

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА РАННЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ С АВАРИЙНО-ОПАСНЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Нестерук А.В., Шалимов П.М.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал»

Резюме. Клиническая картина при отравлении аварийно-опасными химическими веществами различных типов характеризуется как специфическими изменениями, непосредственно связанными с механизмами их прямого токсического действия, но и развивающимися вторичными неспецифическими патогенетическими процессами, в первую очередь, гипоксией и оксидативным стрессом. Указанные неспецифические процессы могут играть значительную роль при отравлении уже на ранних этапах, особенно в тяжелых случаях, что предопределяет необходимость разработки принципиально новых средств медицинской защиты в условиях возможных аварий на объектах химической промышленности.

Целью настоящего исследования являлось обоснование выбора комплекса фармакологических препаратов, перспективных для создания средств ранней неспецифической патогенетической терапии при отравлении аварийно-опасными химическими веществами. В ходе работы осуществлялся анализ и обобщение данных современных исследований, а также теоретический синтез комплексного многофакторного подхода к решению научной проблемы медицинской защиты. В основу обоснования выбора комплекса фармакологических препаратов положена взаимосвязь гипоксии, оксидативного стресса и неспецифических механизмов цитотоксичности, центральными элементами которой являются нарушения энергообеспечения, свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы. Обоснован комплексный подход к созданию неспецифических фармакологических средств коррекции, основанный на оптимизации основного и компенсаторного пути энергообеспечения, поддержания в оптимальном состоянии эндогенной антиоксидантной системы, ограничения образования активных форм кислорода и других прооксидантов, а также их инактивации. Показана необходимость обеспечения высокой проникающей способности фармакологических средств через

клеточные мембраны в митохондриях, имеющие важное значение в развитии неспецифических реакций и оксидативного стресса. Для дальнейших медико-биологических исследований обоснован выбор комплекса из четырёх фармакологических препаратов, обладающих широким спектром антиоксидантного и антигипоксического действия – мелатонин, мексидол, гипоксен и α -липоевая кислота.

Ключевые слова: неспецифические механизмы; энергообеспечение; свободные радикалы; антиоксиданты; антигипоксанты; ранняя патогенетическая терапия

PHARMACOLOGICAL MEANS OF EARLY NONSPECIFIC CORRECTION IN THE MEDICAL SUPPORT SYSTEM IN EMERGENCY SITUATIONS WITH HAZARDOUS CHEMICALS

Nesteruk A.V., Shalimov P.M.

Federal State Unitary Enterprise «Scientific Center «Signal»

Abstract. The clinical picture of poisoning with hazardous chemicals of various types is characterized both by specific changes directly related to the mechanisms of their direct toxic effect, but also by developing secondary nonspecific pathogenetic processes, primarily hypoxia and oxidative stress. These nonspecific processes can play a significant role in poisoning already at early stages, especially in severe cases, which determines the need to develop fundamentally new means of medical protection in conditions of possible accidents at chemical industry facilities.

The purpose of this study was to substantiate the choice of a complex of pharmacological preparations promising for the creation of means of early nonspecific pathogenetic therapy for poisoning with hazardous chemicals. In the course of the work, the analysis and generalization of modern research data was carried out, as well as the theoretical synthesis of a complex multifactorial approach to solving the scientific problem of medical protection. The rationale for the choice of a complex of pharmacological drugs is based on the relationship of hypoxia, oxidative stress and nonspecific mechanisms of cytotoxicity, the central elements of which are energy supply disorders, free radical processes and the state of the antioxidant system. A comprehensive approach to the creation of non-specific pharmacological correction means based on optimization of the main and compensatory pathways of energy supply, maintenance of the endogenous antioxidant system in an

optimal state, restriction of the formation of reactive oxygen species and other pro-oxidants, as well as their inactivation is substantiated. It is shown that it is necessary to ensure high penetration of pharmacological agents through cell membranes into mitochondria, which are important in the development of nonspecific reactions and oxidative stress. For further biomedical research, the choice of a complex of four pharmacological drugs with a wide spectrum of antioxidant and antihypoxic effects - melatonin, mexidol, hypoxene and alpha-lipoic acid – is justified.

Keywords: nonspecific mechanisms; energy supply; free radicals; antioxidants; antihypoxants; early pathogenetic therapy

Введение

Защита специалистов и населения в условиях возможных чрезвычайных ситуаций с аварийно-опасными химическими веществами является актуальной задачей. В настоящее время оказание первичной медико-санитарной помощи пострадавшим личным составом сил гражданской обороны осуществляется с использованием комплекта индивидуального медицинской гражданской защиты (КИМГЗ), комплектация которого лекарственными препаратами и медицинскими изделиями осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1164н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинской гражданской защиты для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи».

Комплектование КИМГЗ лекарственными препаратами рассчитано в том числе и на обеспечение личного состава, выполняющего задачи в районах возможного химического загрязнения (заражения) – включает средства антидотной терапии карбоксим, натрия тиосульфат и атропин. При этом антидоты обладают специфичностью к конкретным соединениям и не могут обеспечить защиту от всех потенциально опасных веществ, используемых в химической промышленности.

Клиническая картина при отравлении аварийно-опасными химическими веществами различных типов характеризуется не только специфическими изменениями, непосредственно связанными с механизмами их токсического

действия, но и развивающимися вторичными неспецифическими явлениями. В первую очередь такие эффекты связаны с нарушениями функции дыхания и сердечной деятельности, приводящими к развитию неспецифических патогенетических процессов – широкого спектра гипоксических и оксидативных стресс-состояний. В настоящее время на ранних этапах проводится только антидотная терапия в отношении ограниченного ряда токсических веществ, а также элементы симптоматической терапии. Коррекция возникающих неспецифических патогенетических процессов отсутствует.

Вместе с тем, указанные вторичные неспецифические процессы могут играть значительную роль в общей клинической картине отравления – отсутствие антидотов или несвоевременное оказание помощи может приводить к повышению тяжести протекания интоксикации, развитию осложнений и отдаленных негативных последствий, а также увеличению вероятности летального исхода.

Возникающие осложнения зависят от типа химического вещества, пути попадания в организм человека, тяжести отравления и своевременности оказания первой и первичной медико-санитарной помощи [1]. В тяжелых случаях могут наблюдаться острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения функционирования центральной нервной системы, пневмонии, другие функциональные и глубокие структурные нарушения, онкологические заболевания.

Таким образом, возникает необходимость разработки принципиально нового подхода к медицинской защите, обеспечивающего раннюю неспецифическую патогенетическую коррекцию проявлений интоксикации.

Целью исследования являлось обоснование выбора комплекса фармакологических препаратов, перспективных для создания средств ранней неспецифической патогенетической терапии при отравлении аварийно-опасными химическими веществами.

Материалы и методы

В ходе работы осуществлялся анализ и обобщение данных современных научных исследований по проблеме развития неспецифических реакций и оксидативного стресса, а также их фармакологической коррекции. На основании полученных данных проведен теоретический синтез комплексного многофакторного

подхода к неспецифической медицинской защите при чрезвычайных ситуациях с аварийно-опасными химическими веществами.

Результаты исследования

В основе обоснования выбора комплекса фармакологических препаратов для ранней неспецифической патогенетической терапии была положена взаимосвязь гипоксии, оксидативного стресса и неспецифических механизмов цитотоксичности, центральными элементами которой являются нарушения энергообеспечения, свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы. Обобщенная авторами схема указанного взаимодействия представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема взаимосвязи гипоксии, оксидативного стресса и неспецифических механизмов цитотоксичности

Возникающая при отравлении различными химическими соединениями гипоксия, независимо от первичных механизмов их токсического действия, приводит к снижению транспорта кислорода в организме и митохондриальной дисфункции, сопровождающейся нарушениями процессов окислительного фосфорилирования и утечкой электронов из электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). В результате снижаются биоэнергетические возможности клетки и увеличивается содержание активных форм кислорода, что приводит к активации свободнорадикальных процессов, в том числе за

счет нарушения энергозависимых механизмов поддержания гомеостаза внутриклеточного кальция, и запуску каскада взаимосвязанных процессов. Рост количества прооксидантов приводит к повреждению клеточных мембран, дальнейшему снижению энергетических возможностей клетки и увеличению содержания кальция, что в свою очередь замыкает круг и приводит к лавинообразному усилению свободнорадикальных процессов.

Образующиеся свободные радикалы приводят к нарушению процессов синтеза белка и клеточного деления на этапах репликации, транскрипции и трансляции. Механизмы репарации ДНК являются энергоемкими и создают еще большее давление на энергетические возможности клетки. Нарушения синтеза белка приводят к снижению ферментативной активности, в том числе эндогенной антиоксидантной системы.

Кроме того, неконтролируемые свободнорадикальные процессы приводят к снижению антиоксидантных возможностей клетки – как за счет прямой инактивации ферментативного звена, так и истощения эндогенной антиоксидантной системы в целом. Тем самым запускается каскад взаимосвязанных реакций. Итогом указанных процессов является развивающийся оксидативный стресс, сопровождающийся массовым повреждением липидов, белков, ДНК.

Таким образом, с точки зрения разработки средств неспецифической фармакологической коррекции, наиболее перспективными звеньями патогенеза являются нарушения энергообеспечения, свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы.

Функциональное состояние митохондрий и эффективность процессов окислительного фосфорилирования определяют биоэнергетические возможности клетки, реализация которых осуществляется по двум путям синтеза АТФ:

- основному – при участии комплекса I ЭТЦ и НАДН в качестве субстрата биологического окисления;
- компенсаторному – при участии комплекса II ЭТЦ и сукцината в качестве субстрата биологического окисления.

Основной путь клеточного энергообеспечения является наиболее эффективным, однако в условиях гипоксии происходит угнетение функций комплекса I и накопление в матриксе восстановленных форм НАД. Для компенсации недостатка

уровня АТФ повышается активность комплекса II ЭТЦ, обладающего более высокой скоростью реакции. Необходимо отметить, что в таких условиях восстановление активности комплекса I возможно только при значительном уменьшении содержания восстановленных форм НАД. При дальнейшем нарастании гипоксии происходит подавление функций сначала комплекса III, а затем и IV, что приводит к нарушениям функционирования митохондрий и гибели самой клетки [2].

Характер протекающих реакций предопределяет необходимость коррекции митохондриальных нарушений уже на ранних этапах после отравления. Наиболее перспективными направлениями коррекции являются: обеспечение окисления НАДН для поддержания основного пути в условиях гипоксии, обеспечение субстратом (сукцинатом) для оптимизации компенсаторного пути, а также шунтирование переноса электронов в ЭТЦ митохондрий – как для более эффективной энергопродукции, так и уменьшения утечки электронов [3].

Активация свободнорадикальных процессов связана с неполным восстановлением молекулы кислорода и образованием прооксидантов – активных форм кислорода, его метаболитов и радикалов [4]. Обобщенная авторами схема основных путей их образования представлена на рисунке 2.

Одноэлектронное восстановление кислорода, связанное в том числе с утечкой электронов из ЭТЦ митохондрий, приводит к образованию супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$). Дальнейшее его восстановление приводит к образованию пероксида водорода (H_2O_2), а взаимодействие с оксидом азота ($NO^{\cdot}$) и ионами металлов переменной валентности (Me), в первую очередь железа и меди – к образованию пероксинитрита ($ONOO^-$) и высокореакционного гидроксильного радикала ($HO^{\cdot}$) соответственно.

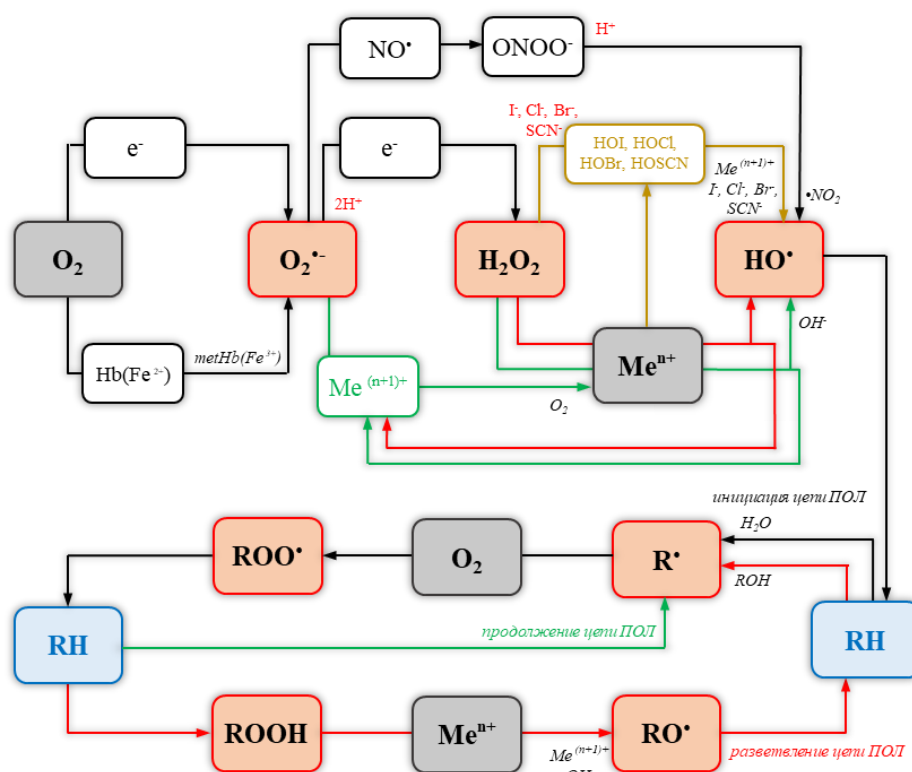


Рисунок 2. Схема образования активных форм кислорода, его метаболитов и радикалов

Образующиеся свободные радикалы при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами биологических мембран запускают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием пероксильных ($ROO^{\bullet}$), алкоксильных ($RO^{\bullet}$) и алкильных радикалов ($R^{\bullet}$), а также гидроперекисей ($ROOH$) липидов. Необходимо отметить, что металлы переменной валентности в целом играют важную роль в образовании прооксидантов, в том числе принимают участие в разветвлении цепи ПОЛ [5].

Механизмы активации и усиления свободнорадикальных и перекисных процессов в клетке лежат в основе выбора перспективных путей их коррекции: восстановление активных форм кислорода, использование ловушек радикалов, ингибирование процессов ПОЛ, хелатирование ионов металлов переменной валентности, а также ограничение активности NO-синтазы (источника оксида азота). Кроме того, определенную роль будет играть и шунтирование переноса электронов в ЭТЦ митохондрий для снижения утечки электронов. Необходимо отметить, что предупреждение образования прооксидантов рассматривается как более эффективная

мера по сравнению с ликвидацией последствий их взаимодействия с биологическими молекулами.

Эндогенная антиоксидантная система, включающая в себя ферментативное и неферментативное звено, обеспечивает антирадикальную и антиперекисную защиту биомолекул, а также гомеостаз ионов металлов переменной валентности. К ферментам антиоксидантной защиты относят супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу, пероксиредоксин, а также белки – церулоплазмин, ферритин и трансферрин. Неферментативное звено – это водо- и жирорастворимые витамины (ретинол, α -токоферол, аскорбиновая кислота), глутатион, α -липоевая кислота, ацетилцистеин. Вместе с тем, в условиях высокого уровня прооксидантов и интенсивных процессов ПОЛ происходит снижение функциональных возможностей антиоксидантной системы как за счет истощения её резервов, так и за счет инактивации ферментов и ингибирования их синтеза вследствие прямого взаимодействия с радикалами [6].

Поддержание активности антиоксидантной системы возможно за счет прямого восстановления эндогенных антиоксидантов, восполнения их количества в биосредах, а также повышения её функциональных возможностей за счет ранней активации ферментативного звена.

Таким образом, разрабатываемые фармакологические средства коррекции неспецифических процессов должны обладать полифункциональным действием и обеспечивать снижение выраженности свободнорадикальных и перекисных процессов в клетке, повышение эффективности окислительного фосфорилирования, а также высокие функциональные возможности эндогенной системы антиоксидантной защиты.

В клинической практике используется достаточно большой выбор антиоксидантов, однако ни один из них не обеспечивает весь перечень требуемых характеристик, что предопределяет необходимость разработки комплексного подхода к применению фармакологических средств коррекции [7]. Выбор наиболее эффективных компонентов и их комбинаций является важной научно-практической задачей.

Учитывая высокую роль митохондрий в образовании и инактивации прооксидантов, компоненты фармакологического средства должны обладать не

только достаточной эффективностью, но и высокой проникающей способностью через цитоплазматические и митохондриальные мембраны [8]. Внутриклеточные механизмы действия обеспечивают высокую эффективность в отношении вторичных патогенетических процессов, а использование в качестве компонентов фармакопейных препаратов с минимальными побочными эффектами – возможность их применения в порядке само- и взаимопомощи уже на ранних этапах.

Таким требованиям соответствует ряд фармакологических средств, в качестве наиболее перспективными из которых обоснованы мелатонин, мексидол, α -липоевая кислота и гипоксен. Все они обладают полифункциональным действием и в комплексе обеспечивают решение задач по пяти направлениям коррекции – оптимизации основного и компенсаторного пути энергообеспечения, поддержания в оптимальном состоянии эндогенной антиоксидантной системы, ограничения образования активных форм кислорода и других прооксидантов, а также их инактивации. Указанный разработанный комплексный подход представлен на рисунке 3.

Препарат мелатонин – синтетический аналог гормона шишковидного тела, обладает широким спектром физиологической активности, в том числе антиоксидантной. Характеризуется высокой проникающей способностью через клеточные мембраны, в том числе митохондриальные.

Оказывает прямое антиоксидантное действие в отношении гидроксильного и пероксильных радикалов, пероксида водорода. Опосредованно влияет на эндогенную антиоксидантную систему, повышает активность ферментативного звена – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Участвует в регулировании продукции оксида азота (как потенциального источника пероксинитрита), ингибируя NO-синтазу. Снижает утечку электронов из ЭТЦ митохондрий и, соответственно, продукцию супероксидного анион-радикала за счет усиления экспрессии разобщающих белков внутренней мембраны (UCP) [9].

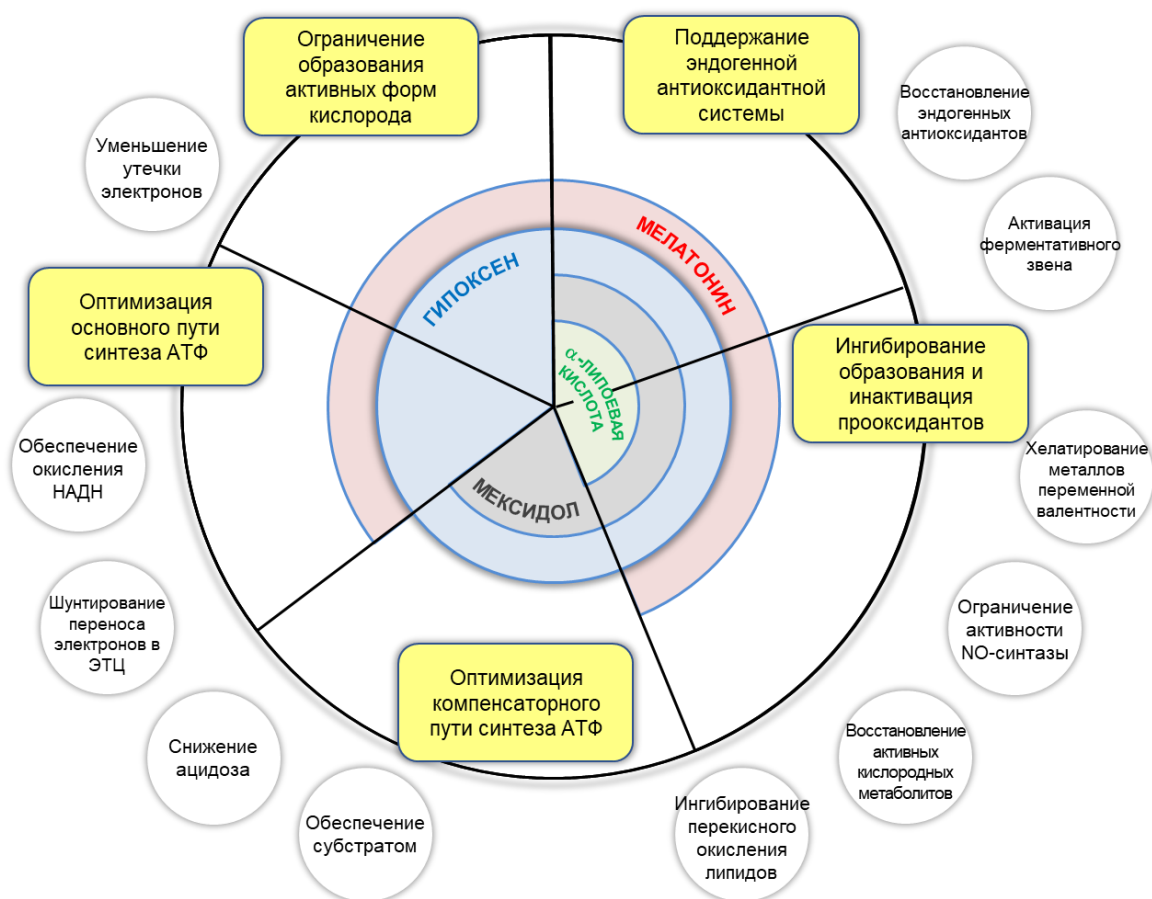


Рисунок 3. Комплексный подход к применению фармакологических средств коррекции

Фармакокинетика мелатонина в диапазоне терапевтических доз носит линейных характер. Биодоступность составляет примерно 15 %, $T_{\max}$ – 45 мин. Местом биотрансформации является печень. Выведение происходит путем почечной экскреции метаболитов, $T_{1/2}$ – 3,5–4 ч. Мелатонин хорошо растворяется в этаноле, плохо растворяется в воде. Разовая терапевтическая доза составляет 3 мг, максимальная суточная – 6 мг.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) относится к антиоксидантным препаратам, при этом обладает и антигипоксической активностью. Входящий в его комплекс эмоксипин обеспечивает транспорт сукцината через клеточные мембраны.

Антиоксидантные свойства мексидола реализуются главным образом за счет способности хелатировать ионы металлов переменной валентности, тем самым ингибируя образование высокореакционного гидроксильного радикала в реакции Фентона и блокируя процессы ПОЛ.

Кроме того, мексидол способен непосредственно взаимодействовать с гидроксильным и пероксильными радикалами, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутаза [10].

Антигипоксические свойства реализуются за счет обеспечения субстратом (сукцинатом) компенсаторного пути аэробного гликолиза, что приводит к поддержанию процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и снижению ацидоза при гипоксических состояниях.

Мексидол быстро всасывается и распределяется в органах и тканях. Метаболизируется в печени. Быстро выводится с мочей, наиболее эффективно в первые четыре часа после приема, $T_{1/2}$ – 2,0–2,6 ч. Мексидол хорошо растворим в воде, плохо – в этаноле. Разовая терапевтическая и максимальная суточная дозы на человека составляют 250 и 800 мг соответственно.

Гипоксен (полигидроксифенилентиосульфат натрия) относится к группе антигипоксантов и антиоксидантов. Особенности его строения определяют механизмы фармакологического действия.

В основе антигипоксической активности гипоксена лежит способность шунтировать комплексы I и II ЭТЦ митохондрий, минуя убихиноновое звено. При этом обеспечивается непрерывность и интенсивность потока восстановительных эквивалентов на комплекс III ЭТЦ и поддержание процессов окислительного фосфорилирования в условиях гипоксии, повышается эффективность использования кислорода, снижается ацидоз.

Шунтирующий механизм действия не только повышает эффективность тканевого дыхания в условиях недостатка кислорода, но и обеспечивает быстрое окисление восстановительных эквивалентов (НАДН, НАДФН) в постгипоксическом периоде, нормализуя наиболее энергоэффективные НАДН-зависимые пути синтеза АТФ.

Кроме того, гипоксен снижает сродство порфирина к кислороду, изменяя его конформацию. В результате связанный гемоглобином кислород легче десорбируется и диффундирует в клетки, а углекислый газ, наоборот, более эффективно связывается с порфириновым комплексом эритроцита – обеспечивается более эффективный транспорт кислорода от эритроцита в клетку.

Антиоксидантные свойства гипоксена определяются его полигидрофениленовой структурой – гидроксильные группы полигидрохинона легко отдают свой атом водорода, восстанавливая свободные радикалы. Высокая антиоксидантная активность обеспечивается наличием 12 таких гидроксильных групп, а способность проникать через клеточные мембраны способствует инактивации радикалов в митохондриях, снижая вероятность их набухания и гибели клетки [11]. Одновременно с этим, гипоксен повышает эффективность ферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы, восстанавливает пул глутатиона.

Данные по фармакокинетике гипоксена производителем не представлены, для коррекции гипоксических состояний рекомендовано применение за 30 мин до нагрузки. Гипоксен хорошо растворяется в воде, плохо растворим в спирте. Разовая доза на человека (80 кг) составляет 500 мг, максимальная суточная – 1500 мг.

α -липоевая кислота и её восстановленная форма дигидролипоевая кислота являются эндогенными дитиолами, проявляющими антиоксидантные свойства. Механизм действия заключается в перехвате свободных радикалов атомом водорода сульфгидрильных групп.

Наличие двух SH-групп обеспечивает эффективное восстановление широкого спектра прооксидантов – супероксидного анион-радикала, гидроксильного и пероксильных радикалов, синглетного кислорода, пероксинитрита, пероксида водорода. Кроме того, α -липоевая кислота активно хелатирует ионы металлов переменной валентности, участвует в восстановлении эндогенных антиоксидантов, способствует усилению синтеза глутатиона [12]. Строение α -липоевой кислоты обеспечивает высокую проникающую способность и антиоксидантное действие как в цитозоле, так и липидном бислое клеточных мембран.

Биодоступность α -липоевой кислоты составляет 30 %, $T_{\max}$ – 40–60 мин. Метаболизируется в печени. Выведение происходит путем почечной экскреции, $T_{1/2}$ – 50 мин. α -липоевая кислота хорошо растворяется в воде, рекомендуемая терапевтическая доза составляет 600 мг, максимальная суточная – 1800 мг.

Таким образом, обоснованная комбинация фармакологических средств обладает широким спектром действия в отношении неспецифических патогенетических процессов. При этом указанные средства дополняют друг друга,

действуя на различные звенья и мишени патогенеза неспецифической реакции. Так, например, в рамках поддержания эндогенной антиоксидантной системы α -липоевая кислота участвует в восстановлении окисленных антиоксидантов, мексидол обеспечивает усиление ферментативной активности супероксиддисмутазы, гипоксен – супероксиддисмутазы и каталазы, а мелатонин – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы.

Обсуждение

Проведенные исследования показали важность ранней неспецифической фармакологической коррекции в медицинской защите при отравлении аварийно-опасными химическими веществами. При этом проблема должна решаться комплексно по отношению к различным звеньям и мишеням развивающейся неспецифической реакции. Перспективным направлением для достижения поставленной цели является применение комплекса фармакологических средств, обладающих широким спектром антиоксидантной и антигипоксической активности, в том числе на внутриклеточном (митохондриальном) уровне.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на экспериментальное обоснование наиболее эффективного дозового соотношения комплекса фармакологических средств с использованием методов математического моделирования в рамках полного факторного эксперимента.

Выбор в качестве перспективных фармакологических средств фармакопейных препаратов позволит оптимизировать дальнейшую работу: доказанные механизмы действия, известные эффективные и безопасные дозы позволят сократить объем необходимых исследований на всех этапах. Достижение заданного целевого эффекта в рамках диапазона рекомендованных (терапевтических) доз позволит использовать комплекс фармакологических средств без дополнительного проведения доклинических и клинических исследований. Внедрение полученных результатов в практику медицинской защиты при отравлении аварийно-опасными химическими веществами потребует разработки рекомендаций по применению средств ранней неспецифической фармакологической коррекции.

Выводы

Таким образом, на основе развивающихся при отравлении химическими соединениями вторичных неспецифических процессов были обоснованы основные звенья патогенеза для целей исследования – нарушение энергообеспечения, свободнорадикальные процессы и состояние эндогенной антиоксидантной системы. Показана необходимость проведения коррекции указанных процессов уже на ранних этапах, что повысит функциональные возможности клетки в условиях гипоксии и оксидативного стресса.

Обоснован комплексный подход к применению средств неспецифической фармакологической коррекции, основными направлениями которого являются: оптимизация основного и компенсаторного пути энергообеспечения, поддержание в оптимальном состоянии эндогенной антиоксидантной системы, ограничение образования активных форм кислорода и других прооксидантов, а также их инактивация.

В качестве перспективных средств ранней неспецифической фармакологической коррекции обоснован комплекс из четырех средств – мелатонин, мексидол, гипоксен и α -липоевая кислота. Указанные фармакологические средства обладают широким спектром антиоксидантных и антигипоксических свойств, а также высокой проникающей способностью через клеточные мембраны в митохондрии, играющие важную роль в развитии неспецифических реакций и оксидативного стресса.

Дальнейшие медико-биологические исследования должны быть направлены на обоснование оптимальных дозовых соотношений фармакологических средств. Экспериментальное подтверждение эффективности комплекса обоснованных препаратов в качестве средства ранней неспецифической фармакологической коррекции в диапазоне рекомендованных (терапевтических) доз, позволит внедрить полученные результаты в практику медицинской защиты при отравлении аварийно-опасными химическими веществами без проведения дополнительных доклинических и клинических исследований.

Список литературы

1. Белых В.Г., Бутомо Н.В., Горбадей Ю.И., и др. *Указания по военной токсикологии*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2000.
2. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. М.: РАН; 2019.
3. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 1(19): 41-55.
4. Цейликман В.Э., Лукин А.А. Влияние окислительного стресса на организм человека. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022; 3(117): 206–211.
5. Хурцилава О.Г., Плужников Н.Н., Накатис Я.А. *Окислительный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство*. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2012.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., и др. *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*. М.: Фирма «Слово»; 2006.
7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., и др. *Метаболические корректоры гипоксии*. СПб.: Информ-Навигатор; 2010.
8. Супильников А.А., Ледовских Е.А., Джамалова Н.М., и др. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2022; 5: 28–36.
9. Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., и др. Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(1): 89–95.
10. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2001; 1(1). 2–12.
11. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 4(5). 905–912.
12. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., и др. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения. *Вопросы питания*. 2019; 88(4). 6–11.