицинской практике в России и еще в 11-ти странах: Азербайджане, Армении, Беларуси, Грузии, Казахстане, Кыргызстане, Молдове, Монголии, Таджикистане, Туркменистане, Узбекистане. Мексидол зарекомендовал себя как препарат с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности в клинической практике врачей разных специальностей. Препарат активно используется в терапии пациентов с ишемическим инсультом на догоспитальном, госпитальном и реабилитационном этапах ведения пациентов [103, 104, 112, 113]. Мексидол — эффективное средство для вторичной профилактики инсульта [114]. У пациентов с хронической ишемией головного мозга Мексидол значительно улучшает показатели неврологического статуса, снижает выраженность когнитивного дефицита, стабилизирует эмоциональный фон, снижает проявления астении и вегетативных расстройств [106, 107]. Мексидол — единственный этилметилгидроксипиридина сукцинат, разрешенный к применению в нейропедиатрической практике. Препарат успешно используется в терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей с 6 лет [108]. Также накоплен большой опыт применения Мексидола при черепно-мозговой травме и ее последствиях, в комплексной терапии острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета, последствий коронавирусной инфекции, в геронтологии, офтальмологии (терапия глаукомы), в наркологической и психиатрической практиках [14].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. *Анксиолитическое, противоалкогольное, церебропротекторное лекарственное средство*. Российский патент RU 2145855 C1. Оpubл. 27.02.2000.
Smirnov LD, Voronina TA. *Anxiolytic, antialcoholic, cerebroprotective medicinal product*. Russian patent RU 2145855 C1. 2000 Feb 27. (In Russ.).
- Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. и др. Ноотропное средство. Патент СССР SU 1761146 A1. Оpubл. 15.09.1992. Бюл. №34. Dyumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD, et al. *Nootropic substance*. USSR patent SU 1761146 A1 1992 Sep 15. (In Russ.). <https://patents.su/1992/09/15>
- Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М. и др. *Противоалкогольное средство*. Патент СССР SU 1777878 A1. Оpubл. 30.11.1992. Smirnov LD, Voronina TA, Dyumaev KM, et al. *Protivoalkogol'noe sredstvo* [Anti-alcohol drugs]. USSR patent SU 1777878 A1. 1992 Nov 30. (In Russ.).
- Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М. *Лекарственное средство для лечения наркоманий*. Российский патент RU 2159615 C1. Оpubл. 27.11.2000.
Smirnov LD, Voronina TA, Dyumaev KM. *Lekarstvennoe sredstvo dlya lecheniya narkomanij* [A drug for the treatment of drug addiction]. Russian patent RU 2159615 C1. 2000 Nov 27. (In Russ.).
- Тилекеева У.М. *Психотропные свойства производных 3-оксипиридина*. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1986.
Tilekeeva UM. *Psihotropnye svoystva proizvodnyh 3-oksipiridina*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1986. (In Russ.).
- Алиев А.Н. *Характеристика противосудорожной активности в ряду производных 3-оксипиридина*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Баку, 1987.

- Aliev AN. *Harakteristika protivosudorozhnoj aktivnosti v ryadu proizvodnyh 3-okspiridina*. [abstract of the dissertation]. Baku, 1987. (In Russ.).
7. Сопыев Ж.А. *Динамика эффектов ноотропных препаратов и производных 3-окспиридина при длительном применении*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1987.
Sopyev ZhA. *Dinamika effektiv nootropnykh preparatov i proizvodnyh 3-okspiridina pri dlitel'nom primenenii*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1987. (In Russ.).
 8. Крапивин С.В. *Электрофизиологический анализ действия ноотропных препаратов и производных 3-окспиридина*. Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 1987.
Krapivin SV. *Elektrofiziologicheskij analiz dejstviya nootropnykh preparatov i proizvodnyh 3-okspiridina*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1987. (In Russ.).
 9. Еременко А.В. *Роль мембранотропных свойств производных 3-окспиридина в фармакологическом эффекте*. Дисс. канд. биол. наук. М., 1987.
Eremenko AV. *Rol' membranotropnykh svoystv proizvodnyh 3-okspiridina v farmakologicheskom effekte* [abstract of the dissertation]. Moscow, 1987. (In Russ.).
 10. Сариев А.К. *Фармакокинетика производных 3-окспиридина в эксперименте*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1987.
Sariev AK. *Farmakokinetika proizvodnyh 3-okspiridina v eksperimente*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1987. 23 p. (In Russ.).
 11. Спасенников Б.А. *Применение анксиолитиков-антигипоксантов в интенсивной терапии острого периода церебрального инсульта*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1989.
Spasennikov BA. *Primenenie anksiolitikov-antigipoksantov v intensivnoj terapii ostrogo perioda cerebral'nogo insul'ta*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1989. (In Russ.).
 12. Кутепова О.А. *Геропсихотропные свойства антиоксиданта мексидола и деманолацеглюмата (экспериментальное исследование)*. Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 1990.
Kutepova OA. *Geropsihotropnye svoystva antioksidanta meksidola i demanolatseglyumata (eksperimental'noe issledovanie)*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1990. (In Russ.).
 13. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*. М.: Издательство Института биомедицинской химии. 1995.
Dumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. *Antioxidants in the prevention and therapy of Central nervous system pathologies*. M.: Publishing House of the Institute of Biomedical Chemistry. 1995. (In Russ.).
 14. *Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики*. Под ред. Ворониной Т.А., Танашян М.М., Федина А.И., Соловьевой Э.Ю.М.: Издательство «Медиа Сфера». 2024.
Antioxidants. From the molecule to medical practice. Eds. TA. Voronina, MM. Tanashyan, AI. Fedin, EYu. Solov'eva. Moscow: MediaSfera. 2024. (In Russ.).
 15. Jang JY, Blum A, Liu J, et al. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3662-3670.
<https://doi.org/10.1172/JCI120842>
 16. Farshbaf JM, Kiani-Esfahani A. Succinate dehydrogenase: prospect for neurodegenerative diseases. *Mitochondrion*. 2018;42:77-83.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.002>
 17. Uittenbogaard M, Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des*. 2014;20(35):5574-5593.
<https://doi.org/10.2174/1381612820666140305224906>
 18. Ariza AC, Deen MPT, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol*. 2012;3:1-8.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
 19. Hamel D, Sanchez M, Duhamel F, et al. G-Protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):285-293.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302131>
 20. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-87.
Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):81-87. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>
 21. Воронина Т.А. Свободнорадикальная и митохондриальная теории старения. Эффекты препарата Мексидол как геропротектора и гериастрического средства. В кн.: *Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики*. Под ред. Т.А. Ворониной, М.М. Танашян, А.И. Федина, Э.Ю. Соловьевой. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2024:172-189.
Voronina TA. Svobodnoradikal'naya i mitohondrial'naya teorii stareniya. Effekty preparata Meksidol kak geroprotektora i geriatricheskogo sredstva. The book: *Antioxidants. From the molecule to medical practice*. Eds. TA. Voronina, MM. Tanashyan, AI. Fedin, EYu. Solov'eva. Moscow: Media Sfera, 2024:172-189. (In Russ.).
 22. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Воронина Т.А., Исследование церебральных эффектов препарата Мексидол, опосредованных рецептором сукцината SUCNR1: стимуляция митохондриогенеза и противовоспалительной поляризации микроглии. В кн.: *Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики*. Под ред. Ворониной Т.А., Танашян М.М., Федина А.И., Соловьевой Э.Ю. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2024:143-171.
Kirova YuI, Shakova FM, Voronina TA. Issledovanie cerebral'nykh effektiv preparata Meksidol, oposredovannykh receptorem suksinata SUCNR1: stimulyaciya mitohondriogeneza i protivovospalitel'noj polarizacii mikrogl'ii. The book: *Antioxidants. From the molecule to medical practice*. Eds. TA. Voronina, MM. Tanashyan, AI. Fedin, EYu. Solov'eva. Moscow: Media Sfera, 2024:143-171. (In Russ.).
 23. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2020;19(1):41-55.
Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*. 2020;19(1):41-55. (In Russ.).
 24. Смирнов Л.Д., Шолина С.И. Изучение антиоксидантных свойств 3-окспиридина. *Известия Академии наук. Химия*. 1963;5:890-893.
Smirnov LD, Sholina SI. Izuchenie antioksidantnykh svoystv 3-okspiridina. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Chemistry*. 1963;5:890-893. (In Russ.).
 25. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М., Поиск активных веществ среди новых химических соединений. VII всесоюзный симпозиум Целенаправленное изыскание физиологически активных веществ. Рига, 1989:154-162.
Smirnov LD, Dyumaev KM, Search for active substances among new chemical compounds. *VII All-Union Symposium Purposeful research of physiologically active substances*. Riga, 1989:154-162. (In Russ.).
 26. Комаров Л.Г., Биленко М.В., Шведова А.А. и др. Влияние производных 3-окспиридина на процессы перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1985;2:40-45.
Komarov LG, Bilenko MV, Shvedova AA, et al. The effect of 3-hydroxypyridine derivatives on lipid peroxidation processes. *Voprosy Medicinskoj Himii*. 1985;2:40-45. (In Russ.).
 27. Воронина Т.А. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья). *Вестник РАМН*. 1998;1:16-21.
Voronina TA. New directions in the search for nootropic drugs (problematic article). *Vestnik RAMN*. 1998;1:16-21. (In Russ.).
 28. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2001;1:2-12.
Voronina TA. Antioksidant meksidol. Main effects and mechanism of action. *Psihofarmakologiya i Biologicheskaja Narkologiya*. 2001;1 2-12. (In Russ.).
 29. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;6(180):1-4.
Voronina TA. Mexidol. The main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Farmateka*. 2009; 6(180):1-4. (In Russ.).
 30. Воронина Т.А. Мексидол. Механизм действия и спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90.
Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
<https://www.mediasfera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>
 31. Воронина Т.А. Окислительный стресс и антиоксидантная система в норме и при патологических состояниях и заболеваниях. Антиоксиданты. История создания препарата Мексидол. В кн.: *Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики*. Под ред. Т.А. Ворониной, М.М. Танашян, А.И. Федина, Э.Ю. Соловьевой. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2024:16-34.
Voronina TA. Okislitel'nyj stress i antioksidantnaya sistema v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh i zabolevaniyakh. Antioxidants. Istoriya sozdaniya preparata Meksidol. The book: *Antioxidants. From the molecule to medical practice*. Eds. TA. Voronina, MM. Tanashyan, AI. Fedin, EYu. Solov'eva. Moscow: MediaSfera, 2024:16-34. (In Russ.).

32. Воронина Т.А., Вальдман Е.А., Золотов Н.Н. и др. Патогенез гипоксических состояний и возможности защиты организма от кислородной недостаточности. Антигипоксиканты, антиоксиданты. Мексидол. В кн.: *Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики*. Под ред. Т.А. Ворониной, М.М. Танашьян, А.И. Федина, Э.Ю. Соловьевой. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2024:35-50.
Voronina TA, Val'dman EA, Zolotov NN, et al. Patogenez gipoksicheskikh sostoyanij i vozmozhnosti zashchity organizma ot kislorodnoj nedostatocnosti. Antigipoksanty, antioksidanty. Meksidol. The book: *Antioksidanty. Ot molekuly do lechebnoj praktiki*. Eds. TA. Voronina, MM. Tanashyan, AI. Fedin, EYu. Solov'eva. Moscow: MediaSfera, 2024:35-50.
33. Кузнецов Ю.В., Матюшин И.А., Смирнов Л.Д. и др. Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипириридобензимидазола. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;13(3):9-10.
Kuznecov YuV, Matyushin IA, Smirnov LD, et al. Issledovanie antiokislitel'noj aktivnosti novyh analogov etilmetilgidroksipiridina sukcinata i proizvodnyh gidroksipiriridobenzimidazola. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2006;13(3):9-10. (In Russ.).
34. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной перекисидации в динамике черепно-мозговой травмы и ее коррекция мексидолом. 4-я научно-практическая конференция с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». Смоленск, 2005:283-284.
Novikov VE, Kulagin KN, Kovaleva LA, The activity of lipid peroxidation in the dynamics of traumatic brain injury and its correction with mexidol. 4-ya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Aktivnye formy kisloroda, oksid azota, antioksidanty i zdorov'e cheloveka». Smolensk, 2005:283-284. (In Russ.).
35. Усанова А.А., Инчина В.И., Зорькина А.В., *Цитопротекторы в коррекции сочетанных метаболических нарушений*. Саранск: Вектор-принт. 2009:119.
Usanova AA, Inchina VI, Zor'kina AV. *Citoprotektory v korrekcii sochetannyh metabolicheskikh narushenij*. Saransk: Vektor-print. 2009:119. (In Russ.).
36. Яснецов В.В., Смирнов Л.Д., *Эффективность новых производных 3-гидроксипиридина, обладающих антиоксидантной активностью, при различных видах гипоксии*. Международная конференция Биоантиоксидант. М., 2006:292-293.
Yasnecov VV, Smirnov LD. *Effektivnost' novyh proizvodnyh 3-gidroksipiridina, obladayushchih antioksidantnoj aktivnost'yu, pri razlichnyh vidah gipoksii*. Mezhdunarodnaya konferenciya Bioantioksidant. International Conference Bioantioxidant. Moscow, 2006:292-293. (In Russ.).
37. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, et al. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(3):487-492. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00037-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00037-X)
38. Voronina TA, Seredenin SB. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Annali dell Istituto Superiore di Sanita* 1988;24(3):461-466.
39. Voronina TA. Nootropic Drugs in Alzheimer Disease Treatment. New Pharmacological Strategies. In: Giacobini E, Becker RE. (eds). *Alzheimer Disease. Advances in Alzheimer Disease Therapy*. Birkhäuser Boston. 1994. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8149-9_45
40. Шулкин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39.
Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/2/031997-729820120206>
41. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперексид защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, глутатионредуктаза) при экспериментальном злокачественном росте. ДАН СССР. 1976;226(3):705-708.
Lankin VZ, Gurevich SM. Ingibirovanie pereokisleniya lipidov i detoksikaciya lipoperekisej zashchitnymi fermentativnymi sistemami (superoksidismutaza, glutatyon-peroksidaza, glutatyonreduktaza) pri eksperimental'nom zlokachestvennom roste. DAN SSSR. 1976;226(3):705-708. (In Russ.).
42. Еременко А.В., Авдулов Н.А., Ганкина Е.М. и др. Влияние субхронического введения феназепам и синтетических антиоксидантов на функциональное состояние синаптических мембран коры головного мозга крыс, подвергнутых длительному стресс-воздействию. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1988;105(1):38-40.
Eremenko AV, Avdulov NA, Gankina EM, et al. Effect of subchronic administration of phenazepam and synthetic antioxidants on the functional status of synaptic membranes in the cerebral cortex of rats subjected to prolonged stress. *Bulleten' Jeksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 1988;105(1):38-40. (In Russ.).
43. Соколова Н.Е., Таранова Н.П., Воронина Т.А. и др. Изучение процессов перекисного окисления липидов и биосинтеза мембранных белков и РНК в нейронах и глиоцитах при стрессе и влиянии физиологически активных веществ. *Нейрохимия*. 1988;7(4):483-492.
Sokolova NE, Taranova NP, Voronina TA, et al. Izuchenie processov perekisnogo okisleniya lipidov i biosinteza membrannyh belkov i RNK v nejronah i gliocitah pri strese i vliyani fiziologicheskii aktivnyh veshchestv. *Nejrohimiya*. 1988;7(4):483-492. (In Russ.).
44. Воронина Т.А. Неробкова Л.Н., Маркина Н.В. и др. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М., 1990:54-77.
Voronina TA, Nerobkova LN, Markina NV, et al. Kletochnye mekhanizmy realizacii farmakologicheskogo effekta. Moscow. 1990:54-77. (In Russ.).
45. Маркина Н.В. *Фармакологическая коррекция поведенческих и электрофизиологических нарушений при депривации парадоксальной фазы сна у крыс*. Автореф. дис. кан. биол. наук. М., 1986. 22 с.
Markina NV. *Farmakologicheskaya korrekciya povedencheskih i elektrofizjologicheskikh narushenij pri deprivacii paradoksal'noj faza sna u kryes*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 1987. 22 p. (In Russ.).
46. Таранова Н.П., Нилова Н.С. Влияние стресса по Жуве на содержание РНК и SH-групп в белках нейронов и глиоцитов. *Физиологический журнал*. 1986;72:1065-1069.
Taranova NP, Nilova NS. Vliyanie stressa po Zhuve na sodержanie RNK i SN-grupp v belkah nejronov i gliocitov. *Fiziologicheskij Zhurnal*. 1986;72:1065-1069. (In Russ.).
47. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2002;1:7-12.
Kondrashova MN. Gormonopodobnoedeystviyanartnoj kisloty. *Voprosy Biologicheskoy, Medicinskoj i Farmaceuticheskoy Himii*. 2002;1:7-12. (In Russ.).
48. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомедицинский журнал*. 2000;1(3):32-36.
Maevskij EI, Grishina EV, Rozenfel'd AS, et al. Anaerobic formation of succinate and facilitation of its oxidation — possible mechanisms of cell adaptation to oxygen deficiency. *Biomedicinskij Zhurnal*. 2000;1(3):32-36. (In Russ.).
49. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема. *Фармакология и токсикология*. 1985;48(4):9-20.
Vinogradov VM, Uriupov OYu. Hypoxia as a pharmacological problem. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1985;48(4):9-20. (In Russ.).
50. Кондрашова М.Н. *Терапевтическое действие янтарной кислоты*. Пушкино: НЦБИ АН СССР. 1976.
Kondrashova MN. *Terapevticheskoe deystvie yantarnoj kisloty*. Pushchino: NCBI AN SSSR. 1976.
51. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А. и др. Антигипоксиканты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):63-68.
Okovityi SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, et al. Antihypoxants in current clinical practice. *Clinical Medicine*. 2012;90(9):63-68. (In Russ.).
52. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина. 2001.
Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogogo mozga*. Moscow: Medicina. 2001. (In Russ.).
53. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека. *Нефрология*. 2014;18(2):33-41.
Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV. Succinic acid and its application in medicine. Succinic acid: metabolite and regulator of metabolism of the human body. *Nephrology*. 2014;18(2):33-41. (In Russ.).
54. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А. и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:16-30.
Shahmardanova SA, Gulevskaya ON, Hananashvili YaA, et al. Preparaty yantarnoj i fumarovoj kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichnyh zabolevanij. *Zhurnal Fundamental'noj Mediciny i Biologii*. 2016;3:16-30. (In Russ.).
55. Koivunen P, Hirsila M, Remes AM, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J Biol Chem*. 2007;282:4524-4532. <https://doi.org/10.1074/jbc.m610415200>

56. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева и др. Особенности антигипоксического действия мексидола связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. *Химико-фармацевтический журнал*. 1990;8:9-11.
Lukyanova LD, Romanova VE, Chernobaeva GN, et al. Osobennosti antigipoksicheskogo dejstviya meksidola svyazannye s ego specificheskimi vliyaniem na energeticheskiy obmen. *Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal*. 1990;8:9-11. (In Russ.).
57. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011;1:2-19.
Lukyanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. signal mechanisms and their role in system regulation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2011;(1):3-19. (In Russ.).
58. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН; 2019.
Lukyanova LD. *Signal'nye Mekhanizmy Gipoksii*. M.: RAS; 2019. (In Russ.).
59. He W, Miao FJ, Lin DC, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429:188-193.
<https://doi.org/10.1038/nature02488>
60. Gnana-Prakasam JP, Ananth S, Prasad PD, et al. Expression and iron-dependent regulation of succinate receptor GPR91 in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3751-3758.
<https://doi.org/10.1167/iov.10-6722>
61. Sapieha P, Sirinyan M, Hamel D, et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2008;14:1067-1076.
<https://doi.org/10.1038/nm.1873>
62. Krzak G, Willis CM, Smith JA, et al. Succinate receptor 1: An emerging regulator of myeloid cell function in inflammation. *Trends Immunol*. 2021;42(1):45-58.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.004>
63. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018;9:832.
<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
64. Wilkins HM, Harris JL, Carl SM, et al. Oxaloacetate activates brain mitochondrial biogenesis, enhances the insulin pathway, reduces inflammation and stimulates neurogenesis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(24):6528-6541.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddu371>
65. Cheng A, Wan R, Yang JL, et al. Involvement of PGC-1 α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun*. 2012;3:1250.
<https://doi.org/10.1038/ncomms2238>
66. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J*. 2017;36:1474-1492.
<https://doi.org/10.15252/embj.201695810>
67. Fumagalli M, Lombardi M, Gressens P, et al. How to reprogram microglia toward beneficial functions. *Glia*. 2018;66:2531-2549.
<https://doi.org/10.1002/glia.23484>
68. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л. и др. 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, et al. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(1):62-69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
69. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Воронина Т.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат индуцирует противовоспалительную поляризацию микроглии в мозге стареющих крыс. *Биологические мембраны*. 2022;39(1):44-53.
Kirova YI, Shakova FM, Voronina TA. Ethylmethylhydroxypyridine succinate induces anti-inflammatory polarization of microglia in the aging rat brain. *Biological Membranes*. 2022;39(1):44-53. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0233475521060049>
70. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(4):36-40.
Kirova YuI, Germanova EL. New aspects of the energy-tropic action of mexidol. *Zhurnal «Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya»*. 2018;62(4):36-40. (In Russ.).
<https://dx.doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>
71. Шакова Ф.М. Механизмы дисрегуляции внутриклеточных нейротропических систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование). Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 2022.
Shakova FM *Mekhanizmy disregulyatsii vnutrikletochnykh nejroprotektivnykh sistem pri ishemicheskom povrezhdenii golovnogogo mozga (eksperimental'noe issledovanie)*. [abstract of the dissertation]. Moscow, 2022. (In Russ.).
72. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*. 2003;24(1):78-90.
<https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>
73. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1 α . *Cardiovasc Res*. 2008;79(2):208-217.
<https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvn098>
74. Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, et al. Mitochondrial Quality Control and Disease: Insights into Ischemia-Reperfusion Injury. *Mol Neurobiol*. 2018;55:2547-2564.
<https://doi.org/10.1007/s12035-017-0503-9>
75. Gureev AP, Shaforostova EA, Popov VN. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Front Gen*. 2019;10:435.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00435>
76. Anderson R, Prolla T. PGC-1 α in aging and anti-aging interventions. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1059-1066.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.005>
77. Austin S, St-Pierre J. PGC1 α and mitochondrial metabolism emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci*. 2012;125(21):4963-4971.
<https://doi.org/10.1242/jcs.113662>
78. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest*. 2013;123(3):951-957.
<https://doi.org/10.1172/JCI64125>
79. Rubic T, Lametschwandtner G, Jost S, Hinteregger S, et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008;9:1261-1269.
<https://doi.org/10.1038/ni.1657>
80. Semenza GL, Agani F, Feldser D, et al. Hypoxia, HIF-1, and the pathophysiology of common human diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2000;475:123-130.
https://doi.org/10.1007/0-306-46825-5_12
81. Dong P, Li Q, Han H. HIF-1 α in cerebral ischemia (Review). *Mol Med Rep*. 2022;25(2):41.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12557>
82. Ho TK, Rajkumar V, Ponticos M, et al. Increased endogenous angiogenic response and hypoxia-inducible factor-1 α in human critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43(1):125-133.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.08.042>
83. Jiang Q, Geng X, Warren J, et al. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) mediates NLRP3 inflammasome-dependent-pyrototic and apoptotic cell death following ischemic stroke. *Neuroscience*. 2020;448:126-139.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.09.036>
84. Shen Y, Gu J, Liu Z, et al. Inhibition of HIF-1 α Reduced Blood Brain Barrier Damage by Regulating MMP-2 and VEGF During Acute Cerebral Ischemia. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:288.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00288>
85. Kang KA, Hyun JW. Oxidative stress, Nrf2, and epigenetic modification contribute to anticancer drug resistance. *Toxicol Res*. 2017;33(1):1-5.
<https://doi.org/10.5487/TR.2017.33.1.001>
86. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В. и др. 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.
Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, et al. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 α expression in the rat cerebral cortex in ischemia. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):87-91. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201711710187-91>
87. Якушева Е.Н., Мыльников П.Ю., Черных И.В. и др. 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.
Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, et al. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):64-68. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181185164>
88. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю. Влияние препарата Мексидол на транскрипционные факторы HIF-1 α и NRF2. В кн.: *Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики*. Под ред. Ворониной Т.А., Танащян М.М., Федина А.И., Соловьевой Э.Ю.М.: Издательство «Медиа Сфера», 2024:130-142.
Yakusheva EN, Shchul'kin AV, Myl'nikov PYu. Vliyanie preparata Mexidol na transkripcionnye faktory HIF-1 α i NRF2. The book: *Antioxidants*

- ty. *Ot molekuly do lechebnoy praktiki*. Eds. TA. Voronina, MM. Tanashyan, AI. Fedin, EYu. Solov'eva. Moscow: MediaSfera, 2024:130-142. (In Russ.).
89. Jin K, Wang X, Xie L, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:13198-13202. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603512103>
 90. Jin K, Minami M, Lan JQ, et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:4710-4715. <https://doi.org/10.1073/pnas.081011098>
 91. Rahman AA, Amruta N, Pinteaux E, et al. Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic Perspective. *Transl Stroke Res*. 2021;12(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00841-w>
 92. Ruan L, Wang B, ZhuGe Q, et al. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res*. 2015;1623:166-173. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.042>
 93. Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В. и др. Влияние Мексидола на уровень маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(2):107-112. Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YuV, et al. The effect of Mexidol on the level of neurogenesis markers in acute cerebrovascular accident in the experiment. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(2):107-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125021107>
 94. Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res*. 1994;390:45-56
 95. Holtzman DM, Sheldon RA, Jaffe W, et al. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol*. 1996;39(1):114-122. <https://doi.org/10.1002/ana.410390117>
 96. Li SL, Li J, Zhou HS, et al. Research progress of IGF-1 and cerebral ischemia. *Ibrain*. 2021;7(1):57-67. <https://doi.org/10.1002/j.2769-2795.2021.tb00066.x>
 97. Kokaia Z, Andsberg G, Yan Q, et al. Rapid alterations of BDNF protein levels in the rat brain after focal ischemia: evidence for increased synthesis and anterograde axonal transport. *Exp Neurol*. 1998;154(2):289-301. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6888>
 98. Andres M, Fan G, Hirt L, et al. Ischemic brain damage in mice after selectively modifying BDNF or NT4 gene expression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:139-144. <https://doi.org/10.1097/00004647-200001000-00018>
 99. Larsson E, Mandel RJ, Klein RL, et al. Suppression of insult-induced neurogenesis in adult rat brain by brain-derived neurotrophic factor. *Exp Neurol*. 2002;177(1):1-8. <https://dx.doi.org/10.1006/exnr.2002.7992>
 100. Hatakeyama M, Ninomiya I, Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2020;15(1):16-19. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.264442>
 101. Duly AMP, Kao FCL, Teo WS, et al. β III-Tubulin Gene Regulation in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:851542. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.851542>
 102. Терехина О.Л., Кирова Ю.И. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на параметры хронического нейровоспаления и пластических процессов в мозге старых крыс при курсовом введении дексаметазона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(9):115-121. Terekhina OL, Kirova YuI. The effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the parameters of chronic neuroinflammation and plastic processes in the brain of old rats during course of dexamethasone administration. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(9):115-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412409115>
 103. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. 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. Спецвыпуски*. 2006;106(12-2):47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(12-2):47-54. (In Russ.).
 104. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. 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 восстановительном периодах полшар-
 - ного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
 105. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Mexidol in Prolonged Sequential Therapy of Patients in the Acute and Early Recovery Stages of Hemispheric Stroke (the EPICA study). *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018;48:929-938. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0652-y>
 106. Федин А.И., Захаров В.В., Танашиян М.М. и др. Исследование МЕМО — международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: «Эффективность и безопасность последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121:11-16. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121:11-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
 107. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А. и др. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга с когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):73-80. Zaharov VV, Tkacheva ON, Mkhitarian EA, et al. Efficacy of Mexidol in patients with chronic brain ischemia and cognitive impairment of different age groups (results of sub-analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sequential therapy in patients with chronic brain ischemia MEMO). *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):73-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211273>
 108. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Батышева Т.Т., и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):75-86. Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Batysheva TT, et al. Results of a multicentre double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children (MEGA). *SS. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(4):75-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204175>
 109. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака», 2024. Дата обращения: 18.03.2025. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj federacii. Klinicheskie rekomendacii «Ishemicheskij insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka», 2024. [cited 2025 Mar 18]. (In Russ.). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1
 110. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2024. Дата обращения: 18.03.2025. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj federacii. Klinicheskie rekomendacii «Kognitivnye rasstrojstva u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta» 2024. [cited 2025 Mar 18]. (In Russ.). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5
 111. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная», 2024. Дата обращения: 18.03.2025. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj federacii. Klinicheskie rekomendacii «Glaukoma pervichnaya otkrytougol'naya», 2024. [cited 2025 Mar 18]. (In Russ.). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/96_2%20
 112. Кнни К.С., Демин Т.В., Алеева Л.Б. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):86-90.

- Knni KS, Dyomin TV, Adeeva LB. Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):86-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-86-90>
113. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., Гурьянова Е.А. и др. Мультидисциплинарный принцип ведения пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха физической, нейропсихологической и медикаментозной реабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):10-22.
Koval'chuk VV, Barantsevich ER, Guryanova EA, et al. Multidisciplinary principle of patient management after stroke. Efficiency criteria and success factors of physical, neuropsychological and drug rehabilitation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(31):10-22. (In Russ.).
114. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):24-28.
Koval'chuk VV. Neurometabolic therapy in secondary prevention of stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(3):24-28. (In Russ.).
<https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-7298201433>

Поступила 07.04.2025

Received 07.04.2025

Принята к печати 10.04.2025

Accepted 10.04.2025