

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. Е. Александрова¹

Рассмотрены особенности противогипоксического действия синтетических веществ (олифен, аминотиолы, производные янтарной кислоты) и антигипоксантов природного происхождения. Представлены механизмы их действия, в частности рассмотрен вопрос об участии регуляторных белков (белки теплового шока — БТШ, индуцируемый гипоксией фактор — ИГФ-1), повышение экспрессии и активности которых под влиянием антигипоксантов обеспечивают возрастание устойчивости организма к недостатку кислорода.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, полифенольные соединения, механизм действия, белки теплового шока, индуцируемый гипоксией фактор

Ко второй половине XX века сложилось современное представление о гипоксии, как о важнейшем выражении общей патологии, приводящей к повреждению клеток, вызываемому различными физическими, химическими и биологическими факторами. Главным патогенетическим звеном при кислородном голодании тканей любой природы является дефицит энергии в клетках. В основе энергообеспечения клеток лежит тканевое дыхание, которое происходит на внутренней мембране митохондрий и заключается в многоэтапном переносе электронов от субстрата к кислороду, восстанавливаемому до воды. Параллельно из митохондрий выкачиваются протоны, создавая разность потенциалов на мембране, что используется для аккумуляции высвобождающейся энергии путем синтеза АТФ (окислительное фосфорилирование). Дыхательная цепь митохондрий состоит из четырех комплексов ферментов и белков, компактно локализованных на ее внутренней мембране. Нарушение стройного хода митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, какими бы причинами они ни были вызваны (недостаток субстратов, дефицит кислорода, “разобщающие” яды или яды, блокирующие ферменты дыхательной цепи), приводит к истощению запасенной в макроэргических связях энергии, необходимой для поддержания всего разнообразия биохимических реакций живого организма. Повреждающее действие гипоксии усугубляется лавинообразным накоплением недоокисленных продуктов с появлением высокотоксичных свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к дальнейшей дезорганизации дыхательной цепи и углублению энергетического дефицита в клетках. Рассматривая взаимодействие двух ведущих процессов, ответственных за развитие и течение большинства видов патологий, многие авторы видят такую последовательность событий: при гипоксии и ишемии наблюдается угнетение продукции энергии в клетках и развитие ацидоза, это активирует свободнорадикаль-

ные процессы и ингибирует антиоксидантную защиту. Продукты перекисного окисления липидов, повреждая мембраны (в том числе митохондриальные), усугубляют нарушения энергетического обмена, т.е. создается порочный круг [5, 9, 22].

Понимание фундаментальной роли гипоксии в генезе большинства патологических состояний стимулировало проведение целенаправленного поиска и изучения специфических антигипоксантов, т.е. веществ, антигипоксическая активность которых преобладает в общем спектре фармакологического действия и связывается с их непосредственным действием на митохондриальное дыхание и сопряженное с ним фосфорилирование, с коррекцией транспорта кислорода или увеличением метаболической адаптации к гипоксии.

Пионерами в создании таких средств (60-е годы XX века) явились сотрудники кафедры фармакологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге (В. М. Виноградов, Л. В. Пастушенков, А. Е. Александрова и др.). Ими же был введен и термин “антигипоксанты”. В последующем исследования в этом направлении стали проводить во многих лабораториях нашей страны и за рубежом. К настоящему времени в России доведены до стадии промышленного производства и клинического применения более десятка специфических антигипоксических средств, различающихся механизмами действия.

Оправданным путем коррекции энергодефицитных состояний, возникающих при гипоксии, является использование веществ, близких к естественным редокс-переносчикам, способным участвовать в электронном обмене между отдельными компонентами дыхательной цепи митохондрий [2, 9, 20]. Наиболее известным представителем этой группы является созданный в Санкт-Петербурге (Ю. В. Медведев, А. Е. Александрова, С. Ф. Енохин) препарат олифен, выпускаемый также под названием гипоксен. Препарат представляет собой полиоксифенилен с молекулярной массой 750 Да. По величине электронно-обменной емкости олифен превосходит естественные

¹ Межрегиональный центр “Адаптоген”, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., 47/5.

дыхательные ферменты (убихинон Q_{10} и цитохромы). В многочисленных экспериментальных исследованиях установлена высокая антигипоксическая активность олифена независимо от причин, ее вызывающих [5]. Изучение механизма антигипоксического действия в опытах на изолированных митохондриях печени показало, что препарат обладает непосредственным действием на энергообразующую внутреннюю мембрану митохондрий. Он способен забирать восстановленные эквиваленты как с НАДН, так и сукцинатдегидрогеназы и переносить их до терминального конца дыхательной цепи — цитохромоксидазы. Ускорение процесса фосфорилирования и повышение выхода энергии на единицу потребленного кислорода при одновременном снижении скорости эндогенного дыхания, возможно, частично связано с оптимизацией содержания в митохондриальной мембране убисемихиноидных форм кофермента, ответственных за эффективность переноса электронов и сопряженное с ним фосфорилирование в дыхательной цепи. Можно полагать, что при гипоксии олифен, являясь функциональным аналогом эндогенного убихинона, способен осуществлять присущую коэнзиму в физиологических условиях функцию переносчика восстановительных эквивалентов между комплексами I, II и комплексом III дыхательной цепи — челночная роль, утрачиваемую в условиях гипоксии из-за возникновения термодинамического блока в области комплекса III и частичной утечки убихинона из поврежденных при гипоксии митохондриальных мембран [20]. В постгипоксическом периоде олифен за счет шунтирующего механизма в переносе электронов способствует быстрой разгрузке тканей от недоокисленных продуктов, нормализации рН и восстановлению функций митохондрий. С этим положением согласуются результаты проведенных экспериментов на кроликах и собаках. Добавление олифена в дозе 30 мг/кг в трансфузионную жидкость после смертельной кровопотери сопровождалось уменьшением степени ацидоза, лактацидемии, повышением усвоения глюкозы, пировиноградной кислоты и быстрой нормализацией показателей напряжения кислорода и окислительно-восстановительного потенциала тканей мозга [5].

Наряду с антигипоксической олифен проявляет антиоксидантную активность, которая обусловлена химической природой препарата. Олифен относится к продуктам фенольного типа, антиоксидантные свойства которых связаны с наличием в их структуре слабых фенольных гидроксильных групп, легко отдающих свой атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами. Сами они превращаются в малоактивные феноксильные радикалы. Антиоксидантная активность олифена неоднократно была показана в условиях целого организма и в опытах *in vitro* [5, 6, 25, 33].

Антиоксидантные свойства олифена вносят вклад в проявление его антигипоксической активности, так как в условиях недостатка кислорода в клетках резко

ускоряется генерация активных форм кислорода, усугубляющих повреждение митохондриальных мембран. Об этом свидетельствуют данные, полученные на модельных ферментных системах и изолированных митохондриях печени крыс. Препятствуя генерации и повреждающему действию активных форм кислорода, олифен уменьшает рассеивание энергии на уровне I комплекса дыхательной цепи и тем самым увеличивает эффективность сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [12].

Одновременно выраженные антигипоксические и антиоксидантные свойства обусловили широкий спектр фармакологической активности олифена, связанной с коррекцией энергозависимых процессов: стресспротекторная, актопротекторная, регенераторная, иммуностропная, противовоспалительная и др. Уникальные свойства олифена предопределили интерес к нему врачей разных специальностей. Положительные результаты были получены при включении олифена в комплексную терапию больных с разными формами ишемической болезни сердца, при заболеваниях нервной системы (атеросклеротическое поражение мозговых сосудов, черепно-мозговая травма, эпилепсия и др.), органов дыхания и др. [5, 25, 33].

Другую известную группу антигипоксантов составляют производные аминотиолов, куда входят гутимин (родоначальник класса антигипоксантов) и родственные ему соединения последующих поколений. Среди них более других изучен амтизол (3,5-диамино-1,2,4-триадизол). Установлено разностороннее корригирующее влияние амтизола на метаболические процессы при гипоксических состояниях [3, 15, 32]. Особая роль при этом отводится повышению интенсивности гликолиза с сопутствующим усилением утилизации лактата в глюконеогенных реакциях с результирующим ослаблением ацидоза и ресинтезом углеводов — наиболее выгодных, но дефицитных источников энергии при гипоксии. Важным моментом в антигипоксическом действии амтизола является также антилиполитическая активность [2, 3, 15]. В отличие от олифена, он не обладает непосредственным действием на дыхательную цепь митохондрий. Об этом свидетельствуют результаты опытов на изолированных митохондриях печени крыс. В условиях *in vitro* при внесении препарата в суспензию выделенных из печени крыс митохондрий ни на одном из использованных субстратов (пируват, изоцитрат, α -кетоглутарат, глутамат, сукцинат, малат, β -оксибутират) не было отмечено изменений основных параметров дыхания митохондрий. Показано, что при использовании барокамеры после “спуска” крыс с “высоты” гипоксическая гипоксия, даже значительная по выраженности (до 11 км) и длительности (до двух часов), не вызывает стойких нарушений отрегулированности митохондрий. Более того, митохондрии таких животных в условиях аэробноза довольно быстро приобретают большую пропускную способность, обеспечивая более

высокий уровень дыхания и сопряженного с ним фосфорилирования. Обнаруженные изменения расценены как компенсаторные, способные обеспечить быстрое восстановление энергетического статуса ткани после прекращения гипоксического воздействия [3]. Предгипоксическое введение амтизола способствовало усилению изменений всех характеристик дыхания, которые вызывала одна гипоксия. Так как оно не проявлялось в условиях *in vitro*, его следует рассматривать как опосредованное. Очевидно, амтизол способен вызывать в организме компенсаторные реакции, сходные с теми, которые происходят при адаптации к недостатку кислорода. Таким образом, он облегчает формирование состояния митохондрий, обеспечивающего более эффективное энергообразование. В связи с этим механизм антигипоксического действия антигипоксантов группы аминотиолов сопоставим со срочной адаптацией к гипоксии.

Известно, что все антигипоксанты в той или иной степени влияют на процессы свободнорадикального окисления и эндогенную антиоксидантную систему. Это влияние заключается в прямом или косвенном действии. Косвенное влияние присуще всем антигипоксантам и вытекает из основного — поддержания достаточно высокого энергетического потенциала при дефиците кислорода, что в свою очередь предотвращает негативные сдвиги, которые в конечном итоге и приводят к активации свободнорадикального окисления и угнетению антиоксидантной системы. [25, 33] Прямое антиоксидантное действие амтизола выявлено в модельных опытах *in vitro* при регистрации хемилюминесценции, вызванной O_2 в системе гипоксантин – ксантиноксидаза – люминол, а также люминол-зависимое свечение, инициированное активными формами кислорода, выделяемыми стимулированными нейтрофилами. При этом амтизол более чем на порядок уступал олифену [6].

Клинические наблюдения подтвердили экспериментальные данные. Амтизол успешно прошел испытания при широком круге заболеваний, в развитии которых существенную роль играет гипоксический синдром (инсульт, инфаркт, миокарда, явления общей гипоксии, развивавшейся в результате остановки кровообращения, критические нарушения гемодинамики, одномоментные эпизоды асфиксии) [31, 32].

Длительное время проводились интенсивные исследования по обоснованию использования при гипоксических состояниях янтарной кислоты и ее производных [17]. Исследования этих средств базируются на представлениях о последовательных при развитии гипоксии повреждениях митохондриальных комплексов, приводящих к нарушениям энергосинтезирующей функции дыхательной цепи, которые начинаются на субстратном и распространяются к терминальному ее участку. При инактивации НАД-зависимого пути окисления использование средств, усиливающих сукцинатоксидазное окисление, можно рассматривать как

включение компенсаторного пути образования АТФ. Однако установлено [20], что введение с этой целью экзогенной янтарной кислоты малоэффективно в связи с ее низкой проницаемостью через биологические мембраны. Включение сукцинатоксидазного окисления достигают путем введения предшественников янтарной кислоты (янтарный полуальдегид, ГОМК) либо путем введения различных органических сукцинатсодержащих соединений, которые способствуют проникновению ее в клетку. Так, в присутствии мексидола (оксиметилэтилпиридина сукцинат) отмечена активация сукцинатоксидазного пути окисления, которая в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить способность цитохромного участка к образованию энергии. С этим авторы связывают неоднократно зарегистрированные антигипоксические эффекты мексидола. Как и другие антигипоксанты, мексидол обладает выраженной антиоксидантной активностью [11, 20].

При рассмотрении механизмов защитного действия фармакологических веществ от повреждающих воздействий последнее время большое внимание уделяется регуляторным белкам, чаще всего, системе белков теплового шока — БТШ (Hsp — heat shock proteins). Первоначально так была названа группа белков, индукция синтеза которых была обнаружена в ответ на тепловой шок [53]. В последующем было установлено, что БТШ экспрессируются не только в ответ на тепловой шок, но и на другие стрессовые воздействия. Поэтому их также называют стресс-белки. Кроме того, выяснилось, что эти белки обеспечивают так называемую кросс-толерантность, т.е. синтезируя их в ответ на один вид повреждающего фактора, клетки приобретают устойчивость и к другим видам стресса. Известно 5 основных семейств белков теплового шока (Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp100, а также низкомолекулярные sHsp) [14]. Универсальность феномена БТШ обнаружена у всех организмов (от бактерий до человека) [47, 51]. БТШ играют существенную роль и в нормальных условиях, контролируя образование окончательной структуры вновь синтезируемых белков, транслокацию белков через мембраны, регуляцию протеолиза нестабильных белков, активность регуляторных белков, в том числе транскрипционных факторов [49]. Эти функции определяются АТФ/АДФ-регулируемым связыванием БТШ с короткими гидрофобными участками на молекуле субстрата [54]. В этом процессе участвуют белки-“помощники”: БТШ-40 и малые белки теплового шока. Особенностью генов индуцибельных БТШ является отсутствие интронов (участков гена, требующих сплайсинга — “вырезания” после транскрипции мРНК) [38]. Поэтому при тепловом шоке блокируется процессинг большинства генов, но не генов индуцибельных БТШ [57]. Кроме того, повышение температуры ведет к разработке имеющихся белоксинтезирующих частиц — полисом. Поэтому, как только мРНК белков теплового шока появ-

ляется в цитоплазме, полисомы формируются вновь, и БТШ быстро становятся основным продуктом белкового синтеза в клетке. Такой уникальный механизм синтеза БТШ приводит к накоплению этих белков в клетке даже в условиях метаболического стресса, когда снижен или остановлен синтез почти всех других белков.

Интенсивно изучается фактор, индуцируемый гипоксией — ИГФ-1 (*Hypoxia inducible factor 1 — Hif-1*), который представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из двух субъединиц — ИГФ-1 α и ИГФ-1 β . Экспрессия и активность субъединицы ИГФ-1 α тесно связана с концентрацией O_2 в клетках. При снижении pO_2 он активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез эритропоэтина, гликолитических ферментов, эндотелиального сосудистого фактора роста и других генов, связанных с образованием белков, увеличивающих транспорт и усвоение O_2 , а также метаболическую адаптацию к недостатку кислорода [55]. Показано, что ИГФ-1 α индуцирует, по крайней мере, 13 генов, кодирующих транспортеры глюкозы, а также гликолитические ферменты в ответ на гипоксию [46]. ИГФ-1 экспрессируется во многих (если не во всех) клетках в ответ на гипоксию. Даже частичное снижение экспрессии ИГФ-1 сопровождается снижением этого ответа, в том числе такого, как развитие полицитемии, гипертрофии миокарда, гипертензии легочных артерий [55]. Имеются сведения о вовлечении дыхательной цепи митохондрий в регуляцию экспрессии ИГФ-1 [40]. По данным этих авторов, блокада комплекса I электротранспортной цепи сопровождалась почти полным торможением гипоксической индукции ИГФ-1; восстанавливалась она субстратом комплекса II — сукцинатом, обеспечивающим транспорт электронов на комплекс III дыхательной цепи. Эти данные согласуются с результатами работы [43] о том, что поток электронов в комплексе III дыхательной цепи митохондрий является необходимым для экспрессии ИГФ-1. Изучая взаимодействие разных регуляторных белков, авторы приходят к выводу, что главным регулирующим фактором в транскрипции ряда протеинов является БТШ-90 [48]. Индуцируемый гипоксией фактор принадлежит к семейству подобных транскрипционных факторов, и БТШ-90 являются главными регуляторами активации ИГФ-1 α .

Анализ представленного материала позволяет признать важную роль индуцибельных стресс-белков в реализации антигипоксической активности всех рассмотренных выше групп антигипоксантов. Олифен и производные янтарной кислоты, восстанавливая поток электронов в комплекс III дыхательной цепи митохондрий, обеспечивают необходимое условие для осуществления индукции ИГФ-1 α . Более понятными становятся многочисленные благоприятные метаболические сдвиги, наблюдаемые при действии аминотиолов (гутимин, амтизол и др.) в условиях гипоксии. С пред-

ставлением важной (если не главной) роли индуцибельных белков в механизме антигипоксического действия этих соединений согласуются ранее полученные данные о повышении под их влиянием содержания РНК и белков в тканях гипоксических животных [32]. Еще более определенным было высказывание о том, что гутимин, введенный до гипоксического воздействия, вызывает метаболические перестройки, а также изменения уровня дыхания митохондрий и сопряженного с ним фосфорилирования, сходные с компенсаторными реакциями, которые происходят при адаптации к недостатку кислорода [3], т.е. при активации ИГФ-1 и БТШ.

Лечебно-профилактическое действие лекарственных растений связано с наличием в их составе целого ряда биологически активных веществ (БАВ), относящихся к различным классам природных химических соединений. Наиболее распространенными из них являются фенольные производные. Их доля составляет около 30 % от всей образующейся на Земле биомассы. Самым многочисленным классом растительных полифенолов являются флавоноидные вещества, которые по химическому строению являются неоднородными соединениями. К ним относятся: катехины, антоцианидины, лейкоантоцианидины, халконы, дигидрохалконы, флавоны, флавононы, флаванолы, флавонолы, ауруны. Кроме флавоноидов к растительным полифенолам относятся: танины, лигнаны, меланины. Растительные полифенольные структуры характеризуются низкой токсичностью и широким спектром биологической активности. В основе многих видов их фармакологического действия, особенно зависящих от энергообеспеченности тканей, могут лежать два вида активности антигипоксическая и антиоксидантная.

В литературе имеются многочисленные указания на наличие у индивидуальных полифенольных соединений или у препаратов растительного происхождения, биологически активными веществами которых они являются, антигипоксической активности, проявляющейся при разных видах гипоксии. Так, в экспериментах на крысах выявлена антигипоксическая активность экстракта из надземной части верблюжьей колючки при острой гипобарической, гемической и тканевой гипоксии [1]. В работе [19] указывается, что проантоцианидины, выделенные из таран дубильного, верблюжьей колючки, коры дуба, родиолы, щавеля конского, коры плодов граната, кровохлебки обладают выраженным антигипоксическим действием на моделях гипобарической, нормобарической и цитотоксической гипоксии. Наиболее активными из них были проантоцианидины из коры дуба (кавергал) и тарана дубильного (катацин). На трех моделях гипоксии (гипобарическая, термокамера, гемическая) изучалась антигипоксическая активность восьми веществ полифенольной природы, выделенных из лишайников. При 7-дневном введении внутрь 12 из 8 изученных соединений показали статистически значимую защитную

активность при всех трех видах гипоксии [34]. Выраженная антигипоксическая активность экстракта остролодочника остролистного, богатого флавоноидами, продемонстрирована в работах [8, 37]. Введение его в диапазоне доз 5 – 500 мг/кг внутрибрюшинно или внутрь достоверно увеличивало продолжительность жизни лабораторных животных в условиях гипоксической гипоксии. Введение мышам в желудок препаратов сока алоэ (10 мл/кг), отвара почек березы (10 мл/кг) или экстракта чаги бифунгина (2 мл/кг) за 1 ч до помещения животных в герметические камеры способствовало существенному удлинению их жизни. На модели гистотоксической гипоксии (нитропруссид натрия) настоек крапивы в дозах 0,5; 2; 10 мл/кг увеличивал продолжительность жизни мышей в среднем на 50, 30 и 20 % соответственно. [27] Этими же авторами показано, что экстракт крапивы двудомной (0,1 мл/кг) оказывал защитное действие на выработку и воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у мышей после гипоксической травмы, т.е. положительно влиял на сохранение памяти. Увеличение сниженного биосинтеза белка кардиомиоцитами в условиях аноксии миокарда свиней наблюдалось при введении в бескислородный перфузат настойки культуры клеток полисициаса папоротниколистного (заменитель женьшеня) в дозе 0,5 мл на 1000 мл перфузата [16]. По данным [29], применение препаратов левзеи, содержащих флавоноиды, снизило проявления ишемии миокарда, а также концентрацию фибриногена и вязкость крови. Причем эффекты по гемореологической активности были сопоставимы с действием пентоксифиллина.

В многочисленных исследованиях показана выраженная антигипоксическая активность препаратов, созданных на основе родиолы розовой [7, 18, 23]. В опытах на мышах, подвергавшихся острой гипобарической гипоксии, внутрибрюшинное введение экстрактов из наземной части шалфея лекарственного или шалфея сухостепного оказало защитное действие — повышение длительности жизни на 40 и 60 % [36]. При предварительном введении экстракта шлемника байкальского (200 мг/кг) или бадана толстолистного (300 мг/кг) животным, помещенным в гермообъем на 2 ч, выявлялся их отчетливый антигипоксический эффект (увеличение времени жизни животных) [35]. В других экспериментах на крысах с воздействием гипоксии отмечено благоприятное влияние экстрактов шлемника байкальского в отношении нормализации нарушенной когнитивной активности животных [28].

В работе [26] проведено скрининговое исследование противогипоксической активности соков, водных и спиртовых извлечений из 358 растений. Использовались несколько препаратов сравнения, в том числе амтизол. Способность повышать устойчивость к гипоксической и смешанным формам гипоксии выявлена у 112 растений. Из них у 45 действие было сравнимо с эталонными препаратами. У 6 растений: донника лекарственного, крапивы двудомной, буравчика лекарст-

венного, касатика молочно-белого, остролодочника остролистного, лабазника вязолистного эффект был выше, чем у амтизола. Нами проведено изучение антигипоксической и антиоксидантной активности индивидуальных химических веществ и комплексных извлечений из 19 видов растительного сырья. Выраженная антигипоксическая активность в условиях гипобарической гипоксии выявлена у экстрактов из чаги, черного и зеленого чая, хмеля, хвоща, календулы, лимонника, шалфея, ромашки.

Механизм антигипоксического действия растительных полифенолов сходен с механизмом подробно рассмотренного синтетического полифенольного препарата олифена. Так, в работе [13] сообщается о выраженной антигипоксической активности у флавоноидного препарата леспеплана. Авторы считают, что она обусловлена способностью выполнять челночную функцию переноса электронов между флавопротеидами и цитохромной системой. В дальнейшем было показано [21], что природные полифенольные соединения действуют на уровне НАДН-дегидрогеназ, наиболее уязвимом участке дыхательной цепи митохондрий при дефиците кислорода. Подробно описаны эффекты витамина К₃ (менадион, 2-метил-, 1,4-нафтохинон), который встраивается в дыхательную цепь с помощью фермента менадионредуктазы (ДТ-диафоразы), имеющейся в достаточно больших количествах в тканях. Витамин К₃ шунтирует поток электронов на участке NADH-КоQ и способствует восстановлению прерванного при гипоксии потока электронов от NADH к терминальному участку дыхательной цепи. Прямое воздействие флавоноидов шлемника байкальского (байкалина) с дыхательной цепью митохондрий на уровне НАДН-дегидрогеназ было отмечено в работе [30]. Авторы наблюдали нормализацию нарушенного при гипоксии процесса энергопродукции — восстанавливалась скорость дыхания митохондрий, дыхательный контроль и сопряженность окисления с фосфорилированием.

В исследованиях [41] с применением электронного парамагнитного резонанса выявлены протонфорные свойства растительных полифенолов в реакциях семихинон – хинон – гидрохинон, т.е., подобно КоQ, они способны участвовать в электронтранспортной цепи митохондрий в процессе окисления и генерации энергии.

Широкомасштабное исследование, проведенное в опытах *in vitro*, а также на мышах и морских свинках с использованием моделей разных видов гипоксии [18] позволило авторам прийти к заключению, что эпигаллохин (полимерный препарат, выделенный из *Rodiola serotina*; в его структуру входят флюороглюцин, пирогалол и пирокатехин) является типичным антигипоксантом, механизм действия которого объясняется его электронакцепторными свойствами, так как компонентами молекулы эпигаллохина являются трехатомные фенолы, составляющие до 50 % массы препарата. Авторы считают, что эти соединения в митохондриях мо-

гут выступать как аналоги убихинона. С результатами этой работы согласуются наблюдения авторов исследования [45], в котором в условиях *in vitro* под влиянием экстрактов родиолы розовой наблюдалось улучшение дыхательной функции митохондрий и увеличение энергообразования.

Как и синтетическим антигипоксантами, растительным полифенольным соединениям присуща антиоксидантная активность. В многочисленных работах показано, что флавоноиды активны в отношении различных активных форм кислорода: перекисей липидов, пероксил-липидов, гидроксил-радикалов, радикалов окиси азота, синглетного кислорода и супероксиданион-радикала [39, 44, 50].

Изучая антигипоксическое действие препаратов растительного происхождения при разных повреждающих воздействиях, исследователи (так же как и при изучении синтетических антигипоксантов) обратили внимание на роль индуцибельных стресс-белков в реализации обнаруженных защитных эффектов. Так, в экспериментах [7] показано, что применение экстракта родиолы розовой в течение 8 дней приводило к кардиопротекторному эффекту в условиях ишемического и реперфузионного повреждения. Авторы отметили совпадение эффективности восстановления функциональных свойств сердечной мышцы и ее устойчивость к реперфузионному повреждению с динамикой появления фракции индуцибельных БТШ-70 в белковом спектре кардиомиоцитов. В пользу подобного механизма действия свидетельствуют и ранее опубликованные данные о способности экстракта родиолы и других адаптогенов инициировать в условиях гипоксии биосинтез белков и увеличивать концентрацию нуклеиновых кислот в клетках [24, 32].

Перспективность использования антигипоксантов растительного происхождения определяется тем, что в них содержится комплекс БАВ с разными механизмами действия. Чем разнообразнее препарат способен вмешиваться в процессы, вызываемые дефицитом кислорода, тем на более выраженный защитный эффект мы вправе рассчитывать. Несомненным преимуществом растительных антигипоксантов, по сравнению с синтетическими, является их низкая токсичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсхата Сидибе, VII Межд. съезд "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения", Санкт-Петербург (2003), сс. 132 – 135.
2. А. Е. Александрова, *Проблемы туберкулеза*, № 3, 47 – 50 (1994).
3. А. Е. Александрова, *Автореф. дис. д-ра. мед. наук*, Ленинград (1978).
4. А. Е. Александрова, И. В. Брайловская, Л. В. Слепнева, *Вопр. мед. химии*, **26**(4), 435 – 438 (1980).
5. А. Е. Александрова, С. Ф. Енохин, Ю. В. Медведев, III Межд. съезд "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения", Санкт-Петербург (1999), сс. 7 – 12.
6. Е. В. Антоненкова, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Санкт-Петербург (1996).
7. С. А. Афанасьев, А. В. Крылатов, Т. В. Ласукова, Ю. Б. Лишманов, *Биохимия*, **61**(10), 1779 – 1784 (1996).
8. С. М. Бахтина, *Всерос. научн. конгресс "Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств"*, Санкт-Петербург (1996), сс. 120 – 121.
9. В. М. Виноградов, А. Е. Александрова, Л. В. Пастушенков, *"Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии"*, Минск (1973), сс. 33 – 49.
10. В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко, *Психофармакол. и биол. наркол.*, № 1, 27 – 37 (2001).
11. Т. А. Воронина, *Психофармакол. и биол. наркол.*, № 1, 2 – 12 (2001).
12. Е. В. Гришина, Н. С. Юрков, И. В. Шарова и др., III Съезд биохимического общества, Санкт-Петербург (2002), сс. 149 – 150.
13. В. Г. Гуляев, П. П. Ценисенко, С. Ф. Туляева, II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний", Гродно (1991), сс. 242 – 243.
14. Н. Б. Гусев, Н. В. Богачева, С. Б. Марстон, *Биохимия*, **67**(5), 613 – 623 (2002).
15. И. В. Зарубина, *Автореф. дис. д-ра. биол. наук*, Санкт-Петербург (1999).
16. А. П. Кашаускас, А. А. Тамуляничюс, Д. А. Кондратас, II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний", Гродно (1991), сс. 242 – 243.
17. М. Н. Кондрашова, *Биофизика*, **34**(3), 450 – 458 (1989).
18. А. Г. Курмуков, М. Н. Айзиков, С. С. Рахимов, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 45 – 48 (1986).
19. А. Г. Курмуков, С. С. Назруллаев, Д. Г. Абдуллаходжаева, II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний", Гродно (1991), с. 245.
20. Л. Д. Лукьянова, *Биол. эксперим. биол.*, **124**(9), 245 – 254 (1997).
21. Л. Д. Лукьянова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 44 – 47 (1992).
22. Л. Д. Лукьянова, *Всерос. конф. "Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция"*, Москва (1999).
23. Т. Ф. Марина, Е. А. Краснов, А. С. Саратиков, *Всес. конф. "Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока"*, Новосибирск (1989).
24. Л. В. Маслова, Ю. Б. Лишманов, Г. А. Смагин, *Бюл. эксперим. биол.*, № 4, 48 – 50 (1989).
25. Ю. В. Медведев, А. Д. Толстой, *Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма*, Москва, "Терра-Календер и Промоушн" (2000).
26. Л. В. Пастушенков, Е. Е. Лесиовская, Н. Ю. Фролова и др., *Фито-ремедиум*, № 1, 3 – 11 (2001).
27. В. Г. Пашинский, Л. В. Ратахина, Н. В. Грибель, Т. Н. Поветьева, II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний", Гродно (1991).
28. О. В. Першина, Н. И. Суслов, Н. В. Провалова и др., *Бюл. эксп. биол.*, № 1, 27 – 30 (2002).
29. М. Б. Плотноков, О. И. Алиев, М. Ю. Маглов и др., V Росс. нац. конгресс "Человек и лекарство", Москва (1998).
30. Р. Р. Сайфутдинов, В. А. Хазанов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **6**(5), 27 – 30 (1998).
31. Н. Ю. Семиголовский, К. Н. Шперлинг, Р. Б. Нефедов, *Рос. научн. конф. "Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы"*, Санкт-Петербург (1994).
32. А. В. Смирнов, И. В. Аксенов, К. К. Зайцева, *Воен. мед. ж.*, № 10, 36 – 40 (1992).
33. В. С. Смирнов, М. К. Кузьмич, *Гипоксен*, Санкт-Петербург, Москва "Фарминдекс" (2001).

34. Н. В. Федорова, П. П. Денисенко, Ю. Б. Керимов, *II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний"*, Гродно (1991).
35. В. А. Хазанов, Р. Р. Сайфутдинов, Н. Р. Смирнов, *V Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (1998).
36. Е. В. Хайдукова, Л. С. Теслов, А. А. Алифанов, *VI Межд. съезд "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения"*, Санкт-Петербург (2002), сс. 528 – 531.
37. С. Н. Харламова и др., *II Всес. конф. "Фармакологическая коррекция ги-поксических состояний"*, Гродно (1991), с. 253.
38. Ю. Л. Шевченко, А. С. Свистов, В. В. Тыренков и др., *Физиология человека*, **25**(1), 134 – 139 (1999).
39. S. A. V. E. Acker van, G. P. Balen van, D-J. Berg van den, et al., *Biochem. Pharm.*, **56**, 935 – 945 (1998).
40. F. H. Agani, P. Pichinle, J. C. Chavez, J. C. Manna, *J. Biol. Chem.*, **275**(46), 35863 – 35867 (2000).
41. W. Bors, C. Mishel, and K. Stettmair, *Arch. Biochem. Biophys.*, **374**(2), 347 – 355 (2000).
42. B. Bukan and A. L. Horwich, *Cell*, **92**, 351 – 354 (1998).
43. N. S. Chandel, E. Maltege, E. Gold-Wasser, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **95**, 11715 – 11720 (1998).
44. N. Fumio, M. Masao, G. Keiichi, and H. Yukihiro, *Biosci., Biotechnol. and Biochem.*, **9**, 1621 – 1623 (1999).
45. C. Hohgjingtion, (H. Z. Zheng, et al. eds.), **6**, 5658 – 5678, (1997).
46. N. V. Iyer, L. E. Kotch, F. Agani, et al., *Genes Dev*, **12**, 146 – 162 (1998).
47. S. Lindquist and E. A. Craig, *Ann. Rev. Genet.*, **22**, 631 – 635, (1988).
48. E. Minet, D. Mottet, G. Michel et al., *Febs Lett.*, **460**(2), 251 – 256 (1999).
49. R. I. Morimoto, A. Tissieres and C. Georgopoulos, *The biology of heat shock proteins and molecular chaperones*, N. Y.: Gold Spring Harbor (1994).
50. K. Nakagawa, Kawagoe, M. Yoshimura, et al., *Journal of Health Science*, **46**(6), 509 – 512 (2000).
51. L. Nover, *Heat shock responce*, Ed. L. Nover Florida (1991).
52. C. Rice-Evans, N. J. Miller, and G. Paganga, *Free Radical Biol. Med.*, **20**(7), 933 – 956 (1996).
53. F. Ritossa, *Experientia*, **17**, 571 (1962).
54. S. Kudiger, A. Buchberger, and B. Bukan, *Nature Struct. Biol.*, **4**, 342 – 345 (1997).
55. G. L. Semenza, *Biochem. Pharmacol.*, **59**, 47 – 53 (2000).
56. N. Sugihara, M. Ohnishi, M. Imamura, and K. Furuno, *Journal of health science*, **47**(2), 99 – 106 (2001).
57. H. J. Yost and S. Lindquist, *Mol. Cell. Biol.*, **11**, 1062 (1999).

Поступила 17.11.04.

ANTIHYPOXANT ACTIVITY AND MECHANISMS OF ACTION OF SOME NATURAL AND SYNTHETIC COMPOUNDS

A. E. Aleksandrova

"Adaptogen" Interregional Research Center, Piskarevskii prospect 47/5, St. Petersburg, 195067 Russia

The role of hypoxia as one of the main factors in the development of various pathologic processes is discussed. The antihypoxic efficacy and mechanisms action of synthetic drugs (oliphen, amtizole, mexidol) and some polyphenolic agents of plant origin are considered. Among the mechanisms of antihypoxant action of these drugs, an especially important role belongs to the stimulation of expression of heat shock proteins and hypoxia-induced factors, which increase the stability of organism under the conditions of oxygen insufficiency.