

Возможности и пути фармакологической коррекции энергетического метаболизма мозга в клинической практике

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему антиоксидантной фармакотерапии в плане коррекции энергетического метаболизма в клинической практике. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального фармакологического инструмента отмеченной стратегии. Особое внимание уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препарата Мексиприм (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат) – средства с уникальными клинико-фармакологическими свойствами, позволяющими реализовать стратегию патогенетически обоснованной антиоксидантной нейропротекторной фармакотерапии при нарушениях мозгового кровообращения и других формах заболеваний головного мозга, а также при кардионеврологической патологии. Детально рассмотрены клиническая эффективность Мексиприма и его характеристики безопасности.

Ключевые слова: нейропротекция, антиоксиданты, нарушения мозгового кровообращения, Мексиприм.

Одним из важнейших факторов развития феномена дизадаптации организма на уровне нарушений процессов центральной регуляции сегодня признан хронический стресс. Именно длительное стрессорное воздействие способствует развитию «триады» так называемых болезней цивилизации – цереброваскулярной и психосоматической патологии, а также неврозов [8, 12]. Поэтому изучение стрессогенных реакций, прежде всего на уровне ЦНС, анализ механизмов их развития и путей возможной фармакологической коррекции в последние годы привлекает особое внимание не только нейрофармакологов, но и клиницистов – неврологов, терапевтов, семейных врачей, в повседневной практике которых стресс-индуцированная патология занимает ведущее место. При этом все больший интерес в последние годы проявляется к использованию препаратов преимущественно антиоксидантного типа действия, играющих важную роль в терапии самых разнообразных заболеваний и прочно утвердившихся в современной клинической практике.

С чем же связан упомянутый интерес исследователей и клиницистов к данной группе лекарственных средств? Ответ кроется, прежде всего, в значимости реакций оксидативного стресса в нарушениях жизнедеятельности ЦНС и в патогенезе всех форм «болезней цивилизации», а также в обосновании необходимости коррекции свободнорадикальных процессов как важнейшего направления нейропротекторной фармакотерапии.

Образование свободных радикалов является одним из самых универсальных механизмов жизнедеятельности клетки и процессов, реализующихся в межклеточном пространстве. Свободные радикалы служат неотъемлемыми спутниками окислительных реакций и обладают мощной химической и биологической активностью.

В целом, свободнорадикальное окисление следует рассматривать как необходимое метаболическое звено в окисли-

тельном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, иммунных реакциях и т.д. В частности, свободные радикалы образуются в процессе перекисного окисления жирных кислот с изменением при этом физических свойств биологических мембран. Однако, с другой стороны, свободнорадикальное окисление является универсальным патофизиологическим феноменом при многих патологических состояниях, а также, что очень важно, обязательной и существенной составляющей механизмов возрастных изменений организма и повреждающего действия хронического стресса, сосудистой и нейродегенеративной патологии мозга и многих форм психосоматики (АГ, ИБС, НИЦД) и т.д.

Типичным явлением для всех перечисленных процессов следует назвать тканевый дефицит кислорода. При этом в условиях нарушений энергообразующих реакций и при неполном восстановлении кислорода происходит образование высокорективных и потому токсичных свободных радикалов или продуктов, которые их генерируют [21, 25]. Патологическое воздействие свободных радикалов связано, прежде всего, с их влиянием на структурно-функциональные характеристики биологических мембран. Как известно, одним из основных компонентов мембраны являются фосфолипиды. В условиях ишемии и гипоксии происходит активация перекисного окисления липидов и, в частности, мембранных фосфолипидов. Результатом этого служат нарушения естественной транспортно-защитной функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменения их проницаемости для различных ионов и, в результате, изменения в жизнедеятельности клетки, а в дальнейшем – ее деструкция и гибель [22, 24].

Особо опасны свободные радикалы для митохондрий, в частности, для митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку митохондрии используют 85–99% всего кислорода, потребляемого клетками [23], то самые большие количества супероксидрадикала образуются именно в митохондриях [10]. В результате отмечается окислительное повреждение молекулы мтДНК и соответственно повышение вероятности развития мутаций [31].

Особое значение в последние годы придают роли митохондрий в программированной гибели клеток – апоптозе, который сейчас рассматривают как один из ведущих механизмов старения и патогенеза различных заболеваний, в частности, ангионеврологической и нейродегенеративной патологии. Как было выявлено, продукты перекисного окисления непосредственно в небольших количествах стимулируют апоптоз, а в больших – вызывают некроз клетки [10]. В этих условиях главным повреждающим фактором выступает высокоактивный гидроксильный радикал ОН.

Исключительно важны упомянутые процессы именно для головного мозга, принимая во внимание последствия повреждения ДНК в постмитотических клетках, каковыми являются нейроны [22]. Повышенная продукция свободных

радикалов является одной из существенных причин длительного спазма церебральных сосудов, прогрессирования постишемического отека и дегенерации нейронов за счет нарушения целостности мембран при различных формах хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК). В последнее время оксидативный стресс рассматривают также как один из ведущих факторов патогенеза нейродегенеративной патологии, в том числе болезней Альцгеймера и Паркинсона, рассеянного склероза и т.д. [25]. Повреждающее воздействие продуктов перекисного окисления на мтДНК нейронов способствует развитию их мутаций. Как известно, нарушения белкового синтеза играют значительную роль как в патогенезе разнообразных неврологических заболеваний, так и в процессах старения, служащих их фундаментом.

Все отмеченное выше также в полной мере можно отнести и к сердечно-сосудистой системе. Активация свободно-радикального окисления способствует спазму коронарных сосудов и служит важным фактором развития стенокардии и инфаркта миокарда, ускоряет темпы развития атеросклероза, в том числе и сосудов головного мозга, приводит к реакции вазоконстрикции и т.д.

Отдельно следует рассмотреть роль оксидативного стресса в процессах старения [17]. Известно, что продолжительность жизни у различных видов животных обратно пропорциональна интенсивности окислительного метаболизма [10, 20]. Именно поэтому одной из ведущих современных теорий старения является свободнорадикальная теория [24], согласно которой главным фактором возрастных изменений организма и, в первую очередь, в головном мозге, служит активация процессов свободно-радикального окисления и образование супероксидного и гидроксильного радикалов и синглетного кислорода, обладающих непосредственным повреждающим влиянием на ткани различных органов и систем. Поскольку характерным феноменом старения является ишемия, это способствует дальнейшей активации свободно-радикальных процессов, которые, в свою очередь, усиливают ишемизацию. Таким образом, возникает «порочный круг», лежащий в основе многих форм возраст-зависимой патологии – атеросклероза, цереброваскулярных нарушений, болезни Альцгеймера и Паркинсона, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и др.

Как известно, возрастные и стресс-индуцированные изменения в организме с биохимической точки зрения во многом идентичны [18], а развитие хронического стресса может рассматриваться как своеобразная «модель» ускоренного старения. Поэтому отмеченные формы возраст-зависимой патологии являются в значительной степени и стресс-зависимыми, имея в своей основе аналогичный ведущий механизм развития – активацию свободно-радикального окисления.

Таким образом, сегодня не вызывает сомнений необходимость направленного фармакологического воздействия на процессы образования свободных радикалов, т.е. разработки веществ антиоксидантного типа действия для применения в клинической практике.

Как известно, в организме существует мощная естественная система антиоксидантной защиты, представленная как ферментами – супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, так и биологически активными веществами, защищающими наиболее повреждаемые действием свободных радикалов биологические структуры. К таким веществам относятся альфа-токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота, фенолы, мочевины, некоторые аминокислоты (метионин) и т.д. Однако в условиях значительной активации процессов свободно-радикального окисления эта система уже не в состоянии эффективно защищать структуры-мишени и организм в целом от повреждающего действия свободных радикалов. Поэтому экзогенная коррекция отмеченных

процессов является очень важным фактором прерывания отмеченного «порочного круга» и необходимым атрибутом патогенетической фармакотерапии возраст- и стресс-индуцированной патологии, которая в широком смысле может рассматриваться как «болезни адаптации». И старение в целом, и стресс-зависимые заболевания (как соматического, так и психогенного плана) характеризуются ослаблением адапционно-компенсаторных реакций и в конечном итоге «срывом адаптации», манифестирующим в виде конкретной патологии – той или иной «болезни цивилизации».

Сегодня существует большое количество лекарственных средств, которым в большей или меньшей мере присущи антиоксидантные свойства. Однако для большинства из них (аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, метионин, липоевая кислота) характерно так называемое общеметаболическое действие, т.е. отсутствие определенной специфичности относительно конкретных органов и систем. Это, с одной стороны, неограниченно расширяет спектр их клинического применения, а с другой – делает их средствами «фоновой» терапии, целесообразной только лишь в виде одного из компонентов комплексной терапии, и к тому же осложняет оценку их непосредственного вклада в эффективность такой терапии.

Другие антиоксиданты – производные фенолов (дубнол, пробукол, олифен) и ряд других или не нашли широкого применения в клинической практике, или еще недостаточно изучены, и вследствие этого их антиоксидантный потенциал остается в известной мере нераскрытым.

Учитывая все сказанное выше, понятным становится интерес как к поиску новых лекарственных средств антиоксидантного типа действия, так и к возможностям применения в этом качестве уже известных препаратов.

Одним из наиболее своеобразных и перспективных средств такого рода следует назвать производные янтарной кислоты и, в частности, этил-метил-гидроксипиридина сукцинат (ЭПС).

За последние годы был накоплен обширный массив экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о наличии уникального механизма действия и исключительно широкого клинко-фармакологического спектра у ЭПС. Однако, учитывая специфическую нейротропную активность данного средства, представляется целесообразным более подробно остановиться на возможностях и перспективах ЭПС в патологии ЦНС и, в частности, при заболеваниях мозга сосудистого, нейродегенеративного и функционального генеза.

Главной отличительной особенностью ЭПС, выделяющей его среди других препаратов ноотропного и нейропротекторного типа действия, является широта фармакологических эффектов. Все механизмы действия ЭПС в целом можно разделить на:

- а) клеточные;
- б) системные.

Данный препарат влияет на структурно-функциональное состояние нейрональных мембран и метаболизм нейрона, обладает модулирующим действием в отношении различных нейромедиаторных систем и нормализующим эффектом на нейромедиаторный дисбаланс мозга. Однако клиническая эффективность ЭПС прежде всего основана на его свойствах как антиоксиданта и антигипоксанта, которые в значительной степени и определяют его уникальность как лекарственного средства [7].

ЭПС как антиоксидант представляет особый интерес вследствие наличия у него «двойного» защитного механизма действия – блокады образования свободных радикалов и их «ловушки».

ЭПС ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в нейрональных мембранах, ответственные

за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа Fe^{2+} [9]. Кроме того, данный препарат активирует важнейшее звено естественной антиоксидантной системы организма – фермент супероксиддисмутазу, нормализует содержание липидных фракций, уменьшает индекс холестерина/фосфолипиды в нейрональных мембранах, снижает параметры микровязкости действия как «мембранный стабилизатор» [6, 7]. Наконец, ЭПС свойственна способность ингибировать образование свободных радикалов при активации синтеза простагландинов и лейкотриенов – ведущего звена повреждения нейронов при цереброваскулярной патологии. Как известно, именно нормализация свойств нейрональных мембран (клеточной и митохондриальной) является важнейшим компонентом нейропротекторного действия при ишемии и/или нейродегенеративных процессах в ЦНС [4, 7]. Подобным разносторонним мембранотропным действием не обладает ни один из применяемых в клинической практике нейропротекторов.

Еще одним существенным фармакологическим эффектом ЭПС следует назвать его антигипоксическое действие, связанное со специфическим влиянием на энергетический обмен. Сукцинат, входящий в состав ЭПС, является важнейшим компонентом цикла Кребса, оптимизируя биоэнергетический потенциал нейронов и повышая их устойчивость к гипоксии. ЭПС активирует компенсаторную активацию аэробного гликолиза и нормализует энергосинтезирующую функцию митохондрий [5, 7, 13].

Таким образом, сочетание поликомпонентного, мульти-модального антиоксидантного и антигипоксического механизмов действия ЭПС определяет его возможности как своеобразного и перспективного нейро-, стресс- и геропротектора в клинической практике. С клинико-фармакологической точки зрения ЭПС можно рассматривать как своеобразный нейротропный адаптоген, повышающий устойчивость нейронов головного мозга и сохранность функций ЦНС при неблагоприятных физиологических (старение) и патологических (стресс, ишемия, нейродегенерация) условиях.

Кроме того, ЭПС за счет своего влияния на конформационное состояние белковых макромолекул синаптических мембран и, в частности, рецепторных структур, обладает неспецифическим модулирующим эффектом в отношении различных нейромедиаторных систем. Например, данный препарат повышает сродство ГАМК-рецепторов к ГАМК, активирует дофамин- и холинергические процессы, т.е. нормализует активность именно тех систем, которые в наибольшей степени ослабляются при старении, стрессе и нейродегенеративной патологии (деменция, болезнь Паркинсона и т.д.) [7].

В результате, ЭПС также свойственны такие ценные в клиническом отношении свойства, как ноотропное, анксиолитическое и противосудорожное действие. Наконец, необходимо упомянуть и о наличии у ЭПС гиполипидемического действия (снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и увеличение уровня липопротеидов высокой плотности) и благоприятного влияния на реологию крови (ингибирование агрегации тромбоцитов и повышение антитромбогенного потенциала эндотелия сосудов) [6].

В клинической практике ЭПС оказался весьма ценным инструментом фармакотерапии и фармакопрофилактики широкого спектра заболеваний.

В последние годы все большее внимание привлекает возможность использования ЭПС в лечении хронических заболеваний ЦНС (ХНМК, ранние стадии деменций, эпилепсия), что связано со сложностью выбора оптимальной фармакотерапевтической стратегии при упомянутых заболеваниях и необходимостью применения препаратов с мак-

симально комплексным, патогенетически обоснованным механизмом действия, способствующим влиянию на различные звенья формирования патологии ЦНС. ЭПС оказывает выраженный лечебный эффект у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) всех трех стадий [1, 2], однако все же наиболее выражено его действие на ранних этапах развития патологии. ЭПС у упомянутой категории пациентов демонстрирует эффективность в отношении как субъективных, так и объективных проявлений заболевания, причем его действие проявляется достаточно быстро по сравнению с другими нейропротекторами – уже к концу 1-й недели терапии. Наибольшей динамике при терапии ЭПС подвергаются такие симптомы, как снижение работоспособности, двигательной активности, головокружение, головная боль, нарушения памяти, тревожность, социальная дезадаптация, т.е. коррекция общеневрологических и психоэмоциональных проявлений [11, 20]. Кроме того, ЭПС улучшает параметры церебральной гемодинамики при ДЭ за счет уменьшения периферического сосудистого сопротивления и улучшения венозного оттока, т.е. в результате направленного вазотропного действия [1]. Отмеченные эффекты сопровождаются уменьшением в плазме крови концентраций малонового диальдегида – одного из конечных продуктов перекисного окисления и маркера его активности, что подтверждает на уровне клинико-биохимических параметров наличие у ЭПС антиоксидантного действия. Также после курса лечения ЭПС отмечалось достоверное улучшение основных показателей нейропсихологических тестов: увеличение количества заучиваемых слов, повышение точности, качества и темпа работы, уменьшение числа ошибок, что свидетельствует о непосредственном влиянии данного препарата на когнитивные функции, т.е. о наличии у него ноотропного эффекта [12, 16]. Сходные эффекты отмечали и у пациентов с ранними стадиями сосудистой деменции [7].

Наконец, необходимо упомянуть и о перспективах применения ЭПС при тех формах патологии, где ведущую роль играют уже его системные эффекты, т.е. воздействие на нейромедиаторный баланс мозга. Сочетание анксиолитического, антиастенического, ноотропного и вегетостабилизирующего компонентов действия препарата предопределяет целесообразность его применения при неврозах с наличием тревожно-астенического симптомокомплекса, реактивных состояниях, нейроциркуляторной дистонии, алкогольном абстинентном синдроме и т.д. [14, 15].

ЭПС потенцирует клинические эффекты анксиолитиков, что позволяет уменьшить дозу последних при совместном применении и, тем самым, повысить безопасность терапии анксиолитиками, т.е. обеспечить важнейшее условие успеха в лечении тревожных расстройств [15].

Таким образом, даже краткий анализ клинических возможностей и опыта применения ЭПС свидетельствует о наличии исключительно широкого терапевтического потенциала данного средства. Вместе с тем, еще, по сути, не оценены ни остаются его фармакопрофилактические возможности.

В последние годы все большее внимание как исследователями, так и практическими врачами уделяется предотвращению или торможению перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь, сохранению возможностей для полноценной реализации социальных функций, поддержанию оптимального психоэмоционального баланса. Именно на этапе, когда накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия процесса старения, стресса либо конкретного патологического фактора еще не проявилось в виде того или иного заболевания, но для этого уже созданы все предпосылки, направленное фармако-

логическое воздействие может быть особенно эффективным. Согласно одному из определений, «фармакопрофилактика – это целенаправленный долговременный прием лекарственного средства с целью защиты от постоянно действующего патологического влияния (физической, химической, биологической или социальной природы) или предупреждения возрастных изменений организма, способных привести к развитию конкретных заболеваний» [3]. Именно такое понятие фармакопрофилактики открывает перспективы максимально широкого использования данной стратегии в практической медицине.

Учитывая то обстоятельство, что свободнорадикальное окисление и гипоксия, а также нейромедиаторный дисбаланс (прежде всего, ослабление дофамин-, холин- и ГАМК-ергических процессов), служат основой возрастных и стресс-индуцированных изменений мозга, применение ЭПС с этой точки зрения является не только патогенетически оправданным, но и вполне целесообразным.

В этой связи особо следует подчеркнуть безопасность ЭПС. По данному критерию он превосходит подавляющее большинство других нейротропных средств в целом, что обуславливает возможность реализации долговременной и прогнозируемой терапевтической и/или профилактической стратегии. Побочные эффекты ЭПС отмечают редко, и проявляются они лишь в виде тошноты, сухости во рту, сонливости, возбуждения или кожных аллергических реакций, т.е. риск развития каких-либо серьезных осложнений при применении данного препарата отсутствует.

Соответственно весьма невелики и противопоказания к приему препарата: острые нарушения функции печени и почек, детский возраст, беременность и кормление грудью.

Таким образом, ЭПС представляет собой препарат с комплексным, многозвеньевым механизмом действия (антиоксидант, мембраностабилизатор, антигипоксант, корректор нейромедиаторного баланса, ноотроп, анксиолитик) и сочетанным фармакотерапевтическим и фармакопрофилактическим эффектом.

Среди препаратов ЭПС на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает препарат Мексиприм, производимый в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированный по показателю це-

на/качество. Мексиприм выпускают в форме таблеток по 125 мг ЭПС и раствора для инъекций (1 мл раствора содержит 50 мг ЭПС, в 1 ампуле содержится 2 мл) как для внутримышечного, так и для внутривенного применения (инфузионным либо капельным путем). Подобное сочетание дозовых и лекарственных форм позволяет максимально индивидуализировать проводимую терапию, применять гибкие лечебные схемы и курсы в зависимости от той или иной патологии, ее клинической формы и степени тяжести, особенностей анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний и т.д.

ВЫВОДЫ

Таким образом, следует подчеркнуть, что несмотря на достаточно обширный опыт клинического применения ЭПС в клинической практике его возможности как нейропротектора и «нейроадаптогена» во многом еще остаются нераскрытыми. В этом отношении весьма перспективным представляется использование данного препарата в комплексной стратегии лечения мягкого когнитивного дефицита – переходного состояния между возрастным ослаблением когнитивных функций и ранними стадиями деменции, представляющего собой одну из ведущих проблем психогериатрии. В данной ситуации сочетание фармакотерапевтического и фармакопрофилактического потенциала ЭПС (Мексиприма) может оказаться особенно ценным. Также заслуживает внимания дальнейшая расширенная апробация ЭПС (Мексиприма) при лечении таких нозологических форм, как болезнь Паркинсона и черепно-мозговая травма, где процессы свободнорадикального окисления играют важную роль в их патогенезе. Наконец, особого внимания заслуживает широкое внедрение данного препарата в общемедицинскую практику при лечении различных форм психосоматической патологии, когда коррекция нарушений центральных механизмов адаптации играет важнейшую роль, пока недооцененную врачами-терапевтами и семейными врачами. Дальнейшее накопление отечественного опыта использования Мексиприма может способствовать расширению горизонтов фармакотерапии и фармакопрофилактики ведущих форм патологии ЦНС, реализации стратегии нейро-, стресс- и геропротекции.

Можливості та шляхи фармакологічної корекції енергетичного метаболізму мозку в клінічній практиці С.Г. Бурчинський

У статті розглянуті сучасні погляди на проблему антиоксидантної фармакотерапії в плані корекції енергетичного метаболізму в клінічній практиці. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Мексиприм (етил-метилгідроксипіридину сукцинат) – засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої антиоксидантної нейропротекторної фармакотерапії при порушеннях мозкового кровообігу та інших формах захворювань головного мозку, а також при кардіоневрологічній патології. Детально розглянуті клінічна ефективність Мексиприму та його характеристики безпеки.

Ключові слова: нейропротекція, антиоксиданти, порушення мозкового кровообігу, Мексиприм.

Possibilities and approaches of pharmacological correction of brain's energy metabolism in clinical practice S.G. Burchinsky

In the present paper a modern sights to problem of antioxidant's pharmacotherapy looking on correction of energy metabolism in clinical practice have been looked. Based on this point of view, the requirements to choice of optimal pharmacological tool of this strategy have been analyzed. A main attention paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drug Mexiprim (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinat) with unique pharmacological and clinical properties, that make possible to realize the strategy of pathogenetical antioxidant's neuroprotective pharmacotherapy in treatment of cerebrovascular disturbances, and other forms of brain pathology, and ib cardioneurologic pathology A clinical efficacy of Mexiprim and its safety characteristics have been looked in detail.

Key words: neuroprotection, antioxidant, cerebrovascular disturbances, Mexiprim.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 431-05-62

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. Неврол. Психиатр. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 35–41.
2. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга // Журн. Неврол. Психиатр. – 2012. – Т. 112, № 3. – С. 44–49.
3. Бурчинский С.Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби // Вісн. Фармакол. Фарм. – 2003. – № 5. – С. 18–21.
4. Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции // Новости Мед. Фарм. – 2004. – № 10–11. – С. 6–7.
5. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. Биол. Наркол. – 2001. – № 1. – С. 27–37.
6. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – К., 2004. – 16 с.
7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. Неврол. Психиатр. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
8. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1980. – 349 с.
9. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопр. Мед. Химии. – 2001. – № 3. – С. 45–51.
10. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтол. – 1998. – Вып. 2. – С. 37–42.
11. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Фарматека. – 2009. – № 15. – С. 105–108.
12. Медведева Л.А. Применение Мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий // Неврол. Психиатр. – 2002. – № 4. – С. 38–41.
13. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний // Медицина Неотл. Сост. – 2009. – № 3–4. – С. 23–31.
14. Павлов И.С., Медведева Л.А. Мексидол в клинике пограничной психиатрии. – К., 2004. – 16 с.
15. Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В., Блинов Д.С. и др. Опыт применения мексидола в комплексной терапии конверсионного расстройства // Журн. Неврол. Психиатр. – 2009. – Т. 109, № 4. – С. 72–74.
16. Пузырева Т.А. К вопросу о применении Мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // Неврол. Психиатр. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
17. Скулачев В.П. Старение организма – особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 11. – С. 1394–1399.
18. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
19. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии // Клин. Мед. – 2003. – № 1. – С. 5–11.
20. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга // Журн. Неврол. Психиатр. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 71–74.
21. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hogen T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1993. – V. 90. – P. 7915–7921.
22. Barja G. Free radicals and aging // Trends Neurosci. – 2004. – V. 27. – P. 595–600.
23. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters // J. Biol. Chem. – 1997. – V. 272. – P. 18515–18517.
24. Harman D. Free radical theory of aging: role of the free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease processes // Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases. – N.Y.: Alan Liss Inc., 1986. – P. 3–49.
25. Timiras P.S. Physiological Basis of Aging and Geriatrics. – N.Y.: CRC Press, 2003. – 482 p.

Статья поступила в редакцию 23.04.2015