

Міністерство охорони здоров'я України  
Українська медична стоматологічна академія



# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ



Морфологічний корпус УМСА

Полтава 2003

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

УДК 615.36+616-092.6

### АНТИГИПОКСАНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ И РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ\*

Костенко В.А., Глебова Л.Ю., Мельник Н.Н., Филатова В.Л., Мищенко А.В.  
Украинская медицинская стоматологическая академия, МЗ Украины, г.Полтава

*В статье проанализированы современные подходы к созданию и применению антигипоксантов метаболического действия, механизмы их действия на окислительные и репаративные процессы в поврежденных тканях. Подчеркивается высокая эффективность применения антигипоксантов, иммобилизованных на шовном материале. Сделан вывод о перспективности применения различных лекарственных форм антигипоксантов как средств коррекции процессов биологического окисления, аэробной энергосинтезирующей функции клетки и, соответственно, энергозависимых репаративных процессов в тканях.*

Ключевые слова: антигипоксанты метаболического действия, тканевая (биоэнергетическая) гипоксия, окислительный метаболизм, репаративная регенерация.

Неадекватное снабжение тканей и органов кислородом отмечается при многих патологических процессах, в частности, в условиях ишемии, реперфузии, в результате циркуляторных расстройств в стадии экссудации воспалительного процесса. Развивающаяся при этом тканевая (или биоэнергетическая) гипоксия в качестве главного звена патогенеза включает дисфункцию митохондриальных ферментных комплексов (МХФК) и, как следствие, подавление аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток [19,20]. В этих условиях усиливается продукция медиаторов воспаления, в частности, активных форм кислорода и азота ( $O_2^-$ ,  $^1O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$ ,  $NO^{\cdot}$ ,  $^{\cdot}ONOO$ ), что способствует вторичной альтерации клеточных и субклеточных структур [40,44].

В настоящее время распространена точка зрения, что экзогенно введенные АТФ и другие фосфорилированные соединения (фруктозо-1,6-дифосфат, глюкозо-1-фосфат) проявляют малую антигипоксическую активность из-за практической полной дефосфорилирования в крови и поступления в клетки в энергетически обесцenenном виде [33,34]. Антигипоксическое действие адениннуклеотидов, аденозина и инозина связывают также с обращением катаболизма АТФ за счет активации пуринового цикла. Доказана способность АТФ активировать пуриновые рецепторы второго типа ( $P_2$ ), а через продукт гидролиза (аденозин) –  $P_1$  рецепторы [2].

При создании современных средств коррекции биоэнергетической гипоксии целесообразно учитывать последовательность нарушений биоэнергетических процессов, которые начинаются на субстратном участке дыхательной цепи (ДЦ) с нарушением МХФК I и распространяются по мере увеличения кислородной недостаточности к терминальному (цитохромному) участку [19,20]. На основании этого защита организма от кислородной недостаточности с помощью антигипоксических средств подразумевает в качестве обязательного условия восстановление энергосинтезирующей функции и пула макроэргов. По способу такой коррекции, а также по месту приложения действия антигипоксантов в системе внутриклеточного метаболизма последние принято

разделять на вещества прямого и непрямого энергизующего действия [19].

На ранней (компенсированной) стадии гипоксии коррекция митохондриальных нарушений должна быть направлена либо на восстановление электронтранспортной функции МХФК I, либо на активацию альтернативных НАДН-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков. И то, и другое обеспечивает поступление электронов на цитохромный участок и поддерживает тем самым способность ДЦ к окислительному фосфорилированию. При увеличении тяжести или длительности гипоксического (ишемического) воздействия и соответственно степени гипоксических нарушений появляются признаки декомпенсации энергетического обмена и главным становится восстановление электрон-транспортной функции цитохромного участка ДЦ в области цитохромов b-c<sub>1</sub>.

Ограничение НАД-зависимого окисления как первый этап нарушений энергетического обмена при гипоксии способствует снижению скорости окисления субстратов ЦТК, повышению отношения лактат/пируват, развитию метаболического ацидоза. В этих условиях устранение «перевосстановленности» клетки и блока электронтранспортной функции ДЦ на НАД-зависимом ее участке может быть достигнуто с помощью веществ с донорно-акцепторными свойствами, способных шунтировать перенос электронов на участке НАДН - CoQ [14,19]. Такие свойства имеют производные хинонов (нафтохиноны, аминбензохиноны, ортохиноны и др.). В присутствии их формируются новые пути переноса восстановительных эквивалентов с вовлечением НАДФ-зависимых оксидоредуктаз и цитохромов ДЦ. Вследствие этого происходит перераспределение концентраций метаболитов в НАД- и НАДФ-зависимых реакциях и связанных с ними системах, что обеспечивает регуляцию их влияния на гликолиз и цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), а также нормализацию редокс-потенциала клетки. Наличие в молекуле флавоноидов хинонной структуры делает перспективным использование в качестве антигипоксантов флавоноидсодержащих растительных препаратов.

Для восстановления функции МХФК I применяют также никотинамид – витамин, входящий в структуру НАД, который

\* Фрагмент НИР «Фармакологическая коррекция нарушений кислородного режима тканей антигипоксантами» (руководитель – д.м.н. В.А.Костенко, № госрегистрации 0101U007612).

является простетической группой большого количества дегидрогеназ, играющих большую роль в энергетическом обмене [26]. Выявлена способность гипоксамина оказывать нормализующее влияние на никотинамидную систему миокарда в условиях тканевой гипоксии и нарушенного анаэробного гликолиза [3].

Антигипоксическими свойствами обладает и рибофлавин – структурный аналог простетической части флавопротеидов, содержащих в качестве кофактора флавиномононуклеотид или флавинадиннуклеотид [26].

Выявлена способность регуляторных пептидов-цитомединов (в частности – кордиалина) восстанавливать функции МХФК I, стимулировать окисление НАДН<sub>2</sub> в митохондриях сердца, с чем авторы связывают улучшение состояния кардиомиоцитов перинфарктной зоны после коронароокклюзии и замедление формирования при этом зон некроза [27].

Другим подходом, способствующим сохранению электронтранспортной и сопрягающей функции цитохромного участка в условиях подавления НАД-зависимого окисления, является активация поступления восстановительных эквивалентов в ДЦ на уровне СоQ взамен инактивированного НАДН-оксидазного пути окисления. В связи с этим широко обсуждается роль сукцинатооксидазного пути как широкого компенсаторного механизма, используемого клеткой на ранней стадии гипоксии/ишемии [13]. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет собой один из механизмов повышения устойчивости клетки к гипоксии. Лимитирующими факторами при этом, как правило, являются наличие достаточного количества янтарной кислоты (ЯК) и активность сукцинатдегидрогеназы. В связи с этим создание условий, обеспечивающих поддержание высокой активности сукцинатооксидазного пути окисления на начальной стадии нарушения энергетического обмена при гипоксии, является специальным приемом, позволяющим сохранить энергосинтезирующую функцию клетки.

Применение для активации этого срочного компенсаторного механизма солей ЯК (натрия, калия или аммония сукцината) основано на экспериментальных доказательствах того, что в условиях гипоксии/ишемии благодаря увеличению проницаемости биологических мембран экзогенный сукцинат становится доступным митохондриям и окисляется в них [39]. Предполагается, что наличие Na<sup>+</sup> в составе соли ЯК активизирует транспорт сукцината в клетки [38]. Антигипоксические эффекты солей ЯК усиливаются благодаря наличию у них антиоксидантных (АО) свойств, их способности модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез, и снижать в связи с этим ионную проницаемость мембран и выход K<sup>+</sup> из митохондрий по градиенту концентрации [7,43,47].

В последние годы выявлена способность ЯК и ее производных ослаблять негативное воздействие на организм ряда токсических веществ [39], противотуберкулезных препаратов [35], потенцировать фармакологические эффекты нестероидных противовоспалительных средств [30]. В частности, аммония сукцинат снижает общетоксическое и ulcerогенное действие ацетилсалициловой кислоты, усиливает ее основные фармакотерапевтические эффекты (противовоспалительный, анальгетический, жаропонижающий), что позволило создать комплексный препарат астам (состоящий из кислоты ацетилсалициловой и аммония сукцината в соотношении 2:1) [30].

В настоящее время применяются две лекарственные формы ЯК: лимонтар – смесь сукцината натрия и лимонной кислоты, а также мексидол – производное 3-оксипиридина (3-ОП) [6,19,20,24]. Наряду с этим ЯК используется в виде пищевых добавок [29].

Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) оказывает отчетливое антигипоксическое действие, что выражается в способности препарата увеличивать продолжительность жизни и число выживших животных в условиях моделирования различных гипоксических состояний [8,24]. В опытах на изолированных митохондриях печени установлена способность мексидола усиливать эндогенное дыхание (в 3 раза), что сопровождается восстановлением флавопротеинов и активацией окислительного фосфорилирования [4].

Исследования механизма противогипоксического действия мексидола, выполненные в лаборатории Л.Д. Лукьянковой [19-21], позволяют полагать, что молекула 3-ОП облегчает проникновение сукцината в клетку и его последующее окисление в ДЦ, что и обуславливает антигипоксические свойства этого препарата.

Выраженным антигипоксическим действием обладает также проксилин – карбомилпроизводное оксипиридина, также содержащее сукцинат. В дозах от 10 до 40 мг/кг (внутрибрюшинно) это вещество, снижая или предотвращая вызванные гипоксией и ишемией нарушения энергетического обмена, уменьшает патологические изменения в мозге и сократительной активности миокарда, ускоряет восстановление функции нейронов [23]. Все эти эффекты проксилина сопровождаются активацией сукцинатооксидазного окисления, чего не наблюдается в присутствии его аналога ГБ-212, не содержащего сукцината. Антигипоксические свойства последнего при этом выражены гораздо слабее, чем у проксилина.

Еще одним способом вовлечения ЯК в окислительные процессы при гипоксии является активация эндогенного его образования либо путем введения предшественников сукцината, либо через повышение активности сукцинатдегидрогеназы [13,19].

Интенсификация путей образования ЯК при гипоксии может происходить в различных реакциях, например, при карбоксилировании пирувата и фосфоенолпирувата, при обращении малатдегидрогеназной реакции, при шунтировании ЦТК аспаратаминотрансферазой (быстрый кластер ЦТК), при активации цикла Робертса или ГАМК-шунта [12,13,22]. Последний является важнейшим компенсаторным механизмом энергопродукции, который активируется в мозге при гипоксии и путем последовательного окисления глутамата в ГАМК, янтарный полуальдегид и ЯК обеспечивает дополнительную поставку сукцината в ЦТК и в ДЦ, шунтируя таким образом цикл Кребса на участке между α-кетоглутаровой кислотой и сукцинатом. Усиление этого пути происходит и при окислении известного антигипоксического средства и эталонного препарата – натрия оксипиридата (ГОМК). Активация при ишемии в присутствии ГОМК сукцинатооксидазного окисления в митохондриях мозга через янтарный полуальдегид с одновременным конкурентным подавлением окисления пирувата подтверждена экспериментально [19].

Образование эндогенного сукцината возможно и в некоторых реакциях переаминирования, связанных с активацией при гипоксии (ишемии) так называемого быстрого кластера ЦТК [12,13]. Его лимитирующими звеньями являются дефициты витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, липоевой кислоты, рибофлавина – кофактора сукцинатдегидрогеназы. Все эти вещества – сильные антигипоксанты [19]. Выраженными антигипоксическими свойствами обладает тиаминсукцин – производное сукцинаноловой кислоты, содержащее тиамин [1].

С активацией реакций переаминирования, обеспечивающих более полноценную работу быстрого кластера ЦТК, связывают и антигипоксическое защитное действие хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (эмоксилина), имеющего структурное сходство с пиридоксином [8,19]. При этом эмоксилин, поддерживая образование эндогенного сукцината в реакциях быстрого кластера ЦТК, обеспечивает взаимосвязь цитозоля и митохондрий и усиливает приток субстрата в органеллы в виде карбоксилированных продуктов гликолиза [19].

Вследствие обращения терминальных реакций ЦТК при тяжелой гипоксии в сукцинат может превращаться другой его субстрат – фумарат [13]. Последний составляет основу нового препарата с антигипоксическим действием мафусола, созданного в НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург). Клинические исследования мафусола показали его эффективность при гиповолемических и гипоксических состояниях различной этиологии (кровопотеря, травма, шок, интоксикация) [34].

Интерес представляет точка зрения, что потенциально все антигипоксанты независимо от их химического строения могут оказывать вторичное АО действие благодаря энергостабилизирующим и антиацидотическим свойствам, препятствующим избыточному образованию свободных радикалов

и угнетению эндогенных АО систем [9]. АО свойства 3-ОП связаны также с наличием в их структуре фенольного гидроксила [36]. По антиоксидантной активности аналоги 3-ОП могут быть выстроены в следующий ряд: мексидол > эзоксипин > проксипин [11].

Примечательна возможность ограничения с помощью антигипоксантов нарастания ацидоза, развитие которого является неперенным звеном в патогенезе раневого процесса. Активация сукцинатдегидрогеназы и окисления ЯК, не являющейся продуктом окисления глюкозы, представляет собой резервный путь энергопродукции в условиях гипоксии, который препятствует нарастанию ацидоза за счет уменьшения образования конечных продуктов гликолиза и способствует удалению восстановительных эквивалентов цитоплазмы через ДЦ, а также нормализации кальциевого обмена в митохондриях [39].

Противовоспалительные эффекты мексидола связаны с его способностью ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов и лейкотриенов, катализируемые циклооксигеназой и липоксигеназой. Показано, что производные 3-ОП могут угнетать ферментативное и неферментативное перекисное окисление липидов (ПОЛ), а также нормализовать функцию важнейших ферментных АО систем организма (супероксиддисмутазы и др.), ответственных за образование и расхождение АФК и пероксидов липидов [8]. Известна способность мексидола ограничивать синтез брадикинина при болевых синдромах и уменьшать клинические проявления адьювантного артрита.

Выявлено, что мексидол при однократном интрадуктальном (в главный панкреатический проток) введении оказывает выраженное лечебное действие при остром панкреатите у крыс (эффективнее дибунла, фторурацила и контрикала) [10]. Препарат снижает летальность животных, уменьшает активность  $\alpha$ -амилазы, липазы, трипсина и уровень МДА в крови, корригирует нарушения микроциркуляции крови, ограничивает проницаемость сосудистой стенки для воды и белка. При использовании мексидола авторы выявили более быструю ликвидацию воспаления в поджелудочной железе и ускорение протекания процессов регенерации (в 1,5-1,8 раза). Уже на 5-6-е сутки после введения мексидола завершались репаративные процессы в поджелудочной железе путем замещения зон некроза хорошо васкуляризированной тканью (без грубых фиброзных изменений ее паренхимы).

На поздних стадиях гипоксии нарушения переноса электронов захватывают и цитохромный участок ДЦ. Эти изменения могут быть опосредованы проапоптотическими белками (типа Вах) [45]. Для данных нарушений характерна активация процессов ПОЛ, повышение проницаемости внешней и внутренней митохондриальной мембран, ионной и протонной проводимости, утечка СоQ и цитохрома с [19,45]. Подтверждена возможность коррекции энергосинтезирующей функции в этих условиях с помощью эндогенных СоQ (убихинона) и цитохрома с [26]. Отмечается протективная роль при данном типе митохондриальных повреждений антиапоптотического белка Bcl-2 [45]. Попытки авторов ограничить ишемические повреждения тканей путем введения ингибиторов каспаз, как бы хорошо они не угнетали процесс апоптоза, без коррекции митохондриального дыхания успеха не имели.

В результате действия убихинона-10 происходят восстановление активности СоQ-сукцинатоксидазы и НАД-Н-оксидазы, нормализация уровней АТФ, лактата, креатинфосфата, пероксидов липидов, восстановление концентрации  $K^+$  в клетках, активизация  $K^+$ ,  $Na^+$ -насоса [17]. Действие СоQ специфично, так как витамины сходного строения (ретинол, токоферол и др.) не предотвращают ингибирование сукцинатоксидазного окисления [41]. В медицинской практике применяется синтетическая форма убихинона – убион [26,34].

Цитохром с также применяется в качестве антигипоксического средства при различных формах тяжелой гипоксии и ишемии [26,34]. Предполагается, что данный препарат действует как антиоксидант и выполняет роль челночного скэ-

венджера АФК ( $O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ ), нормализуя благодаря этому редокс-потенциал клетки [19]. Вместе с тем отмечается спо-

собность экзогенного цитохрома с взаимодействовать с дефицитными по данному веществу митохондриями и стимулировать их функциональную активность [34]. Показано, что инкубирование цитохром с-дефицитных митохондрий печени с экзогенным цитохромом с сопровождается повышением скоростей дыхания и фосфорилирования, степени сопряжения этих процессов.

Среди других высокоэффективных средств коррекции функции энергетического аппарата в условиях гипоксии/ишемии следует также отметить креатинфосфат (неотон). Эффективность последнего подтверждена при инфаркте миокарда, критических нарушениях сердечного ритма, ишемическом инсульте [34]. Положительное антигипоксическое действие препаратов креатинфосфата связывают с компенсацией его дефицита в условиях кислородной недостаточности аналогично тому, как это имеет место при введении СоQ и цитохрома с [19].

Показана способность витамина С (аскорбата) восстанавливать перенос электронов на цитохромном участке (МХФК III-IV), что важно для коррекции тяжелой формы гипоксии [26].

Фармакологические эффекты антигипоксантов непрямого энергизующего действия связаны с регуляцией разных внутриклеточных метаболических процессов, способных опосредованно корригировать энергетический обмен. В этом плане перспективной считается коррекция транспорта и окисления жирных кислот (предуктал, милдронат, элькар (L-карнитин)), функции пируватдегидрогеназного и  $\alpha$ -кетоглутаратного комплексов (тиамин, биотин, димефсан) [19,26].

К антигипоксантам непрямого энергизующего действия относят также и все те соединения (в т.ч. с неизвестным пока механизмом действия), которые предупреждают или ослабляют в условиях гипоксии или ишемии нарушения энергетического обмена, в частности агонисты  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -опиоидных рецепторов [42], производные тиомочевины, тиадиазола и пиперазина [9,34], N-фенилалкальные производные таурина [37,46], блокаторы кальциевого обмена [19], бисчетвертичные аммониевые соединения (этоний) [15,25].

Особую разновидность антигипоксантов представляют ЛС на основе липосом, антигипоксическое и антиоксидантное действие которых связано с их способностью существенно оптимизировать транспорт кислорода в организме, ограничивать образование лактата в тканях, увеличивать буферную емкость крови (г.о. за счет бикарбонатной буферной системы), уменьшать активность ПОЛ [32]. Специфической особенностью липосом как антигипоксантов и антиоксидантов является тот факт, что данные эффекты отмечают только в условиях выраженной тканевой гипоксии [28]. На основе фосфолипидных везикул-липосом разработан отечественный препарат липин, оказавшийся эффективным средством коррекции и профилактики респираторной, гемической, циркуляторной и вторичной тканевой гипоксии. Отмечается возможность фармакологической защиты тканей мышечного лоскута от ишемических и реперфузионных повреждений при осуществлении его свободной микрохирургической трансплантации с помощью предварительного введения в артериальное русло липина или комплекса ЛС (липин, унитиол, кислота аскорбиновая) [5].

В последние годы детально исследована эффективность применения антигипоксантов, иммобилизованных на шовном материале, в очаге раневого повреждения ишемизированных тканей. При введении сукцинатсодержащих антигипоксантов (мексидола, натрия сукцината) и этония после воспроизведения нефротомии в эксперименте на белых крысах и собаках существенно повышается в паравульнарных тканях активность биоэнергетических процессов (возрастает энергетический потенциал, скорость фосфорилирующего дыхания, дыхательный контроль), снижается продукция активных форм кислорода митохондриальной электронно-транспортной цепью в первые недели послеоперационного периода [15,16]. По способности повышать энергетический обмен антигипоксанты, иммобилизованные на шовном материале, распределяются следующим образом: мексидол > натрия сукцинат > этоний.

При проведении морфологических и морфометрических исследований выявлено, что введение сукцинатсодержащих

антигіпоксантов и этония в составе биофила ускоряет переход раневого воспаления на макрофагально-моноцитарную и фибробластическую стадии. Введение мексидола и этония, иммобилизованных на нитях, стимулирует на 7-е сут послеоперационного периода пролиферацию фибробластов [18]. Ограничение этого процесса четким временным интервалом (7-14 сут) предупреждает развитие избыточных пролиферативных изменений, ведущих к формированию грубого волокнистого рубца и стриктур полых органов.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности применения и создания различных лекарственных форм антигіпоксантов как средств коррекции процессов биологического окисления, аэробной энергосинтезирующей функции клетки и, соответственно, энергозависимых репаративных процессов в тканях.

### Литература

- Березнякова М.Е. Влияние тиаминасукцину на окисный метаболизм и функцию миокарда пацюків в умовах гіпоксії // Вісн. фармації - 2001. - №3. - С.141.
- Билалова Г.А., Аникина Т.А., Ситдиков Ф.Г., Гиниятуллин Р.А. Влияние экзогенного АТФ на сердечную деятельность крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т.129, №4. - С.377-380.
- Васильева В.В. Влияние гипоксамину на энергетичний обмін в міокарді шурів в умовах порушеного гліколізу // Вісн. фармації - 2001. - №3. - С.138.
- Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестн. РАМН. - 2000. - №9. - С.27-34.
- Галич С.П. Применение антиоксидантной защиты тканей при свободной микрохирургической пересадке сложно-составных лоскутов // Клінін хірургія - 1999. - №7. - С.46-48.
- Гацура В.В., Личугин В.В., Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д. Противоишемический кардиопротективный эффект мексидола // Кардиология. - 1996. - Т.36, №11. - С.59-62.
- Десяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе // Вопр. мед. химии. - 1999. - Т.45, №3. - С.246-249.
- Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. - М., 1995. - 271 с.
- Зарубина И.В., Миронова О.П., Криворучко Б.И., Смирнов А.В. Антиоксидантная активность антигіпоксантов, производных тиомочевины, тиадиазола и пиперазина в модельных системах in vitro // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. - 2001. - №1. - С.51-55.
- Иванов Ю.В., Яснецов В.В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита // Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - №1. - С.41-44.
- Клебанов Г.И., Любичий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмксиллина и проксиллина // Журн. мед. хим. - 2001. - Т.47, №3. - С.288-300.
- Кондрашова М.Н. Структурно-кинетическая организация цикла трикарбоновых кислот при активном функционировании митохондрий // Биофизика. - 1989. - Т.34, Вып.3. - С.450-458.
- Кондрашова М.Н. Взаимодействие процессов переаминирования и окисления карбоновых кислот при разных функциональных состояниях ткани // Биохимия. - 1991. - Т.56, Вып.3. - С.388-405.
- Корнеев А.А., Попова О.А., Замула С.В. и др. Антигіпоксические эффекты некоторых хинонов, связанные с восстановлением электронтранспортной функции дыхательной цепи изолированного сердца крысы // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1990. - Т.110, №7. - С.60-63.
- Костенко В.О. Стан митохондриального дыхания та окиснювального фосфорилування у нирках білих шурів за умов гемічної гіпоксії та при застосуванні різного шовного матеріалу // Фізіол. журн. - 1998. - Т.44, №1-2. - С.30-36.
- Костенко В.А. Влияние модифицированной сукцинатом хирургической нити из твердой оболочки мозга на энергетический метаболизм митохондрий почек белых крыс // Укр. биохим. журн. - 1998. - Т.70, №6. - С.83-87.
- Крылов В.Н., Лукьянова Л.Д., Корягин А.С., Ястребова Е.В. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и ПОЛ в миокарде крыс при ишемии // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т.130, №7. - С.35-38.
- Лігоненко О.В., Костенко В.О., Грін Л.В. Вплив нових шовних матеріалів, модифікованих антигіпоксантами, на динаміку морфологічних змін у паравальнарних тканинах оперованої нирки // Хірургія України - 2002. - №2. - С.98-99.
- Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигіпоксантов метаболического действия // Вестн. РАМН. - 1999. - №3. - С.18-25.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. - 2000. - №9. - С.3-12.
- Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биознергетические механизмы антигіпоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина мексидола // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1993. - Т.115, №3. - С.259-260.
- Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления - возможный механизм адаптации клетки к кислородному голоданию // Биофизика. - 2000. - Т.45, Вып.3. - С.509-513.
- Малышев А.Л., Лукьянова Л.Д., Крапивин С.В. Действие гипоксии нарастающей тяжести на динамику ЭЭГ коры головного мозга крыс с разной резистентностью к острому дефициту кислорода // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1996. - Т.122, №9. - С.262-267.
- Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение (информационные материалы) / Сост. Т.А.Воронина (НИИ фармакологии РАМН) при содействии ООО «Наука - Центр Фарма». - М., 1999. - 21 с.
- Мещишян И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис. ... Д-ра биол. наук. - К., 1991. - 38 с.
- Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями / Л.З.Казанцева, Э.А.Юрьева, Е.А.Николаева и др. - М., 1999. - С.16.
- Павленко В.С., Хлыстов В.В., Андреева Л.И. и др. Влияние препарата, выделенного из сердца, на биознергетику кардиомиоцитов в условиях гипоксии и ишемии // Пат. физиол. и эксперим. тер. - 1992. - №2. - С.20-24.
- Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д., Стефанов А.В. и др. Некоторые физиологические механизмы антигіпоксического действия липосом // Физиол. журн. СССР - 1990. - Т.76, №7. - С.897-902.
- Саакян И.Р., Кондрашова М.Н. Коррекция внутренней среды организма пищевой добавкой янтарной кислоты у животных и человека // Мат. наук. практ. конф. "Распространенные эндокринопатии: сахарный диабет, остеопороз, эндемический зоб". - Пушино, 1997. - С.135-138.
- Саратиков А.С., Булатников А.П., Венгероаский А.И. и др. Влияние аммония сукцината на фармакологические эффекты кислоты ацетилсалициловой // Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - №5. - С.56-58.
- Сафронова О.Н., Ананенко А.А., Новиков П.В., Юрьева З.А. Янтарная кислота как антиоксидант и мембраностабилизатор при интоксикации витамином D<sub>2</sub> // Тез. докл. V Российского национального конгресса "Человек и лекарство". - М., 1998. - С.616.
- Середенко М.М., Назаренко А.И., Кукоба Т.В. Влияние липосом на стан тканинного дихання у тварин при гострій гіпоксичній гіпоксії // Фізіол. журнал. - 1993. - Т.39, №4. - С.100-103.
- Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. - М.: Наука, 1989. - 564 с.
- Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигіпоксанты в неотложной медицине // Анестезиол. и реаниматол. - 1998. - №2. - С.50-55.
- Сокирко Т.А. Влияние туберкулоостатических препаратов и сукцината натрия на функциональное состояние митохондрий печени при туберкулезе // Вопр. мед. химии. - 1987. - Т.33, №4. - С.83-86.
- Столярова Л.Г., Ахундов Р.Н., Рахманкулова И.Х. и др. Синтез психофармакологическая и антигіпоксическая активность бетазамещенных пиридинкарбоновых кислот // Хим.-фарм. журн. - 1986. - Т.20, №1. - С.45-47.
- Торкунов П.А., Сапронов Н.С. Действие нового производного таурина при различных вариантах гипоксических состояний // Экспер. и клин. фармакол. - 2000. - №1. - С.37-40.
- Штурм Р., Иваницкий Ю.Ю. Радиорезистентность мышей при включении в рацион янтарной кислоты и ее солей // Радиобиология. - 1992. - Т.32, №1. - С.117-120.
- Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. М.Н.Кондрашовой, Ю.Г.Каминского, Е.И.Маевского. - Пушино: ИТЭБФ РАН, 1997. - 300 с.
- Ali M.H., Schildt S.A., Chandel N.S. et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction // Am. J. Physiol. - 1999. - V.277. - №5, Pt 1. - P.L1057-L1065.
- Chan A.C., Chow C.K., Chiu D. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1999. - V. 222, №3. - P. 274-282.
- Earl J.R., Grootveld M.C., Blake D.R., Morris C.J. Effect of mu, delta and kappa opioid receptor agonists on a reactive oxygen species mediated model of skin inflammation // Skin Pharmacol. - 1996. - V.9, №4. - P.250-258.
- Mayer H., Konig H. Objektivierte Kataraktentwicklung unter Therapie mit Cytochrom C, Natriumsuccinat, Adenosin, Nicotinsäureamid und Sorbit // Fortschr. Ophthalmol. - 1987. - Bd.84, №3. - S.261-264.
- Meiillo G., Musso T., Sica A. et al. A hypoxia responsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter // J. Exp. Med. - 1995. - V.182, №6. - P.1683-1693.

45. Saikumar P., Dong Z., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury // *Oncogene*. - 1998. - V.17, №25. - P.3341-3349.
46. Son M.W., Ko J.I., Doh H.M. et al. Protective effect of taurine on TNBS-induced inflammatory bowel disease in rats // *Arch. Pharm. Res* - 1998. - V. 21, №5 - P. 531-536
47. Tretter L., Szabados G., Ando A., Horvath I. Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation // *J. Bioenerg. Biomembr.* - 1987. - V.19, №1. - P. 31-44.

#### **Реферат**

#### **АНТИГІПОКСАНТИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ – ПЕРСПЕКТИВНІ ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ ОКИСНЮВАЛЬНИХ І РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ТКАНИНАХ**

Костенко В.О., Глебова Л.Ю., Мельник Н.М., Філатова В.Л., Міщенко А.В.

Ключові слова: антигіпоксанти метаболічної дії, тканинна (біоенергетична) гіпоксія, окиснювальний метаболізм, репаративна регенерація.

У статті проаналізовано сучасні підходи до створення та застосування антигіпоксанти метаболічної дії, механізми їхньої дії на окиснювальні та репаративні процеси в ушкоджених тканинах. Підкреслюється висока ефективність застосування антигіпоксанти, іммобілізованих на шовному матеріалі. Зроблено висновок про перспективність застосування різних лікарських форм антигіпоксанти як засобів корекції процесів біологічного окиснення, аеробної енергосинтезуючої функції клітки і, відповідно, енергозалежних репаративних процесів у тканинах.

#### **Summary**

#### **ANTIHYPOXANTS WITH METABOLIC EFFECT - PERSPECTIVE AGENTS OF CORRECTION OF OXIDATIVE AND REPARATIVE PROCESSES IN TISSUES**

Kostenko V.A., Glebova L.Yu., Melnik N.N., Filatova V.L., Mishchenko A.V.

Key words: antihypoxants with metabolic effect, tissue (bioenergy) hypoxia, oxidative metabolism, reparative regeneration.

The paper is devoted to the analysis the modern approaches to creation and application of antihypoxants with metabolic effect, mechanisms of their action on oxidative and reparative processes in the damaged tissues. The high effectiveness of application of antihypoxants, immobilised on the suture material is emphasized. The analysis allows to draw the conclusion about the perspectives of application of the various medicinal forms of antihypoxants as agents of correction of processes of biological oxidation, aerobic energy-synthesized functions of cells and, accordingly, energy-related reparative processes in tissues.