

УДК 615.015:615.21+613.64+616-001.83

ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Яснецов Вик.В.¹, Каурова Д.Е.²

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет

E-mail: vicyas@yandex.ru

В обзоре представлены данные экспериментальных и клинических исследований отечественных лекарственных средств никотиноила гамма-аминомасляной кислоты (пикамилон) и гидроксиникотиноилглутамата кальция (ампассе), комбинированного лекарственного препарата цитофлавина, созданных на основе никотиновой кислоты, а также ее производных в разнообразных экстремальных условиях.

На основе детального анализа данных литературы показано, что указанные лекарственные средства и производные никотиновой кислоты оказывают существенное защитное действие при острой и хронической гипоксии различного генеза, гипо- и гипертермии, гипокинезии и др. С целью создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов, перспективным представляется продолжение целенаправленного поиска новых веществ в ряду производных никотиновой кислоты.

Ключевые слова: экстремальные условия, никотиновая кислота, пикамилон, ампассе, цитофлавин, производные никотиновой кислоты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 35–43.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-35-43

Как известно, никотиновая кислота (НК), или ниацин (вместе с никотинамидом относится к витамину PP или B₃), – соединение пиридинового ряда, входящее в состав простетической группы ферментов, которые являются переносчиками водорода (никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) и регулируют, кроме окислительно-восстановительных реакций, важнейшие процессы жизнедеятельности клеток: тканевое дыхание, синтез белков и жиров, распад гликогена, экспрессию генов, репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты, апоптоз, биогенез митохондрий и др. [1–3]. К числу ферментов, идентифицированных на сегодняшний день, для которых НАД является субстратом, относятся важные генетические и эпигенетические регуляторы, такие, как поли(аденозиндифосфат-рибоза)

полимеразы и семейство сиртуиновых белковых деацилаз [4, 5].

Несмотря на то что НК была получена еще в 1866 г. при окислении выделенного из табака никотина хромовой кислотой, только более 70 лет спустя удалось доказать, что она обладает витаминным действием. Так, в 1938 г. В.В. Ефремов впервые в СССР успешно применил ее при лечении тяжелой пеллагры с психозом. С этим связано и название «витамин PP» – от начальных букв 2 латинских слов – preventive pellagra, или «предупреждающий пеллагру» [6].

В качестве лекарственного средства она широко применяется с середины прошлого века, оказывая противопеллагрическое, гипополипидемическое, антиатерогенное, нейропротекторное, сосудорасширяющее (в том числе на сосуды головного мозга) действие, улучшая микроциркуляцию, повышая фибринолитическую активность крови и уменьшая агрегацию тромбоцитов (за счет уменьшения образования тромбосана A₂), стимулируя высвобождение гистамина из депо и активацию системы кининов, а также обладая дезинтоксикационными, противовоспалительными, антиоксидантными, гепатопротекторными и другими свойствами [3, 7, 8].

Согласно современным представлениям, НК способна благоприятно влиять на все классы липопротеидов, включая липопротеин (а), являющийся фактором риска ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. Она снижает в плазме крови его уровень, а также концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности. При этом НК относится к наиболее мощным гипополипидемическим средствам для повышения уровня липопротеидов высокой плотности, вызывая благоприятные изменения в их качественном составе. Кроме того, она уменьшает уровень общего холестерина и триглицеридов [8–11].

Открытие рецептора никотиновой кислоты GPR109A (также известный как рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2; HCAR2), связанного с G-белком и экспрессируемого в адипоцитах, макрофагах и различных иммунных клетках по всему

организму, позволило лучше понять механизмы, лежащие в основе ее метаболических, сосудистых, противовоспалительных и прочих, в том числе побочных, эффектов [12]. Данный рецептор возбуждается как НК (в наномолярных концентрациях), так и бета-гидроксипропаном, причем последний считают более вероятным эндогенным лигандом для GPR109A [13].

Отдельно необходимо отметить, что имеются сведения об экспрессии нейронами головного мозга рецептора GPR109A при развитии нейровоспаления, свойственного для большинства нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона, ишемический инсульт и др.). Это может служить обоснованием наличия у НК противовоспалительного, а возможно, и нейропротекторного действия при указанной патологии [3].

Однако, несмотря на все достоинства, она так и не нашла широкого применения в клинической медицине. В первую очередь это связано с тем, что для достижения выраженного гиполлипидемического эффекта НК необходимо применять в достаточно высоких дозах: обычная лекарственная форма – до 4 г/сут, формы с пролонгированным высвобождением – 1–2 г/сут. Ее использование в столь высоких дозах сильно ограничено из-за часто плохой переносимости больными [9].

Основная причина плохой переносимости НК – гиперемия кожных покровов, развитие так называемых «приливов» (покраснение кожи, в том числе лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, ощущение прилива крови к голове, головокружение, гипотензия и др.). Этот эффект обусловлен активным высвобождением простагландинов (простаглицлин и простаглицлины E₂ и D₂). В больших дозах она уменьшает экскрецию мочевой кислоты и может спровоцировать приступ подагры, ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, вызывает повышение трансаминаз, секреции гистамина и вследствие этого усиление моторики желудка, что может сопровождаться обострением язвенной болезни желудка. Редким и наиболее грозным побочным эффектом применения НК является развитие печеночной недостаточности, сопровождающейся резким снижением уровня общего холестерина в крови, а также выраженным повышением активности печеночных ферментов [7, 11, 14].

Результаты клинических испытаний и метаанализа, полученные в последние годы, привели к значительному ослаблению позиций НК в кардиопротекции. В настоящее время в кардиологии эксперты отводят ей очень скромное место лекарственного средства, применяемого в добавление к статинам в случаях гипертриглицеридемии и низком уровне липопротеидов высокой плотности или же в качестве монотерапии у пациентов, не переносящих статины [14, 15].

Одним из наиболее широко используемых оригинальных отечественных препаратов на основе НК в последние десятилетия стал пикамилон (никотиноил гамма-аминомасляная кислота), являющийся по химической структуре натрия 4-(пиридин-3-карбониламино) бутаноатом – сочетанием молекул гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и НК. Он был разработан в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» совместно с НПО «Витамины» в конце 1960-х гг. и внедрен в медицинскую практику в 1986 г. На сегодняшний день накоплен большой опыт его клинического применения, свидетельствующий о выраженном цереброваскулярном эффекте препарата в сочетании с ноотропными, анксиолитическими, антиагрегантными и другими полезными фармакологическими свойствами [16].

Так, например, было показано, что пикамилон у кошек выражено усиливает мозговое кровообращение благодаря понижению тонуса церебральных сосудов, а также значительно расширяет пиальные артериолы и увеличивает локальный кровоток в коре большого мозга у крыс. При этом он по выраженности и длительности эффекта значительно превосходил не только ГАМК и НК, но и папаверин, циннаризин, ницерголин, пирацетам и ксантинола никотинат [16]. Препарат у наркотизированных нембуталом крыс с ишемией головного мозга в дозах 20 и 100 мг/кг как при профилактическом (за 30–40 мин до ишемии), так и при терапевтическом (через 3–5 мин после начала реперфузии) применении улучшал мозговой кровоток в постинфарктном периоде [17], а в дозе 50 мг/кг внутривенно (в/в) усиливал кровоснабжение головного мозга у крыс при глобальной преходящей ишемии и на модели геморрагического инсульта, превосходя на последней по выраженности действия моно- и диэфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она [18].

Также установлено, что пикамилон увеличивает локальный кровоток в теменной области коры большого мозга как интактных крыс, так и у животных с глобальной преходящей ишемией. При этом на фоне действия блокатора хлор-ионофорной части ГАМК_A-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксина этот эффект существенно ослабляется, что свидетельствует о ГАМК-ергическом механизме указанного действия и позволяет отнести его к ГАМК-позитивным препаратам [16].

Обнаружено, что пикамилон в дозе 300 мг/кг через день при гипокинезии у крыс в течение 7 сут с 4-суточным восстановительным периодом не приводит к изменениям количества ГАМК_A-рецепторных комплексов коры большого мозга, а при гипокинезии в течение 15 сут с 8-суточным восстановительным периодом способствует восстановлению их числа [19].

Продемонстрировано положительное влияние пикамилаона (300 мг/кг) и его комбинации с

ноопептом (30 мг/кг) на выраженность и скорость восстановления нарушенных когнитивных и локомоторных функций, а также болевую чувствительность у крыс, перенесших тяжелую форму интоксикации этанолом ($0,8 LD_{50}$) [20].

У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС препарат в дозе 200 мг/сут (10%-ный раствор в/в капельно) в качестве монотерапии корригировал проявления астенического и психовегетативного симптомокомплексов, достоверно не влияя на выраженность когнитивных нарушений и синдрома гипотимии [21].

В исследовании с участием дизадаптированных пловцов в возрасте 10–12 лет (I и II юношеский разряд) пикамилон в дозе 100 мг в качестве средства восстановления после тренировки в течение 4 нед повышал активность инотропного компонента деятельности сердца без достоверного возрастания хронотропного, обеспечивая более эффективный и экономичный способ адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к физическим нагрузкам; в отличие от аминалона и фенибута, увеличивал тонус мелких регионарных артерий и артериол и улучшал венозный отток крови из предплечья; повышал кислотно-резистентность мембран эритроцитов, увеличивал их аденозинтрифосфатазную активность как в состоянии покоя, так и при выполнении анаэробной и аэробной работы, и мобилизацию глюкозы и жирных кислот, а также снижал соотношение лактат/пируват после тренировки на этапе восстановления. Кроме того, при эукинетическом типе кровообращения он, повышая тонус мелких артерий и артериол, способствовал оптимизации венозного оттока крови из церебрального бассейна, при гиперкинетическом типе снижал приток крови в головной мозг по крупным сосудам и уменьшал его суммарное кровенаполнение, нормализовал тонус сосудов микроциркуляторного русла, способствуя созданию лучших условий для венозного возврата крови, а при гипокинетическом типе увеличивал приток крови в мозг по артериям крупного диаметра и способствовал улучшению венозного оттока [22–24].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» было создано лекарственное средство с ноотропными и нейропротекторными свойствами, являющееся производным 5-гидроксинокотиновой кислоты – (N-5-оксиникотиноил)-L-глутаминовая кислота (нооглютил). В эксперименте оно оказывало выраженное антиамнестическое и ноотропное действие, при этом значительно превосходя пирацетам и его аналоги, а также обладало противогипоксическими (на различных моделях гипоксии), нейропротекторными, антиоксидантными свойствами и др. [25–27]. Показано, что в основе действия нооглютила лежит позитивная модуляция глутаматных рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-про-

пионовой кислоты (AMPA): его ноотропный эффект устранялся антагонистом AMPA-рецепторов диэтиловым эфиром глутаминовой кислоты [25]. К сожалению, несмотря на потенциальную возможность применения нооглютила не только при различной патологии центральной нервной системы (ЦНС), но и при экстремальных воздействиях, его дальнейшее клиническое изучение было прекращено.

В 2020 г. в России был зарегистрирован новый отечественный лекарственный препарат ампасе (гидроксинокотиноилглутамат кальция) – кальциевая соль (N-5-оксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты. Он в дозах 30–120 мг/кг оказывает противогипоксическое действие на 2 моделях острой гипоксии (нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гипобарической), в дозах 5–20 мг/кг обладает антиамнестическими свойствами на моделях амнезии, вызванной электросудорожным шоком или скополамином у крыс, а в дозе 10 мг/кг увеличивает выживаемость и улучшает способность к обучению и неврологические функции у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой [28]. Механизм действия препарата по аналогии с нооглютилом связан с модуляцией AMPA-рецепторов и влиянием на синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа. Ампасе в дозе 30 мг/кг у мышей оказывает антидепрессивное действие в тесте вынужденного плавания, в дозе 0,1 мг/кг – максимально ослабляет выраженность паркинсонического синдрома, индуцируемого системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина у мышей линии C57BL/6, а также индуцированную галоперидолом катаlepsию у крыс [29].

В настоящее время в нашей стране в различных областях медицины, в первую очередь в неврологии, широко используют отечественный комбинированный лекарственный препарат цитофлавин, помимо никотинамида в дозе 10 мг, содержащий кислоту янтарную (100 мг), инозин (20 мг) и рибофлавина мононуклеотид (2 мг). Антигипоксическое действие янтарной кислоты в нем дополняется рибофлавином, увеличивающим за счет своих коферментных свойств активность сукцинатдегидрогеназы и оказывающим непрямым антиоксидантное действие (восстанавливает окисленный глутатион). В свою очередь, никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, но менее выражено, чем НАД. Инозин увеличивает содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов – аденозинтрифосфорной кислоты и гуанозинтрифосфата, но и вторичных мессенджеров (циклические аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять

активность ксантинооксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [30, 31]. Препарат благодаря своим компонентам обладает противогипоксическими, нейропротекторными (включая влияние на апоптоз нейронов при старении), ноотропными, антиоксидантными, противовоспалительными и другими ценными фармакологическими свойствами [32, 33].

Так, например, он оказывает благоприятное действие при остром и хроническом ишемическом и геморрагическом поражении головного мозга, уменьшая тяжесть неврологической симптоматики, способствуя более полному и раннему восстановлению двигательных функций, сокращению сроков лечения и расширению возможности больных к самообслуживанию [34]. Также обнаружено, что у пациентов с ишемическим инсультом, получающих цитофлавин, реже развивается инсультоассоциированная пневмония [35]. Показано, что у лиц с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний препарат (2 таблетки 2 раза/сут в течение 30 сут) уменьшает проявления астеноневротического синдрома и улучшает когнитивные функции, оказывая положительное влияние на концентрацию внимания, памяти и мышления [36].

Установлено, что у крыс в условиях длительного холодового воздействия (температура -15°C ежедневно по 3 ч в течение 21 сут) цитофлавин (100 мг/кг/сут внутрибрюшинно в течение 21 сут) снижал содержание в плазме крови гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, увеличивая концентрацию церулоплазмина, витамина Е и каталазы [37].

При хронической нормобарической гипоксии (14 % кислорода в гипоксической газовой смеси) у крыс в тесте «открытое поле» он уменьшал эмоциональную лабильность и повышал поисково-исследовательскую активность животных, что способствует ускорению развития адаптивных реакций к новым условиям среды [38].

В исследовании с участием 15 мужчин-альпинистов в возрасте 23–30 лет, которым был проведен курс интервальных гипоксических гипобарических тренировок (8 подъемов на высоту на термобарокомплексе «Табай»: первый – на 1500 м, следующий – на 2000 м, остальные – на 2500 м) с моделированием гипоксии низкой степени, обнаружено, что комбинация трекрезана (в первые сут в дозе 600 мг, далее – по 200 мг/сут в течение 8 сут до начала курса тренировок) и цитофлавина (в дозе 1520 мг/сут в 2 приема в течение 8 сут во время курса) способна регулировать реакции автономной нервной системы, снимая избыточный симпатический тонус, и оптимизировать психомоторную функцию. Данная комбинация вместе с курсом указанных тренировок может быть использована для повышения работоспособности лиц, выполняющих

сложную работу, сочетающую физические, психомоторные и психоэмоциональные нагрузки [39].

Помимо указанных выше лекарственных средств среди разнообразных по химической структуре производных НК было обнаружено немало соединений, обладающих в эксперименте различными фармакологическими свойствами.

Показано, что новое комплексное цинксодержащее производное НК пQ-1043 (бисникотинатоцинк (II); в диапазоне доз 10–100 мг/кг) на 4 моделях острой гипоксии (нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией, гемической, гистотоксической и гипобарической) у мышей линии SHR обладало противогипоксической активностью [40]. При этом оно (25 мг/кг) в первые 1–3 ч уменьшало потребление кислорода на 13–28 % и снижало температуру тела животных на 6–10 %. Необходимо отметить, что у интактных мышей данное соединение не влияло на гликолитический обмен углеводов и гематологические показатели, изменяя их только при острой гипоксии с гиперкапнией: концентрация глюкозы в крови и гликогена в печени увеличивалась на 33 и 35 % соответственно, уровень пировиноградной кислоты и активность лактатдегидрогеназы уменьшались на 24 и 23 % соответственно, а также развивался адаптивный эритроцитоз. Авторы заключают, что противогипоксический эффект указанного вещества реализуется путем обратимого угнетения окислительного обмена, приводящего к уменьшению потребности в кислороде [40, 41]. Данное производное НК в той же дозе изменяло интегральные показатели индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле», увеличивая эмоциональную реактивность на 53 % и уменьшая коэффициент подвижности на 24 %. Также было продемонстрировано увеличение латентного времени условно-оборонительного рефлекса избегания у мышей (на 22 %), латентного периода судорог (на 33 %) и продолжительности жизни животных после введения коразола (на 59 %). На основании этого сделано заключение, что указанное соединение способно угнетать функции ЦНС, что предположительно может быть одним из компонентов в механизме его антигипоксического действия [42].

Из 12 новых комплексных медьсодержащих производных НК 2 соединения – пQ-1032 и пQ-1033 – проявляли противогипоксическое действие у мышей на разных моделях острой гипоксии (в гермо- и барокамере, гемической и гистотоксической), а также увеличивали продолжительность бега животных в третбане [43].

Выявлено, что новое медьсодержащее производное НК пQ-1028 повышает физическую работоспособность на модели плавания мышей в бассейне, превосходя по выраженности действия препараты сравнения – известные актопротекторы бемитил и бромантан [44].

В исследовании противогипоксических свойств 13 производных 5-гидроксиникотиновой кислоты *in vitro* на культуре лейкоцитов крови было установлено, что они имеются у 2 веществ – калийсодержащего соединения ССК-77 и магниевого производного ССК-497. Данные соединения увеличивали количество живых клеток при флуоресцентной микроскопии до 79–80 %, превосходя по выраженности действия препараты сравнения триметазидин и мексидол. При этом результаты *in vitro* были подтверждены и при гипоксии в гермообъеме у мышей [45].

Установлено, что производное НК ИБХФ-11 способно повышать физическую работоспособность мышей не только в обычных, но и в экстремальных условиях (плавание животных при гипо- и гипертермии, острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией, а также бег в третбане при гипертермии) и оказывать противогипоксическое, антиамнестическое и нейропротекторное действие. При этом ингибитор глюконеогенеза триптофан в значительной степени предотвращает стимулирующее влияние вещества на физическую работоспособность у мышей по тесту бега в третбане, а разобцитель окисления и фосфорилирования 2,4-динитрофенол в значительной степени ослабляет его эффект. Также соединение выражено снижает потребление кислорода и ректальную температуру у мышей, при истощающей физической нагрузке стимулирует анаэробный путь получения энергии (увеличивая содержание глюкозы и др.), корригирует изменения некоторых биохимических показателей сыворотки крови (содержание общего билирубина, мочевой кислоты и триглицеридов и активность некоторых ферментов), способствует адаптации органов и тканей к действию истощающей физической нагрузки и ослабляет ее стрессовое влияние на нервные центры [46]. Ранее сообщалось о наличии противогипоксических свойств у производных гидроксиникотиновой кислоты (соединение ХС-2 и др.) на модели нитритной метгемоглобинемии [47].

У трансгенных 7-месячных мышей ApoE^{-/-} LDLr^{-/-} с инфарктом миокарда, вызванным гипоксическим стрессом (8 % кислорода во вдыхаемом воздухе в течение 8 мин с последующей реоксигенацией), производное НК пируват N-1-метилникотинамида обладает кардиопротекторными свойствами, не вызывая гипернатриемии, в отличие от пирувата натрия [48].

Совсем недавно было установлено, что из испытанных 5 новых производных НК на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (в гермокамере) у мышей противогипоксическими свойствами обладают 2 соединения – ЛХТ 4-19 (100 мг/кг) и ЛХТ 6-19 (50 и 100 мг/кг). Наиболее эффективное вещество ЛХТ 6-19 оказывает

действие в зависимости от дозы, превосходя по выраженности эффекта как известный лекарственный препарат мексидол, так и ЛХТ 4-19 [49]. Указанные вещества проявляли противогипоксические свойства и на других моделях острой гипоксии. Более того, у мышей на моделях амнезии, вызванных не только электросудорожным шоком и скополамином, но и нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией ЛХТ 4-19 (100 мг/кг) и ЛХТ 6-19 (25, 50 и 100 мг/кг), а также еще одно новое производное НК – ЛХТ 7-19 (100 мг/кг) оказывали антиамнестическое действие. Необходимо подчеркнуть, что наиболее эффективное вещество ЛХТ 6-19 превосходило по выраженности действия мексидол на всех использованных моделях. На модели амнезии, вызванной электросудорожным шоком, оно также превосходило 2 других новых соединения – ЛХТ 4-19 и ЛХТ 7-19, а на модели амнезии, вызванной скополамином, – ЛХТ 7-19 [50].

Таким образом, можно заключить, что отечественные лекарственные средства на основе НК, а также ее производные способны оказывать существенное защитное действие в разнообразных экстремальных условиях (острая и хроническая гипоксия различного генеза, гипо- и гипертермия, гипокинезия и др.) у человека и животных. Представленные данные могут служить обоснованием продолжения целенаправленного поиска новых соединений в ряду производных НК с целью создания на их основе высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов.

Выводы

1. Отечественные лекарственные средства никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон) и гидроксиникотиноилглутамат кальция (ампасе), комбинированный лекарственный препарат цитофлавин, созданные на основе никотиновой кислоты, а также ее производные способны оказывать существенное защитное действие в разнообразных экстремальных условиях (острая и хроническая гипоксия различного генеза, гипо- и гипертермия, гипокинезия и др.) у человека и животных.

2. Перспективным представляется продолжение целенаправленного поиска новых соединений в ряду производных никотиновой кислоты с целью создания на их основе высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов.

Работа частично выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

Список литературы

1. Куликова В.А., Громыко Д.В., Никифоров А.А. Роль NAD в регуляторных процессах в клетках человека и животных // Биохимия. 2018. Т. 83. № 7. С. 987–1001.
Kulikova V.A., Gromyko D.V., Nikiforov A.A. Role of NAD in signaling processes in mammals // *Biokhimiya*. 2018. V. 83. № 7. P. 987–1001.
2. Jacobson M.K., Jacobson E.L. Vitamin B3 in health and disease: toward the second century of discovery // *Methods Mol. Biol.* 2018. № 1813. P. 3–8.
3. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 4. e974.
4. Kirkland J.B., Meyer-Ficca M.L. Niacin // *Adv. Food Nutr. Res.* 2018. V. 83. P. 83–149.
5. Romani M., Hofer D.C., Katsyuba E., Auwerx J. Niacin: an old lipid drug in a new NAD + dress // *J. Lipid Res.* 2019. V. 60. № 4. P. 741–746.
6. Олейникова И.Ю., Шинкаренко А.С. Никотиновая кислота как объект фармацевтической химии // Молодой ученый. 2017. № 26 (160). С. 62–64.
Oleinikova I.Yu., Shinkarenko A.S. Nicotinic acid as an object of pharmaceutical chemistry // *Molodoy ucheny*. 2017. № 26 (160). P. 62–64.
7. Schandelmaier S., Briel M., Saccilotto R. et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. № 6. CD009744.
8. Sharma A., Madan N. Role of niacin in current clinical practice // *Minerva Med.* 2019. V. 110. № 1. P. 79–83.
9. Трухачева Е.П., Ежов М.В. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 3. С. 365–370.
Trukhacheva E.P., Ezhov M.V. Value of nicotinic acid in the current cardiology // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011. V. 7. № 3. P. 365–370.
10. Титов В.Н. Никотиновая кислота – ингибитор липолиза в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках; инсулин же блокирует гидролиз триглицеридов в филогенетически поздних адипоцитах // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 11. С. 644–654.
Titov V.N. The nicotinic acid as an inhibitor of lipolysis in the phylogenetically early visceral cells; insulin also blocks hydrolysis of triglycerides in the phylogenetically late adipocytes // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017. V. 62. № 11. P. 644–654.
11. Kothawade P.B., Thomas A.B., Chitlange S.S. Novel niacin receptor agonists: a promising strategy for the treatment of dyslipidemia // *Mini Rev. Med. Chem.* 2021. V. 21. № 17. P. 2495–2510.
12. Tuteja S. Activation of HCAR2 by niacin: benefits beyond lipid lowering // *Pharmacogenomics*. 2019. V. 20. № 16. P. 1143–1150.
13. Geisler C.E., Miller K.E., Ghimire S., Renquist B.J. The role of GPR109a signaling in niacin induced effects on fed and fasted hepatic metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 8. e4001.
14. Багрий А.Э., Дядык А.И., Хоменко М.В. и др. Гиполипидемические препараты: возможности и перспективы применения. Сообщение 1. Не-статиновые гиполипидемические лекарственные средства // Атеросклероз. 2016. Т. 12. № 1. С. 61–68.
Bagriy A.E., Dyadyk A.I., Khomenko M.V. et al. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 1. Non-statin hypolipidemic medications // *Ateroskleroz*. 2016. V. 12. № 1. P. 61–68.
15. D'Andrea E., Hey S.P., Ramirez C.L., Kesselheim A.S. Assessment of the role of niacin in managing cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw. Open*. 2019. V. 2. № 4: e192224.
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2019. Т. 13. № 3. С. 34–40.
Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders // *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2019. V. 13. № 3. P. 34–40.
17. Погорелый В.Е., Гаевый М.Д. Изучение действие эмоксипина, лития оксибутирата и пикамила на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. и клин. фармакология. 1999. Т. 62. № 6. С. 26–28.
Pogoreliy V.E., Gayeviy M.D. Studying the effect of emoxipine, lithium oxybutyrate and picamilon on the circulation of the ischemic brain // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1999. V. 62. № 6. P. 26–28.
18. Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В. и др. Цереброваскулярные эффекты пикамила и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она при геморрагическом и ишемическом поражении мозга // Эксперим. и клин. фармакология. 2020. Т. 83. № 1. С. 3–6.
Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Kurza E.V. et al. Cerebrovascular effects of picamilon and succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one in hemorrhagic and ischemic brain disorders // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020. V. 83. № 1. P. 3–6.
19. Акопян В.П., Баян Л.С., Закарян Н.А. Влияние ноотропных средств на количественные изменения ГАМКА-рецепторных комплексов в коре мозга при экспериментальной гипокинезии // Эксперим. и клин. фармакология. 2010. Т. 73. № 7. С. 13–15.
Akopyan V.P., Balyan L.S., Zakaryan N.A. Effect of nootropes on quantitative changes in rat brain cortex GABAA receptor complexes under experimental hypokinesia conditions // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010. V. 73. № 7. P. 13–15.
20. Лисицкий Д.С., Петров А.Н., Шевчук М.К. Применение пикамила и ноопепта, а также их сочетания у белых крыс для устранения последствий тяжелой степени острой алкогольной интоксикации // Вестник Рос. воен.-мед. академии. 2014. № 1 (45). С. 156–159.
Lisitsky D.S., Petrov A.N., Shevchuk M.K. Picamilon and noopept application and their combinations for coping of effects caused by severe acute alcohol intoxication in white

- rats // Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2014. № 1 (45). P. 156–159.
21. Краснов В.Н., Юркин М.М., Крюков В.В., Курмышева Н.Я. Терапия психических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. № 2. С. 15–21.
- Krasnov V.N., Yurkin M.M., Kryukov V.V., Kurmysheva N.Ya. Therapy of mental disorders among Chernobyl accident liquidators // Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh. 2010. № 2. P. 15–21.
22. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.Б. Влияние пикамила на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики // Вестник новых мед. технологий. 2011. Т. 18. № 1. С. 150–153.
- Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Isupov I.B., Mandrikov V.B. The influence of picamilon parameters of cerebral microcirculation of disadaptation swimmers in the types systemic hemodynamics // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011. V. 18. № 1. P. 150–153.
23. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Мандриков В.Б., Жариков В.Е. Фармакологическая регуляция энергетического обеспечения дизадаптированных спортсменов // Вестник Волгоград. гос. мед. университета. 2011. № 3 (39). С. 30–33.
- Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Mandrikov V.B., Zharikov V.E. Pharmacological regulation of energy supply in maladapted sportsmen // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011. № 3 (39). P. 30–33.
24. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Мандриков В.Б., Исупов И.Б. Особенности восстановительного влияния пикамила на систему кровообращения дизадаптированных пловцов // Вестник Волгоград. гос. мед. университета. 2017. № 3 (63). С. 67–70.
- Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Mandrikov V.B., Isupov I.B. Peculiarities of recovery influence of picamilonum on the system of the blood circulation in disadapted swimmers // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017. № 3 (63). P. 67–70.
25. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Эксперим. и клин. фармакология. 2007. Т. 70. № 4. С. 44–58.
- Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropes (cognition enhancers) and neuroprotectors // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2007. V. 70. № 4. P. 44–58.
26. Яснецов Вик.В., Крылова И.Н. Антиамнестическое действие веществ с ноотропной активностью у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. 2013. Т. 76. № 11. С. 3–6.
- Yasnetsov V.V., Krylova I.N. The anti-amnestic effect of nootropic substances in rats // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2013. V. 76. № 11. P. 3–6.
27. Слободенюк Т.Ф. Оценка антиамнестического действия ноотропов у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой в условиях нормобарической гипоксической тренировки // Ульянов. мед.-биол. журнал. 2018. № 1. С. 127–135.
- Slobodenyuk T.F. Evaluation of anti-amnestic action of nootropes in animals with experimental traumatic brain injury under normobaric hypoxic training // Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal. 2018. № 1. P. 127–135.
28. Киселев А.В. Исследование биологической активности ампацесса, кальциевой соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
- Kiselev A.V. Investigation of the biological activity of ampasse, the calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 2014.
29. Киселев А.В., Веденкин А.С., Стовбун И.С. и др. Кальциевая соль N-(5-гидрокси-никотиноил)-L-глутаминовой кислоты ослабляет депрессивно-подобное поведение и паркинсонический синдром в эксперименте на грызунах // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 2019. Т. 168. № 7. С. 56–59.
- Kiselev A.V., Vedenkin A.S., Stovbun I.S. et al. Calcium salt 5-N (nicotinoil)-L-glutaminic acid weakens the depressive-like behavior and Parkinsonian syndrome in rodents // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2019. V. 168. № 7. P. 56–59.
30. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3 (73). С. 109–113.
- Markevich P.S., Danilenko S.V., Yankin A.V. The priority directions of use of cytoflavin // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoy akademii meditsinskikh nauk. 2010. № 3 (73). P. 109–113.
31. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанта в современной клинической практике // Клин. мед. 2012. Т. 90. № 9. С. 63–68.
- Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. Antihypoxants in current clinical practice // Klinicheskaya meditsina. 2012. V. 90. № 9. P. 63–68.
32. Яснецов В.В., Просвинова Е.П., Цублова Е.Г. и др. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротекторного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов // Авиакосм. и экол. мед. 2012. Т. 46. № 6. С. 41–45.
- Yasnetsov V.V., Prosvirova E.P., Tsublova E.G. et al. Comparative studies of antihypoxic, neuroprotective and analgesic action of succinate-containing drugs // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012. V. 46. № 6. P. 41–45.
33. Бажанова Е.Д., Козлова Ю.О., Анисимов В.Н. и др. Фармакологическая коррекция уровня апоптоза нейронов коры у трансгенных мышей HER2/neu при старении // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2016. Т. 52. № 1. С. 58–66.

- Bazhanova E.D., Kozlova Y.O., Anisimov V.N.* Pharmacological correction of the apoptosis level in cortical neurons of ageing HER2/neu transgenic mice // *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2016. V. 52. № 1. P. 58–66.
34. *Екушева Е.В.* Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы нейропластичности после ишемического инсульта // *Эксперим. и клин. фармакология*. 2018. Т. 81. № 8. С. 37–44.
- Ekusheva E.V.* The influence of succinate-containing drugs on the process of neuroplasticity after ischemic stroke // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018. V. 81. № 8. P. 37–44.
35. *Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Евзельман М.А. и др.* Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших цитофлавин // *Доктор.Ру*. 2019. № 6 (161). С. 23–26.
- Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Evzelman M.A. et al.* Cytoflavin for patients with acute ischemic stroke // *Doktor. Ru*. 2019. № 6 (161). P. 23–26.
36. *Маджидова Е.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р. и др.* Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний // *Клин. мед.* 2020. Т. 98. № 6. С. 456–460.
- Madzhidova Y.N., Yusupaliev B.K., Sharipov F.R. et al.* Effectiveness of cytoflavin in patients with high risk development of cerebrovascular diseases // *Klinicheskaya meditsina*. 2020. V. 98. № 6. P. 456–460.
37. *Доровских В.А., Симонова Н.В., Ли О.Н. и др.* Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перекисидации в условиях холодного воздействия // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013. № 50. С. 56–60.
- Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Li O.N. et al.* Effect of succinate containing drugs on the intensity of peroxidation in the conditions of cold exposure // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013. № 50. P. 56–60.
38. *Алистратова Ф.И., Скопичев В.Г.* Изучение поведения животных в условиях воздействия хронической нормобарической гипоксии и пути его коррекции // *Учен. зап. Казан. гос. академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2019. Т. 239. № 3. С. 9–14.
- Alistratova F.I., Skopichev V.G.* The study of the behavior of animals in the conditions of influence of chronic normobaric hypoxia and the way of its correction // *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana*. 2019. V. 239. № 3. P. 9–14.
39. *Ганапольский В.П., Авдюшенко С.А., Гринчук С.С. и др.* Влияние гипоксических тренировок и фармакокоррекции на физическую работоспособность и автономную регуляцию у альпинистов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 5. С. 77–84.
- Ganapolsky V.P., Avdiushenko S.A., Grinchuk S.S.* Effect of hypoxic training and pharmaceutical correction on physical performance and autonomic regulation in mountaineers // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2019. V. 53. № 5. P. 77–84.
40. *Гнеушев И.М., Пожилова Е.В., Катунина Н.П.* Перспективный антигипоксикант в ряду комплексных цинксодержащих производных никотиновой кислоты // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17. № 3. С. 71–78.
- Gneushev I.M., Pozhilova E.V., Katunina N.P.* Promising antihypoxant in a range of complex zinc-containing derivatives of nicotinic acid // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2019. V. 17. № 3. P. 71–78.
41. *Катунина Н.П., Новиков В.Е., Гнеушев И.М.* К механизму антигипоксического действия комплексного соединения никотиновой кислоты // *Вестник Смоленской гос. мед. академии*. 2019. Т. 18. № 1. С. 42–48.
- Katunina N.P., Novikov V.E., Gneushev I.M.* Mechanism of antihypoxic action of complex compound nicotinic acid // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii*. 2019. V. 18. № 1. P. 42–48.
42. *Гнеушев И.М., Катунина Н.П., Новиков В.Е., Пожилова Е.В.* Влияние нового производного никотиновой кислоты с антигипоксической активностью на функции центральной нервной системы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17. № 1. С. 45–52.
- Gneushev I.M., Katunina N.P., Novikov V.E., Pozhilova E.V.* The impact of the new derivative of nicotinic acid with antihypoxic activity on the functions of the central nervous system // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2019. V. 17. № 1. P. 45–52.
43. *Катунина Н.П., Цеева Ф.Н., Стратиенко Е.Н. и др.* Фармакологическая активность новых металлосодержащих производных никотиновой кислоты // *Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований*. 2016. № 1 (8). С. 68–70.
- Katunina N.P., Tseeva F.N., Stratiyenko E.N.* Pharmacological activity of new containing a metal derivatives of nicotinic acid // *Ezhegodnik NII fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy*. 2016. № 1 (8). P. 68–70.
44. *Амяга Н.В.* Экспериментальное изучение актопротекторных свойств медьсодержащих производных никотиновой кислоты // *Фундаментальные аспекты психического здоровья*. 2018. № 1. С. 23–25.
- Amyaga N.V.* Experimental study of actoprotector properties of coppercontaining nicotinic acid derivatives // *Fundamental'nye aspekty psikhicheskogo zdorov'ya*. 2018. № 1. P. 23–25.
45. *Даниленко Л.М.* Фармакологическая коррекция токсических, ишемических, реперфузионных поврежденных миокарда и эндотелиальной дисфункции производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Белгород, 2019.
- Danilenko L.M.* Pharmacological correction of hypoxic, ischemic, reperfusion myocardial injuries and endothelial dysfunction with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, 5-hydroxynicotinic acid and 3-oxypyridine: *Avtoreferat dissertatsii ... doktora farmatsevticheskikh nauk*. Belgorod, 2019.

46. Цублова Е.Г. Защитное действие новых гетероароматических антиоксидантов при экстремальных воздействиях: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Старая Купавна, 2013.

Tsublova E.G. Protective effect of new heteroaromatic antioxidants under extreme influences: Avtoreferat dissertatsii ... doktora biologicheskikh nauk. Staraya Kupavna, 2013.

47. Авдеева Е.В., Сернов Л.Н., Конопля А.И. Изучение антигипоксической активности оксиникотиновой кислоты и ее производных // Науч.-мед. вестник Центрального Черноземья. 2006. № 25. С. 154–160.

Avdeeva E.V., Sernov L.N., Konoplya A.I. Study of the antihypoxic activity of oxinicotin acid and its derivatives // Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2006. № 25. P. 154–160.

48. Zabielska M.A., Adamus J., Kowalski R. et al. Cardioprotective effect of N-methylnicotinamide salt of pyruvate in experimental model of cardiac hypoxia // Pharmacol. Rep. 2018. V. 70. № 2. P. 378–384.

49. Яснецов Вик.В., Каурова Д.Е., Берсенева Е.Ю., Скачилова С.Я. Исследование противогипоксических свойств новых производных никотиновой кислоты // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 5. С. 73–76.

Yasnetsov Vik.V., Kaurova D.E., Bersenev E.Yu., Skachilova S.Ya. Investigation of the antihypoxic properties of new nicotinic acid derivatives // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 5. P. 73–76.

50. Yasnetsov V.V., Kaurova D.E., Skachilova S.Ya., Bersenev E.Yu. Antiamnestic effect of new nicotinic acid derivatives // Res. Results in Pharmacol. 2021. V. 7. № 3. P. 15–22.

Поступила 19.01.2022

ADMINISTRATION IN EXTREME CONDITIONS OF MEDICAMENTS BASED ON NICOTINIC ACID AND ITS DERIVATIVES

Yasnetsov Vik.V.¹, Kaurova D.E.²

¹Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Belgorod State National Research University

The literary review encompasses the experimental and clinical evidence of the potency of Russian medicaments nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (picamilon), hydroxyzine nicotinoyl glutamate calcium (ampasse), and combined drug cytoflavin containing nicotinic acid and its derivatives in extreme conditions. Analysis shows that these medicaments and nicotinic acid derivatives protect tangibly from acute and chronic hypoxia of varying genesis, hypo- and hyperthermia, hypokinesia etc. To increase potency and safety of medical care after exposure to extreme factors the search for other nicotinic acid derivatives should be furthered.

Key words: extreme conditions, nicotinic acid, picamilon, ampasse, cytoflavin, nicotinic acid derivatives.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 35–43.