

## МЕХАНИЗМЫ БИОХИМИЧЕСКОГО И МОЛЕКУЛЯРНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИГИПОКСАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10925539>

**Йигиталиева М.**

**Хайитов М.С.**

**Алимов С.М.**

**Хусанбоев Э.**

*Ташкентская медицинская академия*

### **Аннотация**

*В последние десятилетия врачи всё чаще назначают антигипоксанты в составе комбинированной терапии при различных заболеваниях, сопровождающихся гипоксией и ишемией. Знание актуальной фармакологии этих лекарственных средств полезно как медицинскому работнику в рамках клинической практики, так и первостольнику – в рамках полноценного фармацевтического консультирования. Рассматриваются вопросы клинической эффективности и применения в медицинской практике лекарственных препаратов с антигипоксической активностью. В обзоре изложены современные представления о фармакодинамике основных групп антигипоксантов.*

### **Ключевые слова**

*антигипоксант, гипоксия, мелдоний, фосфокреатин, ишемия, кислород*

Прежде чем говорить о механизме действия антигипоксантов, давайте вспомним патогенез состояния, при котором они применяются – гипоксии. Это патологический процесс, который сопровождает и определяет развитие самых разных заболеваний и состояний, в том числе стенокардии, инфаркта миокарда, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также умственных и физических перегрузок. В целом гипоксия – это несоответствие энергопотребности клетки выработке энергии. Причины нарушения продукции энергии могут быть различными. Это расстройства дыхания и кровообращения в лёгких, нарушение кислородотранспортной функции крови, системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции. Непосредственной причиной гипоксии становится снижение поступления кислорода в органоиды клетки, которые играют важную роль в процессе производства энергии – митохондрии. В результате

угнетается митохондриальное окисление, что приводит к торможению сопряжённого с ним фосфорилирования и, как следствие, к прогрессирующему дефициту универсального источника энергии, АТФ [1]. При гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот (ЖК), вследствие чего в митохондриях происходит накопление недоокисленных активированных форм ЖК – ацилкарнитина и ацил-КоА, которые способны запускать повреждение клеточной мембраны. [2] Антигипоксанты все чаще назначают в составе комбинированной фармакотерапии при различных заболеваниях, сопровождаемых состояниями гипоксии и ишемии. Если очертить круг основных показаний к применению антигипоксантов, то можно выделить такие значимые направления их использования, как нейропротекция, кардиопротекция, ангиопротекция, гепатопротекция, гастропротекция.

По механизму действия и месту приложения действия в системе внутриклеточного метаболизма антигипоксанты могут быть разделены на вещества прямого энергизирующего действия и непрямого энергизирующего действия.

Антигипоксанты прямого энергизирующего действия – корректоры нарушений энергетического обмена (иначе корректоры дисфункции дыхательной цепи митохондрий), оказывают прямое влияние на работу митохондриальных ферментных комплексов. [1]

Для улучшения энергетического статуса клетки и используются антигипоксанты, которые представлены на современном фармацевтическом рынке препаратами пяти групп[2]:

<b>1-группа</b>	ингибиторы окисления жирных кислот
<b>2- группа</b>	сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства
<b>3- группа</b>	естественные компоненты дыхательной цепи
<b>4- группа</b>	искусственные редокс-системы
<b>5- группа</b>	макроэргические соединения

Приоритет в создании специфических фармакологических средств для защиты от гипоксии принадлежит отечественным ученым. Впервые это направление стало разрабатываться в 60-е годы XX века на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Ленинграде под руководством профессора В.М. Виноградова. В те же годы был введен в употребление термин «антигипоксанты». Первыми соединениями, которые стали называть антигипоксантами, были аминотиоловые производные, такие

как гутимин [3] Взгляд на то, какие именно лекарственные средства можно отнести к собственно антигипоксантам, с течением времени претерпел ряд изменений. Поскольку главными показателями гипоксии являются нарушения энергетического обмена, то и защита организма от гипоксии должна заключаться, прежде всего, в восстановлении энергетического баланса клетки. Поэтому в настоящее время антигипоксантами принято называть вещества метаболического типа действия, способные корригировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. [4, 5, 6, 7 ]

Антигипоксантами непрямого энергизирующего действия (корректоры нарушений метаболических путей). Антигипоксантами этой группы не оказывают прямого влияния на работу митохондриальных ферментных комплексов, но влияют на различные метаболические процессы внутри клетки, которые опосредованно связаны с энергетическим обменом. Тем не менее подобное воздействие в гипоксических условиях (активация или подавление энергетических процессов) может оказывать положительное влияние на энергетику клетки, что и обуславливает антигипоксический эффект данной группы соединений. Антигипоксантами непрямого энергизирующего действия в свою очередь подразделяются на несколько групп: корректоры нарушений транспорта и окисления жирных кислот (триметазидин, милдронат, ранолазин, L- карнитин); корректоры нарушенной эффективности гликолиза (амтизол, гутимин, метапрот); корректоры нарушений обмена пирувата (тиамин, кокарбоксилаза, биотин, димесфосфон); корректоры дефектов цикла трикарбоновых кислот (актовегин, солкосерил, липоевая кислота). Первую группу, которую также называют ингибиторами окисления жирных кислот, широко используют в настоящее время в комплексной терапии ИБС. Как известно, необходимым условием нормального функционирования кардиомиоцитов является поддержание должного уровня синтеза АТФ. В условиях нормоксии кардиомиоциты "получают" АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса, и основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). При адекватном кровоснабжении миокарда 60-90% ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальные 10-40% - за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК). Примерно половина ПВК внутри клетки образуется за счет гликолиза, а вторая половина - из лактата, поступающего в клетку из крови. Если в клетке достаточно

кислорода, то окисление жирных кислот внутри митохондрий является самым продуктивным путем окисления, дающим организму максимальное количество энергии (молекул АТФ). Но в условиях гипоксии количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот, происходит накопление недоокисленных форм жирных кислот (ацилкарнитин, ацил-КоА), которые способны блокировать адениннуклеотидтранслоказу, что сопровождается подавлением транспорта произведенного в митохондриях АТФ в цитозоль и повреждением мембраны клеток. Образование АТФ через окисление глюкозы требует меньше кислорода, чем образование АТФ из СЖК, поэтому в условиях гипоксии применение ингибиторов окисления жирных кислот является патогенетически оправданным. В зависимости от того, на каком этапе и каким именно образом эти препараты снижают окисление жирных кислот в пользу окисления глюкозы, их подразделяют на: прямые ингибиторы карнитин пальмитоилтрансферазы-I, которые блокируют образование комплекса карнитин - СЖК и его трансмембранный транспорт в митохондрии (например, пергекселин, это моксир, однако в России они не зарегистрированы); парциальные ингибиторы окисления СЖК (триметазидин, милдронат, ранолазин); непрямые ингибиторы окисления жирных кислот (карнитин). Триметазидин (предуктал) блокирует последний фермент цикла окисления СЖК - 3-кетоацил КоА-тиолазу, что ведет к частичному угнетению окисления жирных кислот и компенсаторной активации окисления глюкозы [8]

В последующие годы соединения иной химической структуры (креатинфосфат, цитохром С, убихинон, триметазидин и др.) существенно расширили ряд антигипоксантов, и на сегодняшний день это уже достаточно внушительный самостоятельный класс фармакологических веществ. В настоящее время обсуждение вопросов фармакологии антигипоксантов перестало носить сугубо экспериментально-теоретический характер. Накопленная база экспериментальных данных, успешные клинические исследования позволили многим соединениям найти своё клиническое применение . [9, 10, 11, 12, 13] В результате усиливается синтез АТФ при снижении потребности миокарда в кислороде. Известно так-же, что триметазидин стимулирует процесс обновления фосфолипидов в клетках, обеспечивая защиту мембран от ишемического повреждения. СЖК, которые не утилизируются в цепи  $\beta$ -окисления, активно участвуют в синтезе фосфолипидов, обеспечивающих восстановление поврежденных мембранных

структур. Немало-важно и то, что триметазидин уменьшает степень выраженности внутриклеточных электролитных нарушений, возникающих при ишемии и реперфузии миокарда, в частности изменений концентрации ионов натрия и водорода, предотвращая развитие клеточного ацидоза, устраняет перегрузку ишемизированной клетки ионами кальция. Это также ведет к существенной экономии АТФ, так как все мембранные ионообменные системы, поддерживающие физиологический трансмембранный градиент  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$ , являются энергозависимыми ферментами, потребляющими значительное количество АТФ. Кроме того, триметазидин опосредованно повышает активность антиоксидантных ферментов, препятствуя окислительному стрессу, тормозит накопление и активацию нейтрофилов в зоне ишемии и индуцирует их апоптоз. Все это обуславливает повышенную устойчивость кардиомиоцитов к повреждающему действию ишемии и реперфузии. Клиническая эффективность и безопасность триметазида убедительно доказана многочисленными рандомизированными исследованиями, в которых продемонстрирована высокая антиангинальная активность препарата. Кардиопротекторные свойства триметазида подтверждены при стабильной стенокардии, проведении чрескожной ангиопластики и аорто-коронарного шунтирования [14] Ранолазин – ещё один стимулятор метаболизма глюкозы в миокарде, частичный ингибитор окисления жирных кислот. Проявил высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии и в комбинации с бета адреноблокатором. Показано, что препарат блокирует натриевые каналы предсердий, которые активируются в условиях ишемии и приводят к перегрузке миокарда ионами кальция [10] Однако в нашей стране препарат не зарегистрирован. Милдронат (МНН триметилгидразиния пропионат). Уменьшает количество карнитина в клетке за счет блокады фермента гамма-бутиробетаин гидроксилазы. Синтез карнитина (аминокислоты, которая транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в мито- хондрии, в которых происходит их  $\beta$ -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией) останавливается на стадии его предшественника - гамма-бутиробетаина. Вследствие этого нарушается карнитин опосредованный транспорт жирных кислот через мембраны митохондрий. Снижение концентрации в клетке карнитина - переносчика жирных кислот ведет к переключению обмена веществ на извлечение энергии из углеводов, благодаря чему осуществляется кислородосберегающий эффект милдроната. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, что не

сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ ацилкарнитина и ацил-КоА, которые повреждают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ из митохондрий к органеллам клетки. Ещё одним положительным эффектом милдроната является его свойство вызывать индукцию эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего увеличивается синтез оксида азота (NO). Молекула NO по гуанилатциклазному механизму снижает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшению эндотелиальной функции и микроциркуляции. Кроме того, согласно разработкам российских ученых [15] оксид азота является также медиатором NO-эргической стресс лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса адаптации. NO регулирует процесс срочной и долговременной адаптации при адекватной стресс реакции. При чрезмерной стресс-реакции оксид азота не выполняет свою регуляторную роль. Милдронат, являясь индуктором биосинтеза NO, оказывает непосредственное влияние на процесс регуляции адаптации, таким образом, проявляя свое адаптогенное действие. Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов. Как и триметазидин, при стабильной стенокардии он уменьшает частоту приступов, повышает толерантность больных к физической нагрузке и снижает среднее суточное потребление нитроглицерина. Кроме того, его применяют в комплексном лечении артериальной гипертензии совместно с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов и бета-адреноблокаторами. В неврологии милдронат используют при нарушениях мозгового кровообращения у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития [16] Карнитин является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение коротко-цепочечных жирных кислот происходит без его участия. Карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацетил-КоА. Таким образом, антигипоксическое действие карнитина связано с блокадой транспорта жирных кислот в митохондрии, является дозозависимым и проявляется лишь при назначении высоких доз препарата, в

то время как низкие дозы обладают лишь специфическим витаминным действием. Длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка. Положительный эффект от применения препарата получен также при тяжелых черепно-мозговых травмах, гипоксии плода, отравлении угарным газом [17] В условиях гипоксии выраженное защитное действие оказывают производные гуанил-мочевины (гутимин, амтизол, тримин и др.), относящиеся к корректорам гликолиза. Препараты гутиминового ряда не только активируют гликолиз, но и снижают уровень лактата в клетке, облегчая вхождение пирувата в цикл Кребса. Отчасти это объясняется уменьшением конкуренции за вхождение в данный цикл пирувата с остатками свободных жирных кислот, поскольку эти препараты блокируют липолиз, и, следовательно, высвобождение СЖК. Гутимин оптимизирует основной обмен, уменьшает потребность организма в кислороде в результате тотального снижения дыхательного контроля во всех клетках. Препарат перераспределяет потоки кислорода и энергетические ресурсы в жизненно важные органы, такие как мозг, сердце, печень и почки. Гутимин стабилизирует клеточные мембраны и мембраны органелл клеток, в частности мембраны митохондрий, предотвращает разобщение окисления с фосфорилированием при гипоксии. Амтизол демонстрирует высокую эффективность при развитии большинства форм кислородной недостаточности, преимущественно, за счёт оптимизации энергетического обмена в клетке. Он уменьшает потребность организма в кислороде за счет ослабления дыхательного контроля в тканях, торможения нефосфорилирующих видов окисления, повышения степени сопряжения окисления с фосфорилированием в митохондриальной окислительной цепи. При изучении действия амтизола на субклеточном уровне установлено, что данный препарат существенно повышает энергетический потенциал в цитозоле и ядрах клеток и усиливает транспорт АТФ из энергопродуцирующего компартмента митохондрий в энергопотребляющие компартменты. Это позволяет обеспечить экономию значительной доли кислорода с перераспределением его в пользу жизненно важных органов [3] У амтизола обнаружен положительный инотропный эффект. Препарат препятствует гиперкоагуляции на фоне дефицита кислорода. Показано, что амтизол обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывая тормозящее влияние на активацию процессов ПОЛ при остро развивающейся гипоксии [7] В клинической практике применяется другое

аминотиоловое соединение - производное бензимидазола 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот, бемитил). В основе механизма действия метапрота лежит активация синтеза РНК, белков (ферментов глюконеогенеза), которые обеспечивают утилизацию лактата и ресинтез глюкозы (из пирувата, лактата, глицерина и аминокислот) - источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению работоспособности. Антигипоксическая активность метапрота связана с усилением синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает высокий уровень синтеза АТФ даже при дефиците кислорода. Метапрот поддерживает работу НАД- и ФАД-зависимого участка дыхательной цепи, уменьшает разобщение окисления с фосфорилированием. Показана способность препарата снижать количество потребленного кислорода животными при ЧМТ [18] Метапрот усиливает синтез антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) и обладает выраженной непрямой антиоксидантной активностью. На практике метапрот используется для повышения и восстановления работоспособности при воздействии на организм экстремальных условий (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание). Для достижения максимального действия препарата оптимально его опережающее применение по отношению к эпизоду гипоксии. Метапрот востребован в качестве нейропротектора в составе комплексной терапии при ЧМТ, менингите, энцефалите, нарушениях мозгового кровообращения, когнитивных расстройствах. Выявлена терапевтическая эффективность препарата в лечении посттравматической церебрастении, острых нарушений мозгового кровообращения. Проведены исследования, в ходе которых сделан вывод о целесообразности включения метапрота в комплекс лечебных мероприятий беременным при хронической гипоксии плода, обусловлен. [19]. К препаратам, регулирующим обмен пирувата, относятся препараты витамина В1. Тиамин является составной частью коферментов пируватдегидрогеназного комплекса. Готовой формой кофермента, образующегося из тиамина в процессе его превращения в организме, является кокарбоксилаза. Кокарбоксилаза играет важную роль в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой и др.), а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы. Недавно на фармацевтическом рынке появился отечественный препарат для детей корилип в форме ректальных суппозиторий, содержащих кокарбоксилазу, рибофлавин и липоевую

кислоту. Препарат предназначен для комплексного лечения недоношенных новорожденных детей, а также в пред- и послеоперационном периоде у детей первых лет жизни. Применяется в комплексной терапии нарушений питания (гипотрофии), бактериальных и вирусных инфекций. Большое внимание уделяется поиску антигипоксантов - корректоров дефектов цикла трикарбоновых кислот. В клинической практике применяются такие препараты, как актовегин и солкосерил, являющиеся депротеинизированными гемолизатами крови молочных телят. Актовегин существенно повышает энергетический резерв клеток и их устойчивость к гипоксии за счет улучшения транспорта глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Под действием препарата активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С - оксидаза). Вторичным эффектом является улучшение кровоснабжения. При нарушениях микроциркуляции в условиях тканевой гипоксии препарат способствует становлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Антиоксидантное действие актовегина обусловлено наличием в этом препарате высокой супероксиддисмутазной активности. Актовегин широко используется в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте, ЧМТ. Он эффективен при периферической диабетической полинейропатии. Его применение показано при гипоксии и ишемии различных органов и тканей и их последствиях, например, для профилактики синдрома реперфузии при ишемии миокарда, больным, переносящим остановку кровообращения и асфиксию, при фетоплацентарной недостаточности. Солкосерил, как и актовегин, активизирует транспорт кислорода в клетку, стимулирует синтез АТФ, усиливает пролиферацию клеток, особенно в условиях гипоксии, ускоряя тем самым процессы ранозаживления. Солкосерил стимулирует ангиогенез, способствует ревазуляризации ишемизированных тканей, а также созданию условий, благоприятных для синтеза коллагена и роста свежей грануляционной ткани. Липоевая кислота (тиоктовая кислота, витамин N) - витаминоподобное вещество, участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и других  $\alpha$ -кетокислот, усиливает гликолиз. Липоевая кислота в своем действии сочетает свойства корректора обмена пирувата и корректора дефектов цикла трикарбоновых кислот. Она восстанавливает запасы глутатиона, предотвращает повреждение митохондрий и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли. Липоевая кислота нашла широкое применение в лечении

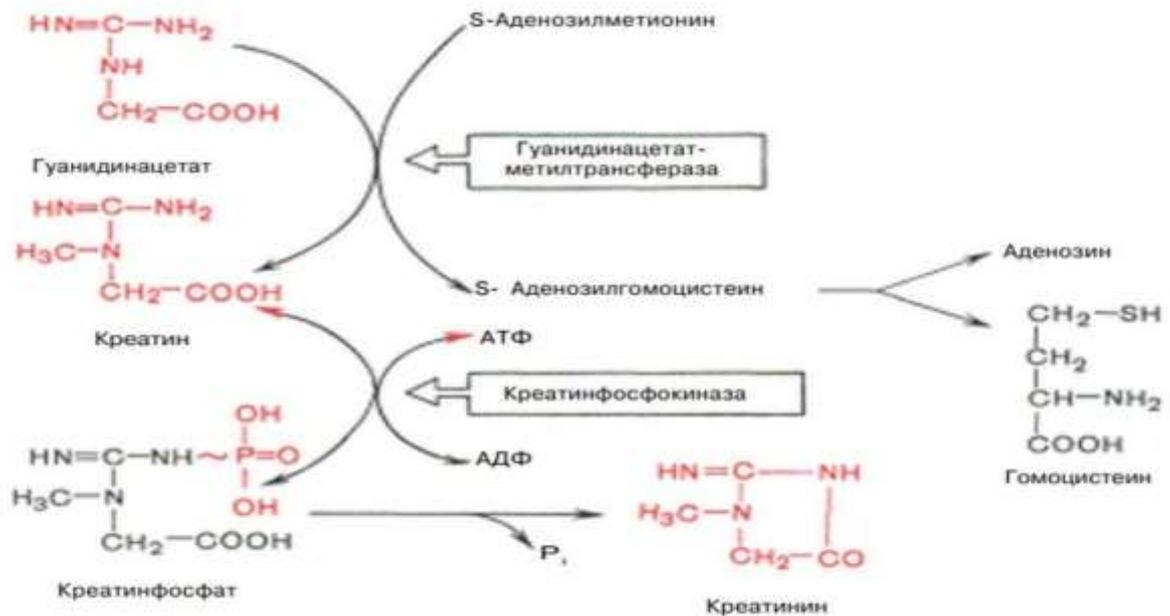
диабетической полинейропатии, а также в качестве гепатопротектора при гепатитах различной этиологии, циррозе печени. [20]

### **Ингибиторы окисления жирных кислот**

Сегодня используются парциальные и непрямые ингибиторы окисления жирных кислот. К первым относятся широко известные триметазидин и мельдоний, а ко вторым – карнитин. [2] Доказано, что триметазидин поддерживает сократимость миокарда, предотвращая внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина [1, 2] Мельдоний – парциальный ингибитор  $\beta$ -окисления жирных кислот, который обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина (**Рис-1**), вследствие чего нарушается транспорт длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных ЖК. Препарат практически не оказывает токсического действия на дыхание митохондрий, поскольку не может полностью блокировать окисление всех ЖК. В условиях гипоксии мельдоний обеспечивает нивелирование наиболее кислородозатратного способа образования АТФ, а также экономное потребление кислорода. Показано кардиопротективное, антигипоксическое, ангиопротективное и антиангинальное действие препарата [21]

#### **Рис.1 Механизм биохимического действия мельдония.**

Карнитин, или витамин ВТ – эндогенное соединение, играющее важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий. Его антигипоксический эффект связан с блокадой транспорта ЖК в митохондрии и проявляется при назначении высоких доз препарата [22] (**Рис.2**) Триметазидин и мельдоний применяют при стабильной стенокардии, ишемической болезни сердца, ишемической кардиомиопатии, головокружении [1] Мельдоний также назначают при умственных и физических нагрузках, в том числе у спортсменов. Положительный эффект на фоне применения мельдония получен у пациентов с СДВГ, наличием адаптационных нарушений [2] Карнитин применяется только в высоких дозировках в остром и восстановительном периоде ишемического инсульта, преходящем нарушении мозгового кровообращения, поражениях головного мозга. Препарат также может быть полезен для лечения гастроэнтерологических заболеваний, в частности, печёночной энцефалопатии на фоне цирроза печени [22]



**Рис.2 Механизм биохимического действия карнитина**

Сукцинатсодержащие препараты при гипоксии поддерживают активность сукцинатоксидазного звена. Антигипоксический эффект сукцината связан как с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, так и с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий – цитохромоксидазы [23]. К сукцинатсодержащим препаратам относятся реамберин, ремаксол, цитофлавин, этилметилгидроксипиридина сукцинат. Все они, кроме последнего, представляют собой комбинации, содержащие янтарную кислоту и другие компоненты [1]. Янтарная кислота выполняет каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, обеспечивая снижение содержания в крови других интермедиаторов цикла – лактата, пирувата, цитрата, которые накапливаются в клетках на ранних стадиях гипоксии [23]. Экзогенная янтарная кислота обеспечивает комплекс эффектов, в том числе энергизирующий, антиоксидантный. Кроме того, янтарная кислота активирует симпатoadреналовую и ренин-ангиотензиновую системы [1]. Свойства янтарной кислоты дополняются другими компонентами, которые входят в состав сукцинатсодержащих препаратов. Препараты этого класса имеют разные показания. Так, реамберин используют в качестве антигипоксанта, а также как дезинтоксикационное и антиоксидантное средство при перитоните, тяжёлой сочетанной травме, острых нарушениях мозгового кровообращения, при инфекционных заболеваниях, в том числе при гриппе, ОРВИ, пневмонии, острых кишечных инфекциях [1, 24].

Цитофлавин нашёл основное применение при гипоксических и ишемических повреждениях центральной нервной системы – инсульте, энцефалопатии. Показанием к его назначению также служит астенический синдром. Ремаксол, сочетающий свойства полиионного раствора, антигипоксанта и гепатотропного средства, используется в качестве гепатопротектора при токсических, алкогольных, лекарственных, вирусных гепатитах. Показания к назначению мексидола включают острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторные энцефалопатии, острый инфаркт миокарда, а также тревожные и когнитивные расстройства [1, 24]

### **Сукцинатобразующие средства**

К этой подгруппе относятся фумараты: полиоксифумарин и конфумин. Фумарат – один из компонентов цикла Кребса, который хорошо проникает через мембраны и легко утилизируется в митохондриях. При жёсткой гипоксии фумарат превращается в сукцинат, который накапливается в клетке. В процессе этих реакций происходит синтез АТФ в количестве, достаточном для поддержания функции клеток при гипоксии. С уменьшением гипоксии накопившийся сукцинат активно окисляется. Парентеральное введение фумаратсодержащих растворов, наряду с восстановлением биоэнергетики клетки, сопровождается «мягким» ощелачивающим действием препаратов на кислотно-основное состояние крови при ацидозе, который всегда сопровождает тяжёлую гипоксию. Полиоксифумарин используется в качестве перфузионного раствора для первичного заполнения контура аппарата искусственного кровообращения при операциях на сердце. Конфумин применяется при различных гипоксических состояниях, в том числе при шоке и тяжёлых интоксикациях, включая случаи, когда противопоказано введение больших объёмов жидкости и другие парентеральные антигипоксанты не могут быть использованы [25]

### **Естественные компоненты дыхательной цепи**

При гипоксии вследствие структурных нарушений митохондрии теряют часть компонентов, в том числе переносчиков электронов. Являющиеся естественными компонентами дыхательной цепи препараты выполняют заместительную функцию, восполняя потери. Практическое применение сегодня нашли цитохром С и убихинон [1, 24] Цитохром С при введении извне проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации окислительного фосфорилирования. Кроме того, он стимулирует окислительно-восстановительные процессы в тканях благодаря обратимому переходу ионов железа, которые содержатся в его

структуре, из окисленного состояния в восстановленное. В результате ускоряются эндогенные окислительные реакции, улучшаются обменные процессы и утилизация кислорода [24,26] Убихинон, известный как кофермент Q10, – переносчик электронов и протонов от внутренней стороны мембраны митохондрий к наружной. Выполняет роль антиоксиданта. Немаловажно, что препарат способен самостоятельно восстанавливать свою антиоксидантную активность, поскольку из окисленной формы переходит в восстановленную. Благодаря антиоксидантным и коферментным свойствам убихинон играет важную роль в повышении сократительной способности миокарда, улучшении кровотока в нём, повышении устойчивости к физической нагрузке, в том числе у кардиологических пациентов, а также в замедлении процессов старения Цитохром С может быть полезным в составе комбинированной терапии критических состояний, в том числе при различных повреждениях миокарда, нарушениях мозгового и периферического кровообращения, отравлениях. Убихинон применяют в составе биодобавок при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваниях [26]

### **Искусственные редокс-системы**

Препараты этой группы шунтируют звенья дыхательной цепи, которые в условиях гипоксии перегружены электронами, за счёт чего восстанавливают её функцию и нормализуют фосфорилирование. В медицинской практике используется олифен. Он препятствует свободнорадикальному окислению и образованию перекисей липидов, а также стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления. [1, 24,] Олифен применяется при сниженной работоспособности при работе в экстремальных ситуациях, синдроме хронической усталости, тяжёлых травматических поражениях. Непосредственного антиангинального и антиаритмического эффекта препарат не продемонстрировал, поэтому при сердечно-сосудистых патологиях он не применяется. [24]

### **Макроэргические соединения**

На основании макроэргических соединений, в частности, креатинфосфата, создан препарат фосфокреатин. Он улучшает метаболизм миокарда, внутриклеточный транспорт энергии, тормозит разрушение ишемизированных кардиомиоцитов. Препарат стимулирует микроциркуляцию, уменьшает размеры зоны ишемии и препятствует её расширению. Фосфокреатин применяется в остром периоде инфаркта

миокарда, при хронической сердечной недостаточности, остром нарушении мозгового кровообращения, а также для предупреждения развития синдрома физического перенапряжения и улучшения адаптации к экстремальным физическим нагрузкам, в том числе у спортсменов

Долгое время основной причиной развития гипоксии считали нарушение доставки в клетку кислорода и на практике преимущественно использовали вещества, увеличивающие доставку кислорода, такие как вазодилататоры, антиагреганты, антикоагулянты, плазмозаменители. По мере накопления информации о том, что главными показателями гипоксии являются нарушения энергетического обмена, стало понятно, что антигипоксическая защита организма должна заключаться в восстановлении энергетического баланса клетки. Поэтому в настоящее время антигипоксантами принято называть вещества метаболического типа действия, способные корригировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. К антигипоксантам относятся вещества различного химического строения с общеклеточным (немедиаторным, тканенеспецифичным) действием.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, состояние гипоксии сопровождает и определяет развитие многих заболеваний, поскольку почти все они прямо или косвенно связаны с нарушением кислородного бюджета организма. Современный уровень знаний этих процессов позволяет выделять мишени, на которые можно воздействовать с помощью антигипоксантов. Неслучайно в клинической практике всё чаще используются препараты этой группы в составе комплексной фармакотерапии. Однако антигипоксанты относятся к препаратам с метаболическим типом действия, их эффект в большинстве клинических ситуаций развивается отсроченно. С их помощью невозможно полностью восстановить нарушенные метаболические процессы. Некоторые из препаратов (АТФ, цитохром С и др.) недостаточно эффективны в силу особенностей их фармакокинетики. Поэтому поиск эффективных антигипоксантов по-прежнему остается актуальной задачей фармакологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оковитый С. В. и др. Антигипоксанты в современной клинической практике // Клиническая медицина, 2012. Т. 90. № 9. С. 63-68.

2. Кремнева Л. В., Абатурова О. В., Шалаев С. В. Триметазидин: механизм действия и результаты контролируемых исследований у больных ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005. Т. 4. № 2. С. 99-107.
3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб, ООО «Издательство Н-Л», 2004. – 368 с
4. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции // Современные проблемы науки и образования. – 2008. № 6 (часть 2). – С. 13 (3).
5. Колчинская А.З., Абазова З.Х., Кумыков В.К., Хацуков Б.Х. Основные вехи развития науки о гипоксии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 2. – С. 52-54.
6. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты: Ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. – М.; Воронеж: Изд-во «Истоки», 2004. – 590 с.
7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / ред. А.Б. Белевитин. СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 912 с
8. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – №2. – С. 40-47.
9. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) // СПб.: "ФАРМиндекс-Практик". – 2005. – № 7. – С. 48-63
10. Шпектор В.А. Гипоксия глазами клинициста // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №4. – С. 82-87.
11. Шпектор В.А. Гипоксия глазами клинициста // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №1. – С. 12-15.
12. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи соврем. естествознания. – 2006. – №5. – С.18-25.
13. Шилов А.М., Осия А.О. Антигипоксанты и антиоксиданты с метаболическим действием (триметазидин) при ишемической миокардиопатии // Русский мед. журнал. – 2010. – №10. – С. 663-667.

14. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Русский мед. журнал. – 2004. – Т.12, №2. – С. 112-114.
15. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Мальшев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. – 2007. – №2. – С. 25-34.
16. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1 (87). – С. 49-55.
17. Балыкова Л.А. Результаты и перспективы использования средств энерготропной терапии в педиатрии на примере L-карнитина // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т.4, №2. – С. 49-55.
18. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Смоленск–СПб.: Элби-СПб, 2008. – 176 с.
19. Шабанов П.Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // Consilium-medicum. – 2010. – №2. – С. 140-144. ной гестозом.
20. Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации // Дис... докт. хим. наук в форме научного доклада. – М., 2000. – 48 с.
21. Недогода С. В. Мельдоний как наднозологический препарат // Consilium Medicum, 2020. Т. 22. – № 5. С. 57-61.
22. Верткин А. Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // Неврология и ревматология, 2012. Т. 1. С. 83-86.
23. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология, 2014. Т. 18. № 2. С. 33-41.
24. По данным ГРЛС на 13.06.2023.
25. Слепнева Л. В. и др. Фумаратсодержащие инфузионные растворы (мафусол, полиоксифумарин, конфумин) в терапии критических состояний // Тольяттинский медицинский консилиум, 2013. № 3-4. С. 73-78.

26. Ващенко В. И., Хансон К. П., Шабанов П. Д. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2005. Т. 4. № 1. С. 27-37.