

# Антиоксиданты в ангионеврологии

*Н.В. Верещагин, М.М. Танамян, Т.Н. Федорова, И.Н. Смирнова*

Большинство патологических процессов, протекающих непосредственно в мозге или затрагивающих его, сопровождаются ишемией мозга. Значительный процент инвалидизирующих исходов ишемических сосудистых заболеваний головного мозга обусловлен отчасти результатом неадекватных лечебных мероприятий, в том числе отсутствием целенаправленной коррекции наступающих патобиохимических расстройств.

Ишемия мозга – сложное сочетание нейрохимических процессов, основными из которых являются гипоксия, гипогликемия и ацидоз. Основную опасность для нервных клеток при очаговой ишемии мозга представляют три процесса – истощение энергетических ресурсов, избыточное накопление возбуждающих аминокислот, обладающих нейротоксическим действием, и образование активных форм кислорода, связанное с утечкой электронов, накапливающихся на промежуточных звеньях дыхательной цепи. Нарушение энергетического метаболизма приводит к изменению трансмембранных ионных потоков и накоплению внутринейронального кальция. Одновременно развивается атака активными формами кислорода белков, нуклеиновых кислот и липидов, протекающая по механизму свободнорадикального окисления.

Кислород жизненно необходим для роста и развития аэробных орга-

низмов. Однако повышение концентрации  $O_2$  в среде выше уровня, характерного для атмосферного воздуха, является для них токсичным. Токсические эффекты кислорода определяются не им самим, а разнообразными высокорекреационными кислородными радикалами (быстро превращающимися друг в друга соединениями), которые образуются в клетках как в результате нормальных метаболических реакций, так и вследствие нарушения их снабжения кислородом. Их содержание на низком стационарном уровне поддерживается благодаря наличию в организме эндогенной антиоксидантной системы, необходимой для контроля продукции свободнорадикальных молекул и предотвращения развития свободнорадикальных реакций. В ее состав входят как низкомолекулярные антиоксиданты (витамин Е, убихинол, каротиноиды, витамин С, карнозин, таурин, мочевая кислота, билирубин, глутатион и др.), так и белки-ферменты (супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, ферритин, трансферритин, церулоплазмин, альбумин и др.).

При нормальном течении метаболических реакций кислородные радикалы не накапливаются в клетках. Однако их содержание может увеличиваться, если повышается скорость образования свободных радикалов или эндогенная антиоксидантная система не в состоянии нормализовать клеточный уровень активных форм кислорода. Эти условия приводят к образованию других высокорекреационных соединений, которые могут причинить прямой вред клетке. По этой причине стойкое увеличение в клетках уровня свободных радикалов и продуктов их взаимодействия с компонентами клетки и создает условия окислительного стресса. Молекулярной мишенью для действия свободных радикалов являются липиды, бел-

ки и ДНК. Наступающие в условиях окислительного стресса нарушения в образовании и превращениях свободных радикалов могут оказаться губительными для клетки, поскольку при этом включаются специальные механизмы, приводящие к клеточной смерти по пути апоптоза и некроза.

По ряду причин человеческий мозг высокочувствителен к окислительному стрессу. Составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода. Этот уровень так велик, что превращение даже 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода в активный радикал окажется токсичным для нервной ткани. Во многом это определяется высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами (типа арахидоновой кислоты), наличием катализаторов свободнорадикальных реакций – ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов. Вместе с тем любое сильное повреждение может привести к развитию свободнорадикальных реакций с усиленным образованием и накоплением высокотоксичных продуктов этих реакций.

Таким образом, головной мозг наиболее чувствителен к свободнорадикальному повреждению. Неуправляемая и некомпенсированная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов.

Быстрое и своевременное устранение этих факторов является наиболее актуальной проблемой современ-

**Николай Викторович Верещагин** – академик РАМН, советник дирекции ГУ НИИ неврологии РАМН.

**Маринэ Мовсесовна Танамян** – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ОНМК, ученый секретарь ГУ НИИ неврологии РАМН.

**Татьяна Николаевна Федорова** – докт. биол. наук, вед. сотр. ГУ НИИ неврологии РАМН.

**Ирина Николаевна Смирнова** – канд. мед. наук, ГУ НИИ неврологии РАМН.

ной неврологии. Однако восстановление снабжения тканей кислородом может спровоцировать неуправляемый рост активных форм кислорода, и в этих условиях его подстерегает реальная опасность окислительного стресса. В связи с этим чрезвычайно важно найти пути избирательного воздействия на повреждающее действие свободных радикалов и цитотоксинов, иначе говоря, найти ту “золотую середину”, призванную соблюсти основную заповедь врача – “не навреди”. Естественным выходом из этой ситуации может стать использование антиоксидантных соединений и ферментов, способных понижать уровень свободных радикалов в тканях. Можно полагать, что из всех известных антиоксидантов наиболее подходящими в этих условиях должны быть низкомолекулярные природные или синтетические соединения, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и не образовывать токсических метаболитов.

Одним из природных регуляторов свободнорадикальных процессов в клетке является **карнозин**. Этот довольно просто устроенный дипептид (его молекулу составляют две аминокислоты – гистидин и  $\beta$ -аланин) выступает регулятором многих процессов, протекающих с участием свободных радикалов. Он эффективно защищает ткани мозга от ишемических повреждений в эксперименте. В настоящее время в ряде лабораторий завершается производство лекарственных препаратов, изготовленных на основе этого природного соединения. В основе фармакологического эффекта карнозина лежит, по-видимому, сочетание антиоксидантной и иммуномодулирующей активности. В эксперименте показана высокая эффективность карнозина при коррекции острых ишемических нарушений мозгового кровообращения: снижение смертности животных, уменьшение тяжести локальной и общемозговой неврологической симптоматики. В настоящее время имеется первая отечественная лекарственная форма карнозина – севитин, рекомендованная Фармаколо-

гическим комитетом МЗ РФ в качестве противовоспалительного средства.

Главные механизмы действия антиоксидантных и антигипоксантных препаратов базируются на нейтрализации и/или стимуляции естественных ферментных систем. На сегодняшний день антиоксиданты по своему происхождению разделяются на две основные группы: **естественные** (природные) и **синтетические**. В свою очередь, природные антиоксиданты делятся на: 1) ферменты; 2) белки и низкомолекулярные соединения. Наиболее известными синтетическими антиоксидантами являются: синтетический аналог витамина Е (тролокс), ароматические фенолы (ионол, пробукол), производные индола (индометацин), барбитуровой кислоты и фенотиазина (трифтазин, хлорпромазин, прометазин), лазароиды (группа глюкокортикоидов без традиционных функций), тиоктовая, или  $\alpha$ -липовая кислота (эспа-липон, тиоктацид, берлитион). Кроме того, все биологические и химически синтезированные антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые по основному “мишеням” своего действия.

Несмотря на очевидную перспективность антиоксидантной терапии при гипоксических и ишемических состояниях и многочисленные положительные результаты, полученные в модельных экспериментах, до сих пор сохраняется дефицит доступных для широкой клинической практики антиоксидантных средств, не отработаны схемы их применения. По этой причине весьма важным является изучение возможностей использования в клинике сосудистых заболеваний головного мозга новых антигипоксантов и антиоксидантов для коррекции каскадных деструктивных постишемических процессов.

Более 20 лет назад в НИИ неврологии РАМН на моделях экспериментального ишемического инсульта было изучено действие нового отечественного водорастворимого антиоксиданта **эмоксипина** (2-этил-6-метил-3-оксипиридин). Эмоксипин оказался эффективным при окклюзии сонных ар-

терий у крыс. Он достоверно снижал смертность животных, уменьшал тяжесть локальной и общемозговой неврологической симптоматики, увеличивал латентный период развития выраженных клинических проявлений. Высокая терапевтическая эффективность эмоксипина в эксперименте на крысах была обусловлена тем, что, обладая широким спектром фармакологической активности, он ингибировал свободнорадикальное окисление мембранных липидов, достоверно снижая в веществе мозга уровень продуктов ПОЛ (диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа), а также регулировал активность фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, увеличивая в мозге содержание цАМФ. Кроме того, эмоксипин обеспечивал повышение активности антиоксидантных ферментов, а также торможение свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов и образование лейкотриенов. Экспериментальные доказательства безопасности длительного применения эмоксипина при его внутривенном и внутримышечном введении послужили предпосылкой для использования его в качестве лечебного средства. В настоящее время разрешено клиническое применение эмоксипина (инъекционная и капельная лекарственные формы) в офтальмологии, кардиологии, дерматологии, неврологии и нейрохирургии.

В НИИ неврологии РАМН эмоксипин был применен при лечении больных с острыми (в острой стадии инсульта в дозе 720 мг/сут внутривенно капельно) и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Было показано положительное влияние эмоксипина на клиническое состояние больных, а также установлена корреляция между дозой вводимого препарата и динамикой продуктов ПОЛ. Клинический эффект эмоксипина был представлен улучшением самочувствия больных, уменьшением головной боли, головокружения и пошатывания при ходьбе. Одновременно имело место улучшение функции памяти и внимания, что указывало на ноотропные свойства препарата. Обна-

ружено, что влияние эмоксипина зависело от степени неврологического дефицита. Препарат оказался более эффективным у больных с инсультом средней степени тяжести. Целесообразность использования эмоксипина в клинической практике при лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями была показана в ряде работ.

Антиоксидантная терапия патогенетически обоснована при любых проявлениях ишемии мозга, в том числе при нарушениях мозгового кровообращения.

Наиболее известным жирорастворимым антиоксидантом является **витамин Е** ( $\alpha$ -токоферол), выполняющий одновременно несколько функций в организме в основном благодаря его взаимодействию с активными радикалами. Действие жирорастворимых антиоксидантов несколько отсрочено по времени – как минимум на 18–24 ч, необходимых для “встраивания” в структуру клеточной мембраны, поэтому при острых нарушениях мозгового кровообращения применяются быстродействующие антиоксиданты.

Среди веществ с антиоксидантным механизмом действия хорошо зарекомендовала себя **янтарная кислота** и различные ее производные – соли, эфиры и др. Янтарная кислота как универсальный внутриклеточный метаболит в форме сукцината аммония была включена в Российскую фармакопею еще в 1987 г. Янтарная кислота является катализатором в цикле Кребса и субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Другие наиболее известные функции янтарной кислоты: снижение концентрации в крови лактата, пирувата и цитрата при гипоксии; влияние на транспорт медиаторных аминокислот путем увеличения содержания в мозге и нормализации содержания гистамина и серотонина; антигипоксический эффект путем активации сукцинатдегидрогеназного окисления и восстановления активности цитохромоксидазы. В нервной ткани возможно образование янтарной кислоты из гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через промежуточную стадию

янтарного альдегида (цикл Робертса). Кроме того, при окислительном стрессе происходит дезаминирование  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты в печени также с образованием янтарной кислоты.

Учитывая успешное применение эмоксипина и янтарной кислоты в качестве антиоксидантов, сравнительно недавно был синтезирован новый отечественный антиоксидант **мексидол** (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), который представляет собой молекулу эмоксипина с введенной янтарной кислотой. Действие мексидола обусловлено его антиоксидантными и мембранопротекторными эффектами, которые обеспечиваются различными путями: он ингибирует свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран; стабилизирует клеточные мембраны, в том числе эритроцитов и тромбоцитов; повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы; ингибирует свободнорадикальную стадию синтеза простагландинов, повышает соотношение простагландин/тромбоксан  $A_2$  и тормозит образование лейкотриенов; оказывает липидрегулирующее действие, снижая соотношение холестерина/фосфолипиды; модулирует активность мембрансвязанных ферментов (фосфодиэстеразы, циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы и др.); усиливает способность рецепторных комплексов мембран клеток мозга, в частности бензодиазепинового, ГАМК-ергического, ацетилхолинового, к связыванию с нейромедиаторами.

Благодаря этому широкому спектру действия можно было предположить, что мексидол оказывает влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, в том числе и цереброваскулярных. В ряде клинических центров, включая НИИ неврологии РАМН, проводилось исследование клинической эффективности этого препарата у больных с цереброваскулярными заболеваниями, а также изучение его возможного влияния на основные патофизиологические механизмы с целью выявления новых аспектов действия. Мексидол (в ампулах

по 100 мг – 2 мл 5% раствора) вводился парентерально в дозировке 300 мг в остром периоде инсульта 3–6 раз в сутки (внутривенно капельно в физиологическом растворе или внутримышечно), в последующем доза препарата уменьшалась до 400 мг в сутки. Минимальный курс лечения составлял 10 дней. При необходимости больные получали гипотензивную и кардиальную терапию. Исключалась терапия ноотропными, психотропными, вазоактивными средствами, а также антиагрегантами и антикоагулянтами.

Положительный клинический эффект мексидола в целом был отмечен в 77,2% наблюдений, причем на результат лечения мексидолом влияли форма и тяжесть цереброваскулярного заболевания, а также основной сосудистый процесс: так, больные с выраженной артериальной гипертензией хуже реагировали на лечение мексидолом. Обращает на себя внимание отчетливая дозозависимость действия препарата: получено достоверное превалирование частоты положительных результатов лечения мексидолом в суточной дозе 300–400 мг по сравнению с тем же препаратом в суточной дозе 200 мг, в то время как эффективность мексидола в дозе 200 мг/сут практически не отличалась от плацебо. Установлена различная терапевтическая эффективность препарата в отношении тех или иных клинических синдромов. Наиболее заметный эффект мексидола выявлялся при вестибуло-мозжечковом, кохлео-вестибулярном и астеническом синдромах, а также при расстройствах в эмоционально-волевой сфере. Здесь улучшение было представлено в виде уменьшения головокружений, нарушений статики и походки, уменьшения выраженности депрессивных реакций. Несколько в меньшей степени отмечалась динамика цефалгического синдрома. Являясь транквилизатором “дневного” типа, мексидол обладает успокаивающим действием, уменьшает чувство тревоги, нормализует сон. В случае нарушений в моторной сфере иногда увеличивалась общая двигательная активность больных.

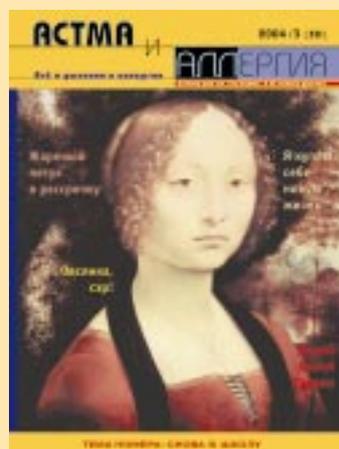
Было выявлено определенное гемокорректорное влияние мексидола, причем не только в виде улучшения реологических свойств крови – уменьшения вязкости крови, уменьшения агрегации тромбоцитов и эритроцитов с улучшением деформируемости последних, но и, что наиболее существенно в случаях с массивными поражениями сосудистой стенки, в виде улучшения атромбогенной антиагрегационной активности сосудистой стенки. Установлен нейропротективный гемоперфузионный компонент действия мексидола – увеличение мозгового кровотока у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, особенно в зонах с исходной гипоперфузией мозга. Указанные изменения коррелировали с положительной динамикой результатов нейропсихологических тестов.

Производным янтарной кислоты является также новый отечественный препарат **Цитофлавин**, содержащий в качестве активных компонентов янтарную кислоту (10%), рибоксин (2%), никотинамид (1%) и рибофлавина-мононуклеотида натрия (0,2%). Все его компоненты являются или естественными метаболитами организма, которые утилизируются клеточными структурами, либо ферментами, коферментами или катализаторами ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях и способствующих нормализации обменных процессов в головном мозге. В экспериментальных работах показано, что Цитофлавин улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического по-

вреждения, стимулирует репаративные процессы, оказывает ноотропное действие. Лечение Цитофлавином хронических цереброваскулярных заболеваний (в суточной дозе 10,0 мл препарата однократно утром внутривенно капельно в 200,0 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора в течение 10 дней) оказывало положительный клинический эффект в целом в 75% наблюдений, причем чаще всего улучшение после курса лечения касалось цефалгического, вестибуло-мозжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере и астенического синдрома. Оно заключалось в уменьшении выраженности и частоты головных болей, ощущения тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружения, шума в голове, утомляемости и общей слабости. Анализ динамики объективных симптомов показал, что в группе Цитофлавина по сравнению с контрольной группой чаще отмечалось улучшение статики, походки и координации (соответственно, в 80–56% наблюдений против 42–33%), в то время как заметного влияния на восстановление двигательных, речевых и зрительных функций нарушений отмечено не было. Динамика процессов ПОЛ под влиянием Цитофлавина позволяет сделать вывод о том, что лечение данным препаратом способствует улучшению антиоксидантного фона организма. Отражением нормализующего и стимулирующего действия препарата на процессы энергообразования в нейронах являются данные нейрофизиологического исследования.

Положительная динамика когнитивных вызванных потенциалов (методика Р300) указывает на увеличение объема оперативной памяти, улучшение опознавания и дифференцировки стимулов. Результаты нейропсихологического исследования также свидетельствуют об улучшении когнитивных способностей пациентов. Установлено, что лечение Цитофлавином оказало общее влияние на улучшение психических процессов, что заключалось в повышении темпа психической деятельности, улучшении внимания, повышении устойчивости следов памяти к интерферирующим воздействиям, а также в повышении устойчивости психических процессов. На основании вышеизложенного можно заключить, что Цитофлавин обладает определенным ноотропным действием. При изучении гемокорректорных свойств Цитофлавина отмечена лишь тенденция к улучшению основных гемостатических и гемореологических характеристик. Учитывая эффективность препарата при лечении хронических цереброваскулярных заболеваний, рекомендовано изучение его в остром периоде нарушений мозгового кровообращения.

Таким образом, включение антиоксидантных средств в комплексную терапию нарушений мозгового кровообращения является патогенетически обоснованным и клинически доказанным. Предполагается также расширение сферы применения этих препаратов в качестве заместительной терапии при большом спектре заболеваний нервной системы, сопровождающихся процессами окислительного стресса.



### **Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них. Всё о дыхании и аллергии**

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

**Журнал выходит 4 раза в год.**

**Стоимость подписки на полгода – 30 руб.,  
на один номер – 15 руб.**

**Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати”  
в разделе “Научно-популярные издания”.**