

ЛИТЕРАТУРА

1. Post-stroke cognitive impairments and responsiveness to motor rehabilitation: a review / J. L. VanGilder, A. Hooyman, D. S. Peterson, S. Y. Schaefer // Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 461-468.
2. Yang, J. Natural herbal extract roles and mechanisms in treating cerebral ischemia: A systematic review / J. Yang, B. Yu, J. Zheng // Front. Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1-15.
3. Neuroprotective efficacy of Astragalus mongholicus in ischemic stroke: antioxidant and anti-inflammatory mechanisms / Y. Hong, G. Ko, Y. J. Jeon [et al.] // Cells. – 2025. – Vol. 14, № 2. – Art. 117.
4. Бонь, Е. И. Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 29-36.
5. Astragaloside IV mitigates cerebral ischaemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis / L. Wang, C. Liu, L. Wang, B. Tang // Eur. J. Pharmacol. – 2023. – Vol. 944. – Art. 175516.
6. The antioxidant action of Astragali radix: its active components and molecular basis / J. Yao, T. Peng, C. Shao [et al.] // Molecules. – 2024. – Vol. 29, № 8. – P. 1-23.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА СУКЦИНАТА И ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА БРОМИДА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Крылова И. Б., Селина Е. Н., Шабанов П. Д.

*Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Не смотря, на то, что часто профессиональная деятельность человека, а также многочисленные патологические состояния организма сопровождаются кислородной недостаточностью, в настоящее время в арсенале клиницистов имеется ограниченный выбор фармакологических препаратов, обладающих антигипоксической активностью. Это определяет актуальность поиска новых соединений и путей совершенствования уже имеющихся препаратов, повышающих адаптацию и устойчивость к гипоксическому воздействию и/или ускоряющих восстановление после гипоксической атаки.

К числу лекарственных препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью, относится Метапрот (бемитил). Он представляет собой этилтиобензимидазола гидробромид моногидрат. Одним из механизмов его действия является поддержание морфофункциональной целостности митохондрий, что обеспечивает сохранение сопряженности митохондриального окисления и фосфорилирования и поддержание энергообеспечения клеток в условиях недостатка кислорода.

Усиление эффективности вещества с известными свойствами можно достичь либо путем создания комплексного препарата на его основе, либо путем модификации молекулы действующего вещества. Для этих целей неоднократно использовали янтарную кислоту или сукцинат [1]. Наиболее известным примером такой модификации является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), созданный по аналогии с эмоксипином на основе 3-оксипиридина путем добавления сукцината, и его аналоги мексикор, нейрокс, мексиприм, церекард, армадин. Интерес к сукцинату, как к компоненту препаратов с антигипоксическими свойствами, увеличился после детального изучения сукцинатных рецепторов SUCNR1 [2]. Высказано предположение, что они являются перспективной мишенью для терапевтического воздействия [3, 4], а их агонист сукцинат вероятно может усиливать антигипоксический эффект противогипоксических препаратов.

На основе бемитила было получено два соединения путем введения в его молекулу одного (БС-1) или двух (БС-2) сукцинатов.

Цель. Сравнительное изучение антигипоксической активности этилтиобензимидазола сукцината (бемитил-сукцината) и этилтиобензимидазола бромида (бемитила) на модели острой гемической гипоксии у мышей.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на белых нелинейных мышах-самцах массой 25-30 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и еде. После окончания карантинного периода мыши были рандомно разделены на 6 групп: 1) контроль, $n=30$, 2) бемитил (Б) 50 мг/кг, $n=9$, 3) Б 100 мг/кг, $n=9$, 4) бемитил-сукцинат-1 (БС-1) 50 мг/кг, $n=14$, 5) БС-1 100 мг/кг, $n=8$, 6) бемитил-сукцинат-2 (БС-2) 50 мг/кг, $n=14$, 7) БС-2 100 мг/кг, $n=7$. Острую гемическую гипоксию моделировали внутрибрюшинным (в/бр) введением нитрита натрия в дозе 230 мг/кг. БС-1 растворяли в физиологическом растворе при слабом нагревании, а Б и БС-2 – в физиологическом растворе с добавлением одной капли ТВИН-80. Препараты вводили однократно в/бр за 60 минут до введения нитрита натрия и последующего тестирования. Контрольные животные получали физиологический раствор в объеме 0,3 мл. Оценивали продолжительность жизни мышей после введения нитрита натрия.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные представлены на рисунке 1.

В контрольной группе продолжительность жизни мышей составляла $17,30 \pm 0,26$ мин. Во всех экспериментальных группах кроме БС-2 100 мг/кг продолжительность жизни достоверно увеличивалась на 24-34% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Эффективность БС-2 в обеих дозах была несколько ниже, чем БС-1, что свидетельствует о том, что увеличение количества сукцината в молекуле не привело к усилению антигипоксической активности. Сравнение эффектов БС-1 и БС-2 с Б позволяет сделать вывод о том, что в условиях данного эксперимента сукцинат не играл существенной роли в формировании антигипоксической защиты, которая в первую очередь определялась молекулой

этилтиобензимидазола. Аналогичная закономерность была выявлена нами ранее при сравнении антигипоксического эффекта Б и БС-2 на моделях нормобарической гипоксии [5]. Отсутствие усиления общего противогипоксического эффекта наблюдали и при исследовании солей гутимины и амтизола с янтарной кислотой [6].

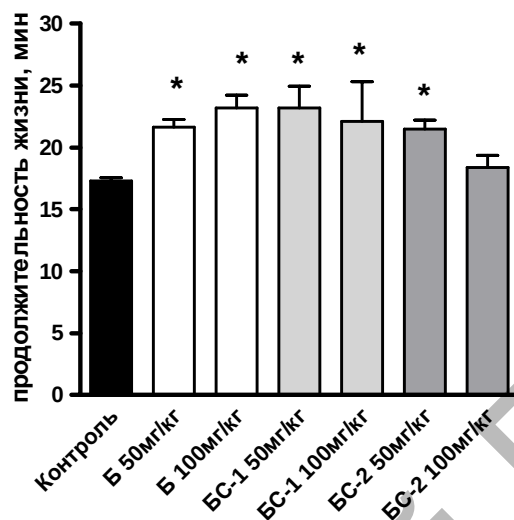


Рисунок 1 – Влияние бемитила и бемитил-сукцината на продолжительность жизни мышей в условиях острой гемической гипоксии

* – различия с контрольной группой статистически достоверны при $p < 0,05$

Б – бемитил, БС-1 – бемитил-сукцинат с одним сукцинатом в молекуле,

БС-2 – бемитил-сукцинат с двумя сукцинатами в молекуле

Можно также отметить, что растворимость соединения БС-1 в физиологическом растворе была выше, чем у БС-2, что может быть связано с меньшей кислотностью раствора БС-1 по сравнению с БС-2.

Выводы. Соединения БС-1 и БС-2 обладают антигипоксической активностью, сравнимой с активностью Б. Таким образом присутствие одного или двух сукцинатов в молекуле этилтиобензимидазола не увеличивает его антигипоксический потенциал при однократном введении в условиях гемической гипоксии. Возможно, при увеличении кратности введения препаратов можно достичь такой концентрации сукцината в организме, которой будет достаточно для активации SUCNR1 рецепторов и усиления защиты от гипоксического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубина, И. В. Антигипоксические и антиоксидантные эффекты экзогенной янтарной кислоты и аминотиоловых сукцинатсодержащих антигипоксантов / И. В. Зарубина, М. В. Лукк, П. Д. Шабанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 313-317.
2. Atallah, R. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: roles of SDH, HIF1 α and SUCNR1 / R. Atallah, A. Olschewski, A. Heienemann // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3089.

3. Ким, А. Е. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем / А. Е. Ким, Е. Б. Шустов, В. П. Ганапольский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т. 15, № 1. – С. 7-22.
4. Приходько, В. А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II / В. А. Приходько, Н. О. Селизарова, С. В. Оковитый // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 3. – С. 62-69.
5. Антигипоксические свойства 2-этилтиобензимидазола сукцината / Е. Н. Селина, М. В. Кожурин, А. И. Воейков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 287-293.
6. Лукк, М. В. Антиоксидантные свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксантов / М. В. Лукк, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, Вып. 1-2, ч. 1. – С. 2255-2263.

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ НА ПАЦИЕНТОВ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ АМНЕЗИЕЙ

Кузнецов В. И., Солкин А. А.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет
Витебск, Беларусь*

Введение. Использование гипоксических факторов в медицине восходит к античным трудам Гиппократ и Парацельса, рассматривавших горный климат как комплексный метод физиологической стимуляции организма. В современной клинической практике механизмы высокогорной адаптации воспроизводятся как в гипобарических условиях, так и методом интервальной нормобарической гипоксии. Данная работа является продолжением серии исследований по комплексной терапии с использованием адаптации к гипоксии при пароксизмальных и сосудистых заболеваниях нервной системы. В настоящем исследовании применялся метод интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГ) у пациентов с транзиторной глобальной амнезией (ТГА) [1].

Цель. Оценить влияние адаптации к гипоксии на пациентов с транзиторной глобальной амнезией.

Методы исследования. Интервальная нормобарическая гипокситерапия была применена у 8 пациентов с транзиторной глобальной амнезией в возрасте от 56 до 72 лет. Контролем служили 11 пациентов сопоставимых по полу, возрасту и форме заболевания пациентов, получавших медикаментозную терапию. Для постановки диагноза ТГА использовались критерии Каплана и Ходжеса-Варлоу [2]. Всем пациентам было проведено нейровизуализационное исследование (КТ или МРТ головного мозга), ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование сосудов головного мозга, исследование глазного дна.