

УДК 61

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИОКСИДАНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю.***ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: prokofiev@expmed.ru*

Спецификой антиоксидантов является их теснейшая связь со свободнорадикальным окислением липидов вообще и свободнорадикальной патологией в частности. Это свойство объединяет антиоксиданты различного строения, каждому из которых присущи свои особенности действия. В обзоре представлены сравнительные данные эффективности различных групп антиоксидантов у пациентов при различных заболеваниях, сопровождающихся оксидативным стрессом и особенности влияния на конкретные звенья процесса свободно-радикального окисления.

Ключевые слова: антиоксиданты, окислительный стресс, свободнорадикальные патологии, антигипоксанты**CLINICO-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF APPLICATION
OF ANTIOXIDANT DRUGS****Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokofiev A.B., Arkhipov V.V., Demchenkova E.Y.***Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of the Ministry of Health
or the Russian Federation, Moscow, e-mail: prokofiev@expmed.ru*

The specificity of anti-oxidants is their close connection with the free-radical oxidation of lipids in General and free radical pathology in particular. This property combines the antioxidants of different structures, each of which has its own characteristics of operation. The review presents comparative data on the effectiveness of various groups of antioxidants in patients with various diseases involving oxidative stress and the influence on specific components of the process of free radical oxidation.

Keywords: antioxidants, oxidative stress, free radical pathology, antihypoxants

В настоящее время антиоксидантам и связанной с гипоксическими состояниями патологиям продолжают уделять много внимания. Сейчас все еще сложно сказать, что первично, патология или окислительный стресс, однако это два неразрывно связанных понятия. Процессы окисления постоянно происходят в клетке и выполняют различные жизненно-важные функции в существовании организма: участвуют в регуляции клеточных процессов, тонуса сосудов, фагоцитозе, активируют иммунные реакции лейкоцитов, участвуют в хемотаксисе, активности внутриклеточных ферментов (системе оксидазных ферментов, цитохрома P450 и др.) и др. [1].

Регуляция этих реакций осуществляется антиоксидантной системой защиты организма, которая включает ферментные (супероксиддисмутаза, каталаза, система глутатиона) и неферментные (церулоплазмин, мочевая кислота, аскорбиновая кислота, витамин Е, убихинон и др.) составляющие.

Окислительным стрессом называют дисбаланс внутренней системы антиоксидантной защиты организма, когда количество эндогенных и экзогенных оксидантов сильно превалирует над антиоксидантами, и последние не справляются с нагрузкой.

Окислительный стресс важный патогенетический фактор многих заболеваний, особенно бронхолегочных и сердечно-сосудистых [2, 3].

Доказано участие свободных радикалов в патогенезе очень многих заболеваний (шок различного генеза; атеросклероз; нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения; сахарный диабет и диабетическая ангиопатия; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы; поражения глаз; легочные заболевания; онкологическая патология; болезнь Альцгеймера и Паркинсона, термические поражения; различные интоксикации и др.) [3, 4].

Некоторые хронические патологии могут быть следствием аутоксического действия активных форм кислорода (АФК): например воспаление поджелудочной железы может привести к диабету. Возможной причиной этого является индукция в бета-клетках NO-синтазы, которая совместно с НАДФН-оксидазой фагоцитов вызывает деструкцию инсулин-продуцирующих клеток [1].

Вклад различных звеньев свободно-радикального окисления в развитии определенных патологий может отличаться: например, при атеросклерозе наиболее

важное значение имеют реакции перекисного окисления липидов, при нейродегенеративных заболеваниях – окислительное повреждение белков, при онкологических заболеваниях – модификация нуклеиновых кислот [1, 3]. Соответственно, и наиболее эффективными будут лекарственные препараты с различными мишенями антиоксидантного действия.

На данный момент антиоксидантами называют универсальные вещества, которые присутствуя в низких по сравнению с окисляемым субстратом концентрациях, существенно ингибируют его окисление, а также регулируют состав, структуру и активность клеточных мембран [2, 3]. По мнению других авторов, антиоксиданты – это вещества, в малых концентрациях тормозящие процессы окисления органических веществ кислородом по различным механизмам в модельных системах [4].

В настоящее время в России зарегистрировано около 30 наименований (по МНН) лекарственных средств различных химических классов, обладающих антиоксидантным действием, из них лишь 8 отнесены к фармако-терапевтической группе «антиоксиданты и антигипоксанты» (таблица) [5]. В таблице также представлены лекарственные средства из других фармако-терапевтических групп, являющихся, однако, антиоксидантами.

Поскольку механизм инициирования и течения окислительного стресса различны, то и антиоксидантные ЛС различны по своему химическому строению и обладают различным механизмом действия.

Выделяют следующие группы антиоксидантов: 1 группа – ингибиторы основных путей образования АФК: ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фолиевая кислота); ингибиторы NO-синтазы (NG-нитро-L-аргинин); 2 группа – сквенджеры АФК или прямые антиоксиданты инактивирующие АФК: инактивация супероксиданион-радикала (мочевина, церулоплазмин, никотиновая кислота); гидроксилрадикала (маннитол, диметилсульфоксид, гипоксен, триптофан, L-метионин); пероксинитрита (мелатонин), синглетного кислорода (гистидин); NO (глутатион, унитиол, метионин); 3 группа – сквенджеры свободных радикалов жирных кислот и гидроперекисей липидов (прямые антиоксиданты-инактиваторы): производные 6-оксихроманов (токоферолы), производные оксипиридинов (мексидол, эмоксипин, этоксидол); производные фенолов (ионол, фенозан), флавоноиды, алифатические и ароматические серосодержащие соединения (глутатион, ацетилцистеин, метионин); производные оксикислот

(янтарная, галловая, хлорогеновая, бензойная, аскорбиновая), убихиноны, селениты, ретинолы и каротиноиды; 4 группа – рекомбинантные препараты антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза); 5 группа – рекомбинантные препараты факторов, регулирующих экспрессию эндогенных антиоксидантов (препараты HSP70, NIF (hypoхia-inducible factor – фактор, индуцирующий гипоксию)-1 α , глуторедоксин) [6, 7, 8].

Из перечисленных групп наиболее широко применяются антиоксиданты прямого действия – токоферолы, хиноны, фенольные соединения, производные 3-оксипиридина.

В настоящее время в клинической практике нашли применение три препарата производных 3-оксипиридина – эмоксипин, мексидол и этоксидол (метилэтилпиридинола гидрохлорид (МЭП гидрохлорид), этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГП сукцинат) и этилметилгидроксипиридина малат (ЭМГП малат), а также производные полихинонов триметазидин и гипоксен в качестве ингибиторов свободнорадикальных процессов.

Антиоксидантная активность оксипиридинов зависит от полярности гидроксигруппы и введения в молекулу электронно-донорных заместителей.

Эмоксипин начали успешно применять для лечения внутриглазных кровоизлияний, диабетической ретинопатии, а в дальнейшем и при инфаркте миокарда, глаукоме.

Поскольку при ишемических проявлениях резко повышается образование АФК в митохондриях при разобщении дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования, то производные оксипиридинов с успехом стали применять при таких заболеваниях [1]. У пациентов с хронической формой ИБС МЭП гидрохлорид, в отличие от триметазадана, увеличивает эффективность противоритмической терапии при наджелудочковой экстрасистолии и желудочковых нарушениях ритма у больных ИБС. При комбинировании антиаритмических препаратов с МЭП гидрохлоридом и триметазидином фракция выброса увеличивается по сравнению с исходным значением. При этом триметазидин достоверно, в отличие от МЭП гидрохлорида, увеличивает минимальную ЧСС в комбинации с атенололом и кордароном. Выявлено потенцирующее влияние МЭП гидрохлорида и триметазида на противоаритмическую активность кордарона и аллапинина при наджелудочковых экстрасистолах по критерию снижению абсолютного числа желудочковых нарушениях ритма сердца [9].

Лекарственные средства, обладающие антиоксидантным действием

Фармакотерапевтическая группа	Действующее вещество МНН	Торговое название
Антиоксиданты и антигипоксанта	Этилметилгидрокси пиридина сукцинат	Медомекси, астрокс, мексидант, мексидол, мексикор, мексипридол, мексиприм, мексифин, нейрокс, церекард
	метилэтилпиридинол	Кардиоксипин, метилэтилпиридинол-Эском, эмокси-оптик, эмоксипин, эмоксибел
	Этилметилгидрокси пиридина малат	Этоксидол
	Полидигидроксифенилен тиосульфат натрия	Гипоксен, Олифен
	Триметазидин	Предуктал®, антистен, депренорм, меда-рум 20, метагард, предизин®, прекард, римекор, триметард, триметазид
	Пентагидроксиэтил нафтохинон	Гистохром, Эхинохром
Кардиотоническое средство негликозидной структуры	Дигидрохверцетин	Дигидрохверцетин, диквертин
	Супероксиддисмутаза (АО)	Рексод-ОФ, Рексод
	Убидекаренон	Кудесан, кудевита, валеокор-Q10
Дезинтоксикационное средство	Глутатион	Глатион
Метаболическое средство	Карнитин	Левокарнитин, Элькар, Карнитен
	Аргинина глутамат	Глутаргин
	Цитофлавин	Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+ Янтарная кислота
	Цитохром С	Цито-мак
	Натрий фумаровокислый	Конфумин
Витамины	Альфа-токоферола ацетат	Витамин Е
	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота, витамин С
Антиацдемическое средство	Диметилноксобутилфосфо нилдиметилат	Димефосфон
Адаптогенное средство	Оксиэтиламмония метилф-ноксиацетат	Трекрезан
Противоподагрическое средство	Аллопуринол	Аллопуринол-ЭГИС

Принципиальным отличием ЭМГП сукцината от триметазида является его способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена, нежели триметазидин. Механизм действия ЭМГП сукцината определяется наличием в его составе янтарной кислоты, благодаря чему улучшается энергетический обмен в клетке, за счет оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий, что способствует стабилизации клеточной мембраны, уменьшению постгипоксического метаболического ацидоза, активации анаэробными продуктами макрофагов на фоне дефицита кислорода [10].

Клиническая эффективность ЭМГП сукцината на фоне тромболитической терапии в эксперименте у 120 пациентов с острыми

нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с контролем проявлялась регрессом общемозговых нарушений и значимо более быстрым, восстановлением двигательных функций, уменьшением числа соматических осложнений [11]. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии, получавших лечение ЭМГП сукцинатом, имеется статистически значимая зависимость между степенью регресса неврологических симптомов в баллах и исходным уровнем гидроперекисей липидов, по сравнению с группой контроля [12]. В восстановительном периоде ишемического инсульта применение ЭМГП сукцината улучшает самочувствие (уменьшает головные боли, головокружение, улучшает сон), память и мнестические функции (по данным результатов теста, запоминания 10 слов), уменьшает уровень депрессии (по результатам геронтологической шкалы

депрессивности Гамильтона). Анализ показателей липидного обмена и свертывающей системы крови у больных, перенесших ишемический инсульт, до и после приема ЭМГП сукцината свидетельствовал только о статистически достоверном снижении фибриногена и протромбинового индекса при том, что содержание общего холестерина и ЛПНП и ЛПОНП имело лишь некоторую тенденцию к снижению [13].

ЭМГП малат на модели ишемии миокарда также способствует стабилизации мембран кардиомиоцитов, уменьшению степени тканевой гипоксии и накоплению АТФ в гомогенате сердца при повышении активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы и снижении продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14].

При эндогенной интоксикации центральным патогенетическим звеном фосфолипидной дестабилизации биомембран исследованных клеточных структур (миокарда, печени, эритроцитов, тромбоцитов) является интенсификация процессов ПОЛ и фосфолипидной активности, что определяет важный компонент механизма лабильности мембран, обуславливающий глубину деструктивных процессов на локальном и системном уровнях. Использование ЭМГП малата при эндогенной интоксикации способствует уменьшению выраженности нарушения липидного метаболизма клеточных структур миокарда и определено его способностью уменьшать (на 21,68%) в тканевых структурах органа интенсивность свободнорадикальных реакций ПОЛ, снижать (на 21,22%) активность фосфолипазы-А₂, восстанавливать функциональные показатели эритроцитов и тромбоцитов, повышать детоксикационную и липидрегулирующую функции печени, корректировать коагуляционно-литический потенциал тканевых структур миокарда, что является важнейшим компонентом восстановления электрофизиологических и метаболических характеристик сердечной мышцы [15].

Препараты антигипоксического действия триметазидин и гипоксен не являются прямыми антиоксидантами.

Триметазидин оптимизирует энергетический обмен в сердце, что является результатом ингибирования окисления жирных кислот за счет подавления длинноцепочной 3-кетоацил СоА тиолазы, которая приводит к усилению окисления глюкозы, восстанавливая сопряжение между гликолизом и окислительным декарбоксилированием, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии, а также оказывает антиоксидантный эффект на NADPH-зависимое окисление липидов в гомогенатах мозга смирнов.

Доказано антиишемическое действие триметазида, эквивалентное бета-блокаторам и антагонистам кальция, но при этом препарат лучше переносится. Установлено, что триметазидин эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами [16, 17].

Применения гипоксена клинически обосновано в составе комплексной терапии у больных с ХСН I–II ФК, в качестве средства, улучшающего клиническое течение болезни [18]. Присутствие тиосульфатной группы в препарате наделяет его заметными антиоксидантными свойствами, обеспечивающими нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов. Кроме того, гипоксен, вследствие особенностей своего строения, обладает высокой электронно-объемной емкостью, обусловленной полимеризацией фенольных ядер в ортоположении, что позволяет ему оказывать выраженное антигипоксическое действие. Это лежит в его способности шунтировать 1-й и 2-й комплексы дыхательной цепи митохондрий, ингибированные вследствие гипоксии, что способствует увеличению эффективности использования кислорода. Результатом этих реакций является восстановление аэробных процессов клеточного дыхания, генерации макроэргов, повышение энергосинтезирующей функции митохондрий а также активацию митохондриальной дыхательной цепи, ведущих, в итоге, к быстрому ресинтезу АТФ.

Многие бронхо-легочные патологии (пневмония, ХОБЛ, астма, эмфизема) также связаны с развитием окислительного стресса, что коррелирует с загрязнением атмосферы сильными окислителями (NO, NO₂, CO, O₃), пылевыми частицами, аллергенами и др. При воспалительных процессах в легких продукты ПОЛ влияют на липидный состав и структурные свойства клеток, а также на их энергетику посредством прямого действия на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях [19].

Согласно GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), одними из перспективных фармакологических препаратов, рекомендуемых для лечения ХОБЛ, являются антиоксиданты. В результате проводимого лечения гипоксеном у больных с ХОБЛ с умеренной гипоксемией зарегистрировано достоверное улучшение оксигенации артериальной крови, уменьшение одышки во время повседневной активности, повышение толерантности к физической нагрузке, статистически значимое увеличение пройденной дистанции и оптимизация кардиореспираторного ответа [20, 21].

Антиоксидантами прямого типа действия являются также фенольные соединения и убихинон. Их антиоксидантный эффект зависит от наличия гидроксильных групп в орто- и пара-положении кольца, обладающих лабильной электронной структурой и способности обратимо окисляться до хинона. Дигидрокверцетин уже через 10 суток снижает интенсивность ПОЛ у больных с острой пневмонией, нормализует содержание альфа-токоферола в плазме крови, предохраняет стенки сосудов от повреждения, снимает отечность при воспалении. У больных с нестабильной стенокардией уменьшает признаки ишемии миокарда (в составе комплексной терапии) [6].

Назначение фенольных антиоксидантов (дигидрокверцетин, танакан, пробукол) при сахарном диабете 2-го типа, приводит к нормализации липидного спектра крови, и достоверно снижает проявления окислительного стресса как на уровне плазмы, так и на уровне форменных элементов крови, приводя к нормализации функциональной активности эритроцитов (по скорости Na^+/H^+ -обмена) и тромбоцитов (по степени агрегации). Пробукол и диквертин достоверно снижают индекс инсулинорезистентности (IR-НОМА) и повышают индекс чувствительности к инсулину (ISI), что прямо коррелирует со снижением окси-ЛНП и МДА в ЛНП плазмы крови [22].

Коэнзим Q10 (убихинон) является эндогенным антиоксидантом и компонентом сукцинатоксидазной части транспортной цепи электронов в митохондриях. Его защитная роль при ИБС обусловлена участием в процессах энергетического метаболизма кардиомиоцита, а также высокими донорскими свойствами и способностью восстанавливать липидные радикалы. При этом в восстановленном состоянии убихинон ингибирует супероксидный анион-радикал и другие органические радикалы [23]. Клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q10 в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза. В терапии больных ИБС его прием может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Однако препарат малоэффективен у больных с низкой толерантностью к физической нагрузке и при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий [24].

Большое количество экспериментальных исследований позволяет отнести атеросклероз к классическим свободнорадикальным патологиям, поскольку при атеросклерозе наблюдается усиление ПОЛ и накопление

окисленных продуктов при снижении функции антиоксидантной системы. Проведенные исследования показали, что атерогенные липопротеины являются одновременно МДА-модифицированными [1,25].

У диабетических больных образование радикальных интермедиатов автоокисления глюкозы при ее соокислении с полиеновыми фосфолипидами наружного слоя частиц ЛПНП вызывает накопление интермедиатов окислительного метаболизма глюкозы – глиоксаля и метилглиоксаля, провоцирует возникновение карбонильного стресса. Причем эти дикарбонилы, также как и МДА вызывают атерогенную модификацию ЛПНП. Поэтому при терапии метформин, способным утилизировать метилглиоксаль окисление у больных диабетом ингибируется в большей степени, чем при приеме других сахароснижающих лекарственных средств. То есть наряду с последними необходимо применять также и антиоксидантные препараты [25].

Известно, что при лечении атеросклероза на фоне приема статинов, снижается концентрация коэнзима Q10 в плазме крови [26], поэтому было бы целесообразно назначать совместно со статинами и антиоксидантные препараты.

Экспериментальное исследование на крысах с холестериновой дислипидемией показало, что применение ЭМГП малата в комбинации с ловастатином способствует сохранению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и снижению индекса атерогенности после отмены статина а также пролонгирует его позитивное влияние, оказываемое на вариабельность сердечного ритма, повышая активность парасимпатического компонента и сохраняя баланс вегетативной регуляции. ЭМГП малат индуцируя изофермент 3A4 цитохрома P450, который снижает свою активность при накоплении гидрперекисей в организме, способствует регуляции метаболизма и синтеза холестерина путем активации соответствующих гидроксилаз, при этом сохраняя перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий [27]. В последнее время усилился интерес к тиолсодержащей аминокислоте – N-ацетилцистеину (N-АЦ). Прямая антиоксидантная активность обусловлена способностью свободных тиоловых групп N-АЦ взаимодействовать с активными формами кислорода, а не прямая антиоксидантная активность связана с тем, что он играет роль предшественника глутатиона.

Экспериментально доказано эффективное использование N-АЦ при сепсисе и септическом шоке, осложнённых острым

лёгочным (включая респираторный дистресс-синдром), почечной и печеночной дисфункцией, коагулопатией в комплексе интенсивной терапии. [28]. У больных ХОБЛ N-АЦ улучшал структуру эритроцитов параллельно со снижением уровня пероксида водорода, повышение которого лежит в основе их повреждения. Лечение N-АЦ сопровождалось увеличением уровня глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и снижением продукции супероксиданиона альвеолярными макрофагами [29].

Производное нафтохинонов – пентагидроксиэтилнафтохинон (гистохром) является хелатором ионов переменной валентности, способен нейтрализовать основные инициаторы неферментативного перекисного окисления мембранных липидов – катионы железа, накапливающиеся в зоне ишемического повреждения ткани. Гистохром также устраняет повреждения кальций-трансформирующей системы мышцы на уровне внутриклеточных структур саркоплазматического ретикулума, уменьшает выход креатинкиназы из поврежденных структур и накопление в них токсичных пероксидов.

Применение гистохрома при лечении центральной атеросклеротической макулодистрофии значительно улучшает зрительные функции (остроту зрения, расширение поля зрения, улучшение электрофизиологических показателей, реографического коэффициента) [30]. Однако в эксперименте был показан дозозависимый антиоксидантный эффект гистохрома на модели воспаления – 10 мг/кг препарата стимулирует прооксидантную систему, а при уменьшении дозы в десять раз преобладает его антиоксидантный эффект [31].

К группе ингибиторов путей образования АФК относятся препараты L-аргинина и аллопуринола. Ксантиоксидаза, в качестве акцепторов электронов использует молекулярный кислород, в результате чего образуются супероксидный анион-радикал и перекись водорода. O_2^- служит также предшественником для других АФК (H_2O_2 , OH^\bullet), обладающих более выраженным цитотоксическим действием. В качестве ингибиторов ксантиоксидазы в настоящее время используется аллопуринол или его метаболит оксипуринол, альдегид птерина и фолиевая кислота [1].

К группе ингибиторов NO-синтазы относят производные L-аргинина. Практически весь эндогенный NO синтезируется из L-аргинина в процессе катаболизма L-аргинина в L-цитруллин семейством цитохром-P450-подобных гемопротеинов-NO-синтаз.

Имеющиеся на сегодняшний день данные доказательной медицины позволяют считать, что введение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию при стенокардии, сердечно-сосудистой недостаточности, остром инфаркте миокарда, обладает гепатопротекторными свойствами, снижая вязкость зон белково-липидного контакта и повышая активность мембраносвязанного фермента цитохрома P-450 [32, 33].

Другими авторами показано, что 14-дневное внутрибрюшинное введение L-аргинина нормализует активность трансаминаз, гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы при экспериментальном миокардите у крыс. В рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с сердечной недостаточностью, продемонстрирована эффективность перорального приема L-аргинина. Пациенты отмечали при опросе общее улучшение самочувствия. Они стали более выносливы к физическим нагрузкам (объем физической работы, определяемый за единицу времени, возрос почти на 20%), увеличилась растяжимость и наполняемость кровью артерий, снизилось артериальное давление. При этом был сделан вывод, что в отличие от краткосрочного введения, длительное применение L-аргинина не полезно больным с хромотой и периферической артериальной болезнью [34].

Препараты супероксиддисмутазы, как регуляторного фермента антиоксидантной системы, используются при различных патологиях: лучевые фиброзы, ишемические поражения органов, воспалительные и гнойные поражения в хирургической практике [35,36]. И все же для разных заболеваний характерны однонаправленные изменения внутренней среды организма. Это позволяет говорить о том, что в их основе лежит один механизм – нарушение баланса генерации АФК и их ингибирование антиоксидантами, хотя причины могут быть разными. Из этого следует, что при разных патологиях требуется проведение единой корригирующей терапии, направленной против деструктивных проявлений окислительного стресса.

Заключение

Таким образом, в основе этиопатогенеза большого числа заболеваний и патологических состояний лежат механизмы, ассоциированные в разной степени с протеканием свободнорадикальных процессов в организме, исследования которых могут играть важную роль в оценке тяжести состояния пациента. Применение препаратов

с антиоксидантным и антигипоксантным действием в комплексе со стандартной схемой лечения повышает эффективность проводимой терапии. Вызывает интерес возможность выявления антиоксидантов, специфически действующих на конкретные звенья процесса свободно-радикального окисления в целом и ПОЛ в частности. Важным представляется выбор для дальнейших предклинических испытаний таких веществ, которые, наряду с высокой эффективностью антиоксидантного действия, проявляли бы минимум побочных эффектов.

В целом можно заметить, что нет ни одной области, где использование антиоксидантов можно было бы рекомендовать без дальнейших исследований. В некоторых областях имеются многообещающие результаты (при лечении сложных больных в хирургических отделениях, или при борьбе с диабетической нейропатией, а также лечение дегенерации сетчатки, связанной с возрастом). Кроме того, возможно, что антиоксиданты найдут свое применение и в других специальностях – от дерматологии до пульмонологии, но эти средства пока могут рассматриваться как экспериментальные. Их необходимо изучать и применять только в специфических группах пациентов. С другой стороны, учитывая тот факт, что они достаточно дешевы, при подтверждении их эффективности в этих популяциях, стоимость-эффективность антиоксидантных ЛП может оказаться относительно высокой, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Список литературы

1. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патологический аспекты. – М., 2001. – 343 с.
2. Бурлакова Е.Б., Мисин В.М., Храпова Н.Г., Завьялов А.Ю. Антиоксиданты. Термины и определения. – М.: Изд-во РУДН, 2010. – 63 с.
3. Halliwell B.; Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine, 4th ed. Clarendon, Oxford; 2007.
4. Neeti Sharma. Free Radicals, Antioxidants and Disease, Biol. Med. 2014, 6(3), P. 1–6.
5. URL:<http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 1 декабря 2015 г.)
6. Emerling B.M., Platania L.C., Black E., Nebreda A.R., Davis R.J., Chandel N.S. Mitochondrial reactive oxygen species activation of p38 mitogen-activated protein kinase is required for hypoxia signaling. // Mol Cell Biol., 2005, v. 25, P. 4853–4862.
7. Joo Wan Park, Cheil Moon, Sunmi Yun, So Yeun Kim, Yong Chul Bae, Myung-Hoon Chun, Jung-II Moon. Differential expression of heat shock protein mRNAs under in vivo glutathione depletion in the mouse retina. Neuroscience Letters: V. 413 (3), 2007, P. 260–264.
8. Савватеева Л.В., Гороховец Н.В., Черников В.А., Данилевский М.И., Северин С.Е. Получение рекомбинантного HSP70A1B человека. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 3. – С. 38–42.
9. Котляров А.А., Чибисов С.М., Мосина Л.М. Метаболическая терапия эмоксилином и предукталом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 10. – С. 1–8.
10. Воронина Т.А. мексидол. Отечественный препарат нового поколения, основные эффекты, механизм действия, применение. Журн. неврологии и психиатрии 2003; 5: 34–38.
11. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журн неврол и психиат 2010; 4: 2 (Инсульт): 57–59.
12. Смирнова И.Н., Фёдорова Т.Н., Танашина М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006: 1, 33–36.
13. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. «Мексидол» в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. Практическая медицина; 2009: №6 (38).
14. Кукес В.Г., Горбач Т.В., Ромашенко О.В., Румбешт В.В. Энергосберегающая активность антиоксиданта этоксилола при моделированной ишемии миокарда // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2014. – № 1. – С. 16–20.
15. Лещанкина Н. Ю. Фосфолипидная дестабилизация цитомембран в прогрессировании кардиальных расстройств при эндотоксикозе. Автореферат дисс... д. м. н. – Москва, 2010. – С. 43.
16. Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine instable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron. Artery Dis., 2003; 14(2): 171–179.
17. Смирнов А.В., Криворучко Б.И., Зарубина И.В., Миронова О.П. Антиоксидантная активность антигипоксантов, производных тиомочевины, тиадиазола и пиперазина в модельных системах in vitro Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2001. – № 1. – С. 51–55.
18. Ахмадова Е.А. Применение гипоксена в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Пятигорск, 2012. – 27 с.
19. Латышева А.Н. Клинико-патогенетические варианты бронхиальной астмы и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности окислительно-восстановительного статуса и эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий. Дисс. к. м. н. – Красноярск. – 2009. – С. 122.
20. Бердникова Н.Г., Новиков А.К. Роль оксидативного стресса и возможности его коррекции при хронической обструктивной болезни легких. Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 285–286.
21. Игнатъев В.А., Петрова И.В., Цветков Л.Н. Опыт применения гипоксена (Олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. TERRA MEDICA № 3/2010, С. 19–24.
22. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и возможности его медикаментозной коррекции Дисс... доктор мед. наук 2006. – 356 с.
23. Beyer R.E. The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant // Biochem.cell boil. – 1992. – Vol. 70. – P. 390–403.
24. Перепонов Ю.П. Возможности применения коэнзима Q10 (кудесан) в комплексной терапии ишемической болезни сердца (обзор литературы). Русский медицинский журнал 2011; 4(19), 244–247.
25. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Окислительный и карбоксильный стресс при атеросклерозе и диабете // Биоантиоксидант: тезисы докладов IX Международной конференции. Москва: РУДН, 2015. – С. 100.

26. Mortensen S.A., Leth A., Agner E. et al. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG CoA reductase inhibitors // *Mol. Aspects Med* – 1997 – Vol. 18 – S137–144.
27. Зорькина А.В., Усанова А.А., Тужилкина С.В., Зауралов О.Е. Сравнительные аспекты некоторых фармакологических эффектов этоксида в условиях различных моделей метаболических нарушений. *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 3.
28. Мухачева С.Ю. Оценка эффективности применения антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии больных сепсисом. Дисс.... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2006. – С. 167.
29. Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease Text./ P.N. Dekhuijzen// *Eur. Respir. J.* 2004. – № 23 (4). – P. 629–636.
30. Красногорская В.Н., Басинский С.Н., Соломина Е.В. Результаты применения природного антиоксидантного препарата гистохрома при лечении центральной атеросклеротической макулострофии // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2007. – вып. 24. – С. 94–95.
31. Талалаева О.С., Мищенко Н.П., В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, С.А. Федорев, В.В. Лампатов. Влияние гистохрома на процесс свободнорадикального окисления в эксперименте. *Бюллетень СО РАМН*, 2011, Т. 31 (3), 63–67.
32. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. // *Kardiol. Pol.* – 2005. – V. 62. – P. 421–428.
33. Шугалей В.С., Ананян А.А. Регуляция аргинином активности цитохрома P450 и перекисного окисления липидов в печени и семенниках крыс при гипоксии // *Вопр. мед. хим.* – 1991. – № 4. – С. 51–54.
34. Алмакаева Л.Г., Литвинова Е.В. Аргинин и его применение в медицине и фармации. *Ліки України плюс*. 2011, № 1(5), 23–26.
35. Галенко-Ярошевский В.П., Гулевская О.Н., Зеленская А.В., Селецкая В.В. и др. Современные проблемы коррекции нарушений окислительного гомеостаза в практике экспериментальной фармакологии / Галенко-Ярошевский В.П. [и др.] // *Новые технологии*. – 2011. – Вып. 2. – С. 166–171.
36. Волыхина В.Е., Шафрановская Е.В. Супероксиддисмутазы: структура и свойства. *Вестник ВГМУ*, 2009. – Том 8, № 4 (1). – С. 1–18.