

**Сведения об авторах:**

Борзых Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; тел.: 89304160455; e-mail: kurumchina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; тел.: 88216700220; e-mail: naschnaider@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Карпова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, пластический хирург, профессор кафедры кожных болезней и косметологии; тел.: 879857601641; e-mail: elena-karпова@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; тел.: 83912201901; e-mail: stk99@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Демина Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО; тел.: 89104909159; e-mail: demina.om@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии; главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии; тел.: 88216700220; e-mail: nreginaf77@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

© Коллектив авторов, 2021

УДК 615.03

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109>

ISSN – 2073-8137

## **РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ПУТИ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

**Ю. В. Олефир<sup>1</sup>, Б. К. Романов<sup>1</sup>, В. Г. Кукес<sup>1</sup>, Д. А. Сычев<sup>2</sup>,  
А. Б. Прокофьев<sup>1</sup>, О. К. Парфенова<sup>3</sup>, Н. Г. Сидоров<sup>4</sup>, Т. В. Александрова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

## **THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT HUMAN DISEASES AND WAYS OF ITS DRUG CORRECTION**

**Olefir Yu. V.<sup>1</sup>, Romanov B. K.<sup>1</sup>, Kukes V. G.<sup>1</sup>, Sychev D. A.<sup>2</sup>,  
Prokofiev A. B.<sup>1</sup>, Parfenova O. K.<sup>3</sup>, Sidorov N. G.<sup>4</sup>, Aleksandrova T. V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Рассмотрена роль окислительного стресса в развитии социально значимых патологий и подходы к его нейтрализации. Показано, что механизм возникновения окислительного стресса одинаков при различных патологиях, однако следствия его развития могут отличаться. Окислительный стресс является одним из основных факторов патогенеза тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, сопровождающихся накоплением в крови и в тканях кислых продуктов и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Целью работы было определение роли антиоксидантов в терапии различных социально значимых заболеваний, а также разбор и выявление основных этапов развития окислительного стресса, основных путей его медикаментозной коррекции. Представлены различные классификации антиоксидантных лекарственных средств, а также рассмотрены фармакотерапевтические возможности отечественных малотоксичных антиоксидантов: препарата, содержащего янтарную кислоту, инозина, никотинамида и рибофлавина, этилметилгидроксипиридина малата и этилметилгидроксипиридина сукцината.

*Ключевые слова:* окислительный стресс, COVID-19, антиоксиданты, янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин, этилметилгидроксипиридина малат, этилметилгидроксипиридина сукцинат

The review article describes the role of oxidative stress in the development of socially significant pathologies and approaches to its neutralization. It is shown that the mechanism of oxidative stress is the same in different pathologies, but the consequences of its development may differ. It was found that oxidative stress is one of the main factors in the pathogenesis of severe forms of new coronavirus infection, accompanied by the accumulation of acidic products in the blood and tissues and an increase in the level of Pro-inflammatory cytokines. Various classifications of antioxidant drugs are presented, as well as the pharmacotherapeutic capabilities of domestic low-toxic antioxidants: medicinal product containing succinic acid, inosine, nicotinamide and riboflavin, ethyl methyl hydroxypyridine malate and ethyl methyl hydroxypyridine succinate.

*Keywords: oxidative stress, COVID-19, antioxidants, succinic acid, inosine, nicotinamide, riboflavin, ethyl methyl hydroxypyridine malate, ethyl methyl hydroxypyridine succinate*

**Для цитирования:** Олефир Ю. В., Романов Б. К., Кукес В. Г., Сычев Д. А., Прокофьев А. Б., Парфенова О. К., Сидоров Н. Г., Александрова Т. В. РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ПУТИ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):450-455. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109>

**For citation:** Olefir Yu. V., Romanov B. K., Kukes V. G., Sychev D. A., Prokofiev A. B., Parfenova O. K., Sidorov N. G., Aleksandrova T. V. THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT HUMAN DISEASES AND WAYS OF ITS DRUG CORRECTION. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):450-455. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109> (In Russ.)

АФК – активные формы кислорода  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ЭМГПМ – этилметилгидроксипиридина малат  
ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

**О**кислительный стресс известен уже более 30 лет. За это время было проведено множество исследований и экспериментов, указывающих на значимость данного процесса в развитии и течении различных патологических состояний [1, 2]. Отмечено влияние окислительного стресса на патогенез сахарного диабета второго типа (инсулиннезависимого), ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, инфекционных процессов, гипоксии и др. [3–5]. Однако до сих пор, в связи с недостаточно изученным механизмом действия окислительного стресса, отсутствует четкое понимание корректности мер профилактики и лечения перечисленных выше заболеваний. В связи с этим оценка перспективных лекарственных средств, которые смогли бы предотвращать и устранять нежелательные реакции, вызванные активными формами кислорода, остается актуальной и важной задачей фармакологии.

#### **Патогенетическое обоснование применения антиоксидантов**

Окислительный стресс в организме человека развивается системно в несколько этапов с нарастанием в итоге концентрации свободных радикалов (активных форм кислорода,  $H_2O_2$  и др.) и провоцировании ими воспалительного процесса, аутофагии [6–8]. Именно на изучении последствий, которые развиваются у больных при накоплении продуктов окислительного стресса, сосредоточено основное внимание ученых. В литературе доминирует позиция о ключевой роли в развитии окислительного стресса повреждения биомембран [9–11]. Дальнейший ход реакции может иметь два пути: первый связан с активацией образования свободных радикалов, которые способны как ингибировать действие ферментов, так и активировать перекисное окисление липидов; второй же путь связан со снижением активности антиоксидантной системы, который также приводит к активации перекисного окисления липидов [1, 11].

Несмотря на то что свободнорадикальные процессы являются типовыми при различных патологических состояниях, механизмы их развития могут иметь особенности. Так, при сахарном диабете второго типа возникают серьезные сосудистые поражения вследствие накопления продуктов свободноради-

кального окисления [12, 13]. Сосудистые осложнения могут значительно усугублять течение сахарного диабета, вовлекая в патологический процесс все органы и системы [14]. При сахарном диабете повреждению эндотелия сосудов и впоследствии развитию эндотелиальной дисфункции может способствовать увеличенное количество активных форм кислорода (АФК) [15]. Баланс между эндотелий-зависимыми рас-слабляющими факторами и эндотелий-зависимыми факторами констрикции имеет решающее значение для контроля местного тонуса и функции сосудов в нормальных условиях [14].

Экспериментальные данные показали, что АФК играют важную роль в патофизиологии гипертонии [16]. Сосудистая сеть является богатым источником НАДФН-оксидазы, которая производит большую часть активных форм кислорода и играет важную роль в дисфункции почек и повреждении сосудов [14]. Недавние исследования показали, что окислительный стресс является важным фактором повреждения эндотелия при артериальной гипертонии, будучи связанным с повышенным продуцированием прооксидантов, таких как супероксиданион, перекиси водорода, снижением синтеза оксида азота и пониженной биодоступностью антиоксидантов [14, 15]. Установлено, что окислительный стресс связан с эндотелиальной дисфункцией, воспалением, гипертрофией, апоптозом, миграцией клеток, фиброзом и ангиогенезом в связи с ремоделированием сосудов при гипертонии [17].

Развитие окислительного стресса при острых воспалительных реакциях отличается скоростью накопления и чрезмерным повышением концентрации метаболитов, когда организм не успевает мобилизовать собственный антиоксидантный резерв. В ряде случаев происходит появление определенных метаболитов, которые изменяют состояние белков семейства TGF- $\beta$ , повышают концентрацию белка активина, что в свою очередь способствует развитию воспалительных реакций, дальнейшему усугублению окислительного стресса, гиперактивации иммунной системы. На ранних стадиях воспалительного процесса в организме возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-6 и IL-1 $\beta$  (факторы иммунного ответа). Впоследствии включается другая группа цитокинов (IL-2, IFN- $\gamma$  (интерфероны типа II),

T-клеточные цитокины) и адаптивный иммунитет [18]. К тому же включение белка активина-A, представителя суперсемейства TGF- $\beta$ , приводит к обострению воспалительных процессов. Способность белка фоллистатина, другого представителя суперсемейства TGF- $\beta$ , ингибировать активин-A вызывает инактивацию процессов воспаления; в особенности это отмечается при заболевании легких, так как легкие являются основным местом синтеза последнего [19].

При возникновении вирусных заболеваний проявления окислительного стресса могут выявляться более интенсивно. Анализ данных литературы показал, что развитие респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, как правило, сопровождается накоплением в крови и в тканях продуктов свободно-радикального окисления и соответственно окислительным стрессом, повышением уровня цитокинов [20].

#### **Антиоксиданты: классификация и механизм действия**

Компоненты свободно-радикального окисления преобладают в патогенезе различных воспалительных процессов [14, 15, 21]. Это позволяет задуматься о рациональности назначения лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами. Однако выбор фармакологических мишеней для действия антиоксидантов детерминируется специфичностью развития конкретной патологии [22]. В некоторых случаях антиоксиданты могут являться промежуточными продуктами и участниками метаболических процессов в организме. Вследствие этого на сегодняшний день активно применяются препараты, обладающие достаточно выраженной антиоксидантной активностью, а также обладающие различной химической структурой. Эти препараты можно отнести к группе как природного происхождения, так и синтетического [22, 23].

Следует отметить, что на сегодняшний день единая общепринятая классификация антиоксидантных препаратов отсутствует. Для облегчения понимания действия антиоксиданты были классифицированы по их химической структуре. Так, были выделены тиольные, фенольные, гидроксаматные, каротиноидные и др. антиоксиданты. Благодаря этой классификации стал возможным прогноз потенциальной эффективности, степени гидрофобности отдельных соединений и их классов, основных клеточно-молекулярных мишеней [23, 24].

Антиоксиданты принято подразделять по характеру механизма действия на прямые (направленные) и косвенные (опосредованные). Антиоксиданты направленного действия, в отличие от антиоксидантов опосредованного действия, непосредственно реализуют антиоксидантный эффект, который возможно зафиксировать в условиях *in vivo* и *in vitro*.

Способность ингибировать процессы свободно-радикального окисления является специфичностью косвенных антиоксидантов *in vivo*, однако данная группа антиоксидантных средств не может осуществлять собственный эффект в условиях *in vitro*. Это связано с одним или несколькими механизмами действия данной группы [23, 24]:

- изменением каталитических свойств ферментов, коферментов и катализаторов ферментов антиоксидантной системы;
- угнетением синтеза биорадикалов за счет изменения протекания соответствующих реакций;
- урегулированием обмена веществ;
- нормализацией процессов окисления АФК и др.

#### **Отечественные антиоксиданты: фармакотерапевтические возможности в клинической практике**

Отечественные препараты, содержащие янтарную кислоту, – инозин, никотинамид и рибофлавин, а также этилметилгидроксипиридина малат (ЭМГПМ) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), обладая разным механизмом действия, могут представлять перспективы для применения при различных патологических состояниях, сопровождающихся избыточной продукцией активных форм кислорода.

Широкое использование препарата, содержащего янтарную кислоту, инозина, никотинамида и рибофлавина, обусловлено большим количеством метаболических эффектов: возобновлением активности ферментов антиоксидантной защиты, стимулированием энергообразования и дыхания в клетках, нормализацией концентрации кислорода в тканях, стимуляцией синтеза белка внутри клетки, улучшением утилизации жирных кислот, глюкозы [25]. Препарат активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, улучшает мозговую и коронарную кровотоки. Устраняет нарушения чувствительности и расстройства психики. Исходя из множества разнообразных положительных эффектов, препарат допустимо использовать при различных патологических состояниях [26–28].

ЭМГПМ способен улучшать реологические свойства крови, восстанавливать кровоснабжение головного мозга, улучшать микроциркуляцию, а также препятствовать агрегации тромбоцитов. Кроме всего прочего, ЭМГПМ принимает участие в процессе стабилизации мембранных структур эритроцитов и тромбоцитов при гемолизе [29, 30]. Механизм действия данного препарата обусловлен его способностью к снижению концентрации АФК в организме, антигипоксическими и мембранопротекторными свойствами за счет увеличения активности супероксидоксидазы и ингибирования перекисного окисления липидов [31]. ЭМГПМ также способен повышать активность кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы (мембраносвязанных ферментов), рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолинового комплексов (рецепторных комплексов); это усиливает их способность связывания с лигандами [32, 33]. Препарат целесообразно принимать в составе комплексной терапии при лечении ишемической болезни сердца и ишемического инсульта, а также при легких и умеренных когнитивных расстройствах и дисциркуляторной энцефалопатии [34, 35].

В доклинических и клинических исследованиях установлено двукратное и стойкое (14 суток) увеличение синтеза фоллистатина и фоллистатин-подобного белка 1-го типа при введении ЭМГПМ по 100 мг 1 раз в сутки курсом 6 дней при социально значимых заболеваниях. При этом отмечается улучшение функциональных показателей и купирование обострения. Таким образом, при дополнительном повышении концентрации фоллистатина ЭМГПМ способствует снижению активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе благодаря ингибированию действия активина-A за счет его инактивации фоллистатином [36, 37].

Эффекты ЭМГПС определяют два основных механизма – антиоксидантный и мембранопротекторный [38, 39]. Ключевыми элементами этих двух механизмов являются следующие процессы: ингибирование свободно-радикального окисления липидного бислоя и сохранение его упорядоченной структурно-функциональной организации, индукция активности антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы, которые катализируют дисмутацию

супероксида в кислород и пероксид водорода [40, 41]. Препарат активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий и тем самым улучшает энергетический обмен клетки [42, 43]. ЭМГПС ингибирует этапы синтеза простагландинов, которые катализируются липооксигеназой и циклооксигеназой, ингибирует синтез лейкотриенов, участвует в снижении соотношения холестерин/фосфолипиды и способствует увеличению содержания полярных фракций липидов (фосфатидилинозита и фосфатидилсерина), что подтверждает его липидрегулирующие свойства [44, 45]. Данный лекарственный препарат стимулирует активность важных мембраносвязанных ферментов: альдоредуктазы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы, фосфодиэстеразы, в частности кальций-независимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов. ЭМГПС способен стабилизировать биологические мембранные структуры тромбоцитов и эритроцитов при их механической травме и гемолизе. Существенным отличием ЭМГПС от большинства нейрорепродуктивных препаратов является специфическое связывание с известными рецепторами и отсутствие собственных участков узнавания. С помощью модулирования бензодиазепиновых, ГАМК, ацетилхолиновых рецепторных комплексов головного мозга данный лекарственный препарат усиливает их способность к связыванию, а также вызывает изменение уровней моноаминов, в частности повышение содержания в головном мозге дофамина [44, 46, 47].

#### Возможности антиоксидантной терапии при COVID-19

Патогенез COVID-19 очень сложен и включает подавление противовирусного и врожденного им-

мунного ответа хозяина, индукцию окислительного стресса с последующим гипервоспалением, описанным как «цитокиновый шторм», вызывающим острое повреждение легких, фиброз тканей и пневмонию [20, 48]. Оценка эффективности, безопасности и особенностей технологии использования лекарственных препаратов для лечения COVID-19 требует значительного времени. Патогенетически может быть обосновано применение нутрицевтиков и антиоксидантов, которые обладают доказанной способностью оказывать иммуностимулирующее, противовирусное, антиоксидантное, противовоспалительное действие [49, 50]. Некоторые из этих соединений в правильной комбинации в виде пищевой добавки могут обеспечить оптимальное реагирование иммунной системы, предотвратить распространение вируса, повлиять на прогрессирование заболевания до тяжелой стадии и дополнительно подавить гипервоспаление, обеспечивая как профилактическую, так и терапевтическую поддержку против COVID-19 [51–53].

**Заключение.** Таким образом, понимание роли окислительного стресса в развитии многих заболеваний у человека делает патогенетически обоснованным вмешательство в его звенья с профилактической и лечебной целями. Принципы доказательной медицины диктуют новые требования к проведению фундаментальных и клинических исследований в области антиоксидантного контроля метаболических реакций при социально значимых формах патологии, что требует дальнейших работ в данной области.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература/References

- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
- Luo J., Mills K., le Cessie S., Noordam R., van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing Res. Rev.* 2020;57:100982. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100982>
- Vona R., Gambardella L., Cittadini C., Straface E., Pietraforte D. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:8267234. <https://doi.org/10.1155/2019/8267234>
- Ichiishi E., Li X. K., Iorio E. L. Oxidative Stress and Diseases: Clinical Trials and Approaches. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016;2016:3458276. <https://doi.org/10.1155/2016/3458276>
- Kelley E. E., Paes A. M., Yadav H., Quijano C., Cassina A., Trostchansky A. Interplay between Oxidative Stress and Metabolism in Signalling and Disease 2016. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:7013972. <https://doi.org/10.1155/2017/7013972>
- Jones D. P. Radical-free biology of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008;295(4):849-868. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00283.2008>
- Lugrin J., Rosenblatt-Velin N., Parapanov R., Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol. Chem.* 2014;395(2):203-230. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0241>
- Navarro-Yepes J., Burns M., Anandhan A., Khalimonchuk O., del Razo L. M. [et al.]. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. *Antioxid. Redox Signal.* 2014;21(1):66-85. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5837>
- Catalá A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chem. Phys. Lipids.* 2009;157(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004>
- Parra-Ortiz E., Browning K. L., Damgaard L. S. E., Nordström R., Micciulla S. [et al.]. Effects of oxidation on the physicochemical properties of polyunsaturated lipid membranes. *J. Colloid Interface Sci.* 2019;538:404-419. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.12.007>
- Bahja J., Dymond M. K. Does membrane curvature elastic energy play a role in mediating oxidative stress in lipid membranes? *Free Radic. Biol. Med.* 2021;171:191-202. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.021>
- Rehman K., Akash M. S. H. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *J. Cell. Biochem.* 2017;118(11):3577-3585. <https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
- Luc K., Schramm-Luc A., Guzik T. J., Mikolajczyk T. P. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019;70(6). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01>
- Jha J. C., Ho F., Dan C., Jandeleit-Dahm K. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Clin. Sci. (Lond).* 2018;132(16):1811-1836. <https://doi.org/10.1042/CS20171459>
- Odegaard A. O., Jacobs D. R. Jr., Sanchez O. A., Goff D. C. Jr., Reiner A. P., Gross M. D. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:51. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0369-6>
- Sinha N., Dabla P. K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr. Hypertens. Rev.* 2015;11(2):132-142. <https://doi.org/10.2174/1573402111666150529130922>
- Chen Y., Li S., Guo Y., Yu H., Bao Y. [et al.]. Astaxanthin Attenuates Hypertensive Vascular Remodeling by Protecting Vascular Smooth Muscle Cells from Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:4629189. <https://doi.org/10.1155/2020/4629189>
- Hardy C. L., King S. J., Mifsud N. A., Hedger M. P., Phillips D. J. [et al.]. The activin A antagonist follistatin inhibits cystic fibrosis-like lung inflammation and pathology. *Immunol. Cell. Biol.* 2015;93(6):567-574. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.7>
- Du J., Yin G., Hu Y., Shi S., Jiang J. [et al.]. Coicis semen protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury

- by inhibiting oxidative stress and promoting angiogenesis via the TGFbeta/ALK1/Smad1/5 signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(1):877-893. <https://doi.org/10.18632/aging.202194>
20. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* 2020;51(5):384-387. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>
  21. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods Mol. Biol.* 2015;1292:205-214. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2522-3\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2522-3_15)
  22. Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2020;20(1):16-26. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180628124323>
  23. García-Sánchez A., Miranda-Díaz A. G., Cardona-Muñoz E. G. The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:2082145. <https://doi.org/10.1155/2020/2082145>
  24. Kontoghiorghes G. J., Kontoghiorghes C. N. Prospects for the introduction of targeted antioxidant drugs for the prevention and treatment of diseases related to free radical pathology. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2019;28(7):593-603. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1631284>
  25. Bazhanova E. D., Sokolova Y. O., Teplyi D. L. Effects of cytoflavin on neuronal apoptotic processes in the murine cerebral cortex on a model of physiological and pathological aging. *Arkh. Patol.* 2019;81(4):59-65. <https://doi.org/10.17116/patol20198104159>
  26. Yagudina R. I., Kulikov A. Y., Krylov V. A., Solovieva E. Y., Fedin A. I. Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova.* 2019;119(7):60-68. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907160>
  27. Белова Л. А., Машин В. В., Колотик-Каменева О. Ю., Белова Н. В., Скудери А. [и др.]. Влияние цитофлавина на клинические и вегетативно-психологические проявления гипертонической болезни. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):55-61. [Belova L. A., Mashin V. V., Kolotik-Kameneva O. Y., Belova N. V., Scuderi A. [et al.]. The influence of cytoflavin on clinical and vegetative-psychological manifestations of hypertensive disease. *Terapevticheskii archive. – Therapeutic archive.* 2016;88(5):55-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688555-61>
  28. Chutko L. S., Surushkina S. Y., Yakovenko E. A., Rozhkova A. V., Volov M. B. [et al.]. Possibilities of using Cytoflavin in the treatment of cognitive and emotional disorders in patients with tension headaches. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova.* 2019;119(11):32-36. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911132>
  29. Peresyapkina A., Pazhinsky A., Pokrovskii M., Beskhamelnitsyna E., Pobeda A., Korokin M. Correction of Experimental Retinal Ischemia by I-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(2):34. <https://doi.org/10.3390/antiox8020034>
  30. Pavlova L., Kukes V., Shih E., Badridinova L., Berechikidze I., Degtyarevskaya T. Clinical diagnostic value of oxidative stress markers in patients with chronic heart failure. opportunities of their pharmacological correction by Etoxidol. *Georgian Med. News.* 2020;(300):49-53.
  31. Блинов Д. С., Гогина Е. Д., Скачилова С. Я., Балашов В. П., Блинова Е. В. [и др.]. Мембранные механизмы антиаритмического действия отечественного цитопротектора этоксида. *Вестник аритмологии.* 2011;66:42-45. [Blinov D. S., Gogina E. D., Skachilova S. Ya., Balashov V. P., Blinova E. V. [et al.]. Membranous mechanisms of antiarrhythmic effect of ethoxidol. *Vestnik aritmologii. – Bulletin of arrhythmology.* 2011;66:42-45. (In Russ.)].
  32. Кукес В. Г. Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения этоксида. М.: МАКФФ, 2017. [Kukes V. G. Results of a study of a domestic drug, the second generation antioxidant ethoxidol. М.: «МАКФФ», 2017. (In Russ.)].
  33. Овсянникова О. А., Карлеева Д. В., Осипенко М. Д. Влияние препарата «Этоксидол» на количество эритропластических островков в условиях воздействия серосодержащего газа на разных этапах постнатального онтогенеза. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;1(162):99-103. [Ovsyannicova O. A., Karleeva D. V., Osipenko M. D. The influence of the preparation «Etoxidol» on the absolute quantity of erythrocyte islets in the condition of sulfur dioxides impact on the different stages of ontogeny. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;1(162):99-103. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-99-103>
  34. Кукес В. Г., Парфенова О. К., Романов В. К., Прокофьев А. В., Парфенова Е. В. [et al.]. The mechanism of action of Ethoxidol on oxidative stress indices in heart failure and hypotension. *Modern Technologies in Medicine.* 2020;12(2):67-73. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.2.08>
  35. Кукес В., Ших Е., Жестовская А., Прокофьев А., Дроздов В. Оптимизация персонализированной терапии пациентов с ХСН. *Врач.* 2018;29(2):69-70. [Kukes V., Shikh E., Zhestovskaya A., Prokofiev A., Drozdov V. Optimization of personalized therapy of patients with CHF. *Vrach. – Doctor.* 2018;29(2):69-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-17>
  36. Кукес В. Г., Олефир Ю. В., Романов В. К., Прокофьев А. В., Парфенова Е. В. [и др.]. Механизм действия фоллистатин-подобного белка-1 (FSTL-1). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(4):256-260. [Kukes V. G., Olefir Yu. V., Romanov V. K., Prokofiev A. V., Parfenova E. V. [et al.]. The Mechanism of Action of Follistatin-like Protein-1 (FSTL-1). *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. – Statement of the Scientific center of expertise of medical application products.* 2019;9(4):256-260. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-256-260>
  37. Парфенова Е. В., Зубкова Е. С., Болдырева М. А., Цоколаева З. И., Олефир Ю. В. [и др.]. Исследование влияния Этоксидола на экспрессию фоллистатин-подобного белка-1 (FSTL-1) в миокарде после экспериментального инфаркта. *Биомедицинская химия.* 2020;66(3):250-256. [Parfenova E. V., Zubkova E. S., Boldyreva M. A., Tsokolaeva Z. I., Olefir Yu. V. [et al.]. Investigation of the effect of Ethoxidol on the expression of follistatin-like protein-1 (FSTL-1) in the myocardium after an experimental infarction. *Biomedicinskaya himiya. – Biomedical chemistry.* 2020;66(3):250-256. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18097/PBMC20206603250>
  38. Shchulkin A. V. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova.* 2018;118(12-2):87-93. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
  39. Galenko-Yaroshevskii V. P., Bagmetova E. N., Fil'chukova I. A., Sidel'nikov A. Y., Popkov V. A. [et al.]. Antihypoxic and antineurotic effect of mexidol in skin ischemia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005;139(2):202-206. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0248-8>
  40. Povarnina P. Y., Volkova A. A., Gudasheva T. A., Sereudin S. B. Comparison of the Pharmacological Effects of Dimeric Dipeptide Nerve Growth Factor Mimetic GK-2 and Mexidol on the Model of Ischemic Stroke in Rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;164(2):173-176. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3951-3>
  41. Riabchenko N. I., Riabchenko V. I., Ivannik B. P., Dzikovskaia L. A., Sin'kova R. V. [et al.]. Antioxidant and prooxidant properties of the ascorbic acid, dihydroquercetin and mexidol in the radical reactions induced by the ionizing radiation and chemical reagents. *Radiats. Biol. Radioecol.* 2010;50(2):186-194.
  42. Kirova Y. I., Shakova F. M., Germanova E. L., Romanova G. A., Voronina T. A. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova.* 2020;120(1):62-69. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
  43. Belaya O. L., Baider L. M., Kuropteva Z. V. Effect of mexidol and nitroglycerine on iron-sulfur centers, cytochrome P-450, and nitric oxide formation in liver tissue of experimental animals. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006;142(4):422-424. <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0382-y>
  44. Cakici N., Fakkal T. M., van Neck J. W., Verhagen A. P., Coert J. H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016;33(11):1466-1476. <https://doi.org/10.1111/dme.13083>
  45. Абраменко Ю. В. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):68-75. [Abramenko Yu. V. The influence of mexidol on changes in the lipid-phospholipid profile in acute disorders of cerebral circulation in elderly patients. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics. – Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(2):68-75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-68-75>

46. Верткин А. Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):69-78. [Vertkin A. L. Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):69-78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-69-78>
47. Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Лебедева М. А., Гнездилова А. В. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;(6):20-23. [Mirzoyan R. S., Gan'shina T. S., Lebedeva M. A., Gnezdilova A. V. Meksidol i sochetannaya sosedistaya patologiya mozga i serdtsa. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. – *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;6:20-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2011-74-6-20-23>
48. Mrityunjaya M., Pavithra V., Neelam R., Janhavi P., Halami P. M., Ravindra P. V. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:570122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570122>
49. Keflie T. S., Biesalski H. K. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19. *Nutrition*. 2021;84:111103. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111103>
50. Lammi C., Arnoldi A. Food-derived antioxidants and COVID-19. *J. Food Biochem.* 2021;45(1):e13557. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13557>
51. Soto M. E., Guarner-Lans V., Soria-Castro E., Manzano Pech L., Pérez-Torres I. Is Antioxidant Therapy a Useful Complementary Measure for Covid-19 Treatment? An Algorithm for Its Application. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(8):386. <https://doi.org/10.3390/medicina56080386>
52. Martín Giménez V. M., Insera F., Tajer C. D., Mariani J., Ferder L. [et al.]. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020;254:117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>
53. Colunga Biancatelli R. M. L., Berrill M., Catrivas J. D., Marik P. E. [et al.]. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:1451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>

#### Сведения об авторах:

Олефир Юрий Витальевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник;  
тел.: 84956254342; e-mail: olefir@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Романов Борис Константинович, доктор медицинских наук, доцент;  
тел.: 89031498283; e-mail: romanov@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор;  
тел.: 89037552318; e-mail: elmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН,  
член-корреспондент РАН, ректор;  
тел.: 89035498497; e-mail: dimasychev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор;  
тел.: 89651216505; e-mail: prokofiev@expmed.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Парфенова Ольга Константиновна, лаборант-исследователь;  
тел.: 89161860133; e-mail: oparfenova22@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0079-2832>

Сидоров Никита Геннадьевич, младший научный сотрудник;  
тел.: 89858932775; e-mail: deel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1257-8718>

Александрова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший аналитик;  
тел.: 89169616686; e-mail: gkb23@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

© А. В. Карташев, 2021

УДК 61.378:796.077.5 (470.063)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16110>

ISSN – 2073-8137

## МЕДИЦИНСКАЯ СЛУЖБА НА КАВКАЗСКОЙ КАРАНТИННОЙ ЛИНИИ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ XIX ВЕКА

А. В. Карташев

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

## MEDICAL SERVICE ON THE CAUCASIAN QUARANTINE LINE IN THE FIRST HALF OF THE XIX CENTURY

Kartashev A. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Анализируются законодательные положения, регламентирующие медицинскую службу в карантинных учреждениях Российской империи в начале XIX века: устройство карантинных, их штат, круг обязанностей медицинских чиновников. Приводятся и разбираются воспоминания английского офицера, проходившего карантинный контроль у селения Средний Егорлык. На основе архивных документов показывается структура учреждений Кавказской каран-