

**Запорожский государственный медицинский  
университет  
кафедра фармакологии и медицинской рецептуры**

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ПОЛИТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ  
ТИОТРИАЗОЛИНА**

**проф. И.Ф. Беленичев, член-кор. НАН и АМН  
Украины, проф. И.С.Чекман**

## ТИОТРИАЗОЛИН - первый отечественный оригинальный препарат



В 1982г., базируясь на современных, на тот период, представлениях о патогенезе ишемических нарушений (дискоординация в цикле Кребса, активация анаэробного гликолиза, инициирование реакций перекисного окисления липидов, угнетения активности антиоксидатных ферментов), под руководством И.А.Мазура был создан ”Тиотриазолин” - первый отечественный, оригинальный препарат . Тиотриазолин занял достойное место в арсенале метаболитотропных средств.

# Тиотриазолин-метаболитотропный препарат с антиоксидантным и энерготропным механизмом

- Антиоксидантное
- Противоишемическое
- Энерготропное
- Антиапоптическое
- Мембраностабилизирующее
- Гепатопротективное
- Кардиопротективное
- Нефропротективное
- Нейропротективное

## Тиотриазолин-метаболитотропный препарат с антиоксидантным и энерготропным механизмом

- тиотриазолин применяется в кардиологии, гепатологии, гинекологии, неврологии, педиатрии, в комплексной терапии инфаркта миокарда, стенокардии, инсультов, гепатитов различного генеза, врожденных пороков развития почек и т.д.

# ТИОТРИАЗОЛИН



## Антиоксидантное действие

- Торможение путей образования свободных радикалов при ишемии биоэнергетическими системами при митохондриальной дисфункции
- Реактивация Cu-Zn- зависимой супероксиддисмутазы .
- «Нейтрализация» кислородных радикалов и NO, ограничение повреждающего действия окислительного и нитрозирующего стресса
- Сохранение запасов эндогенного антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола
- нормализация тиол-дисульфидного равновесия, повышение уровня восстановленного глутатиона

# ТИОТРИАЗОЛИН



## Противоишемическое и энерготропное действие

- Усиление синтеза макроэргических соединений (АТФ, КФ) , используя наиболее выгодный путь- аэробный
- Нормализация дыхательной цепи митохондрий
- Повышение утилизации глюкозы и гликогена в метаболических энергопродуцирующих реакциях
- Предотвращение развития лактоацидоза в условиях ишемии
- Рациональное потребление кислорода ферментными комплексами митохондрий
- Нормализация работы ключевых ферментов цикла Кребса

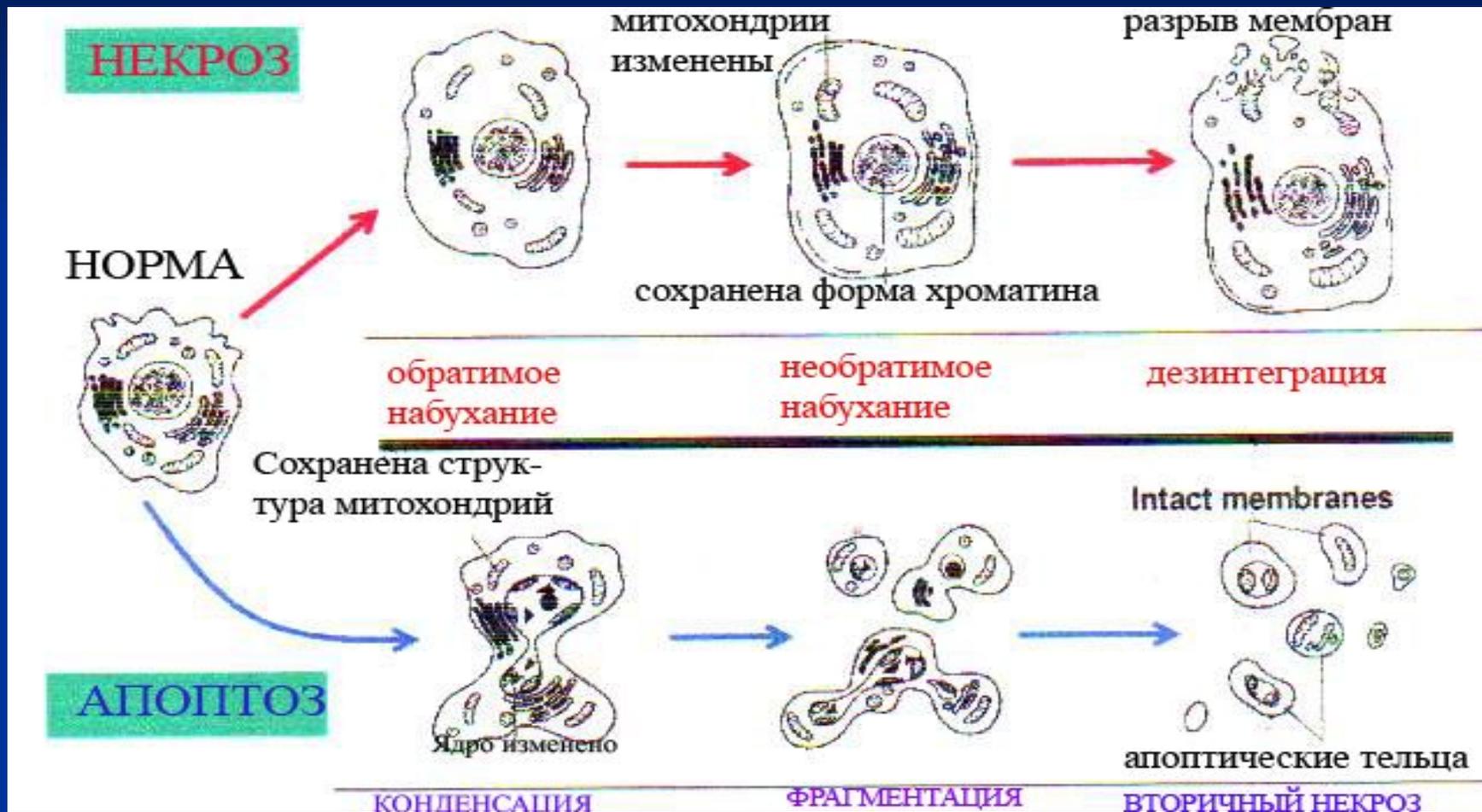
# ТИОТРИАЗОЛИН



## Противоишемическое и энерготропное действие

- Торможение формирования митохондриальной дисфункции
- Ингибирование «паразитарных» реакций образование АФК митохондриальными ферментными системами
- Активация цитозольно-митохондриальных компенсаторных шунтов продукции энергии в острый период ишемии
- Активация малат-аспартатного шунта, за счет позитивного влияния на активность митохондриальной НАДН- МДГ
- Нормализация функциональной активности митохондрий в условиях гипоксии опосредованно через экспрессию HIF-1 и HSP

# Стадии нейроапоптоза



# ТИОТРИАЗОЛИН



## Влияние на апоптоз

- увеличение уровня антиапоптического белка bcl-2
- переключение морфологической гибели клеток с некроза на более «мягкий» – апоптоз, опосредованно через усиления экспрессии генов раннего реагирования c-fos в острый период ишемии
- Снижение апоптические измененных клеток при воздействии избытка NO in vitro
-

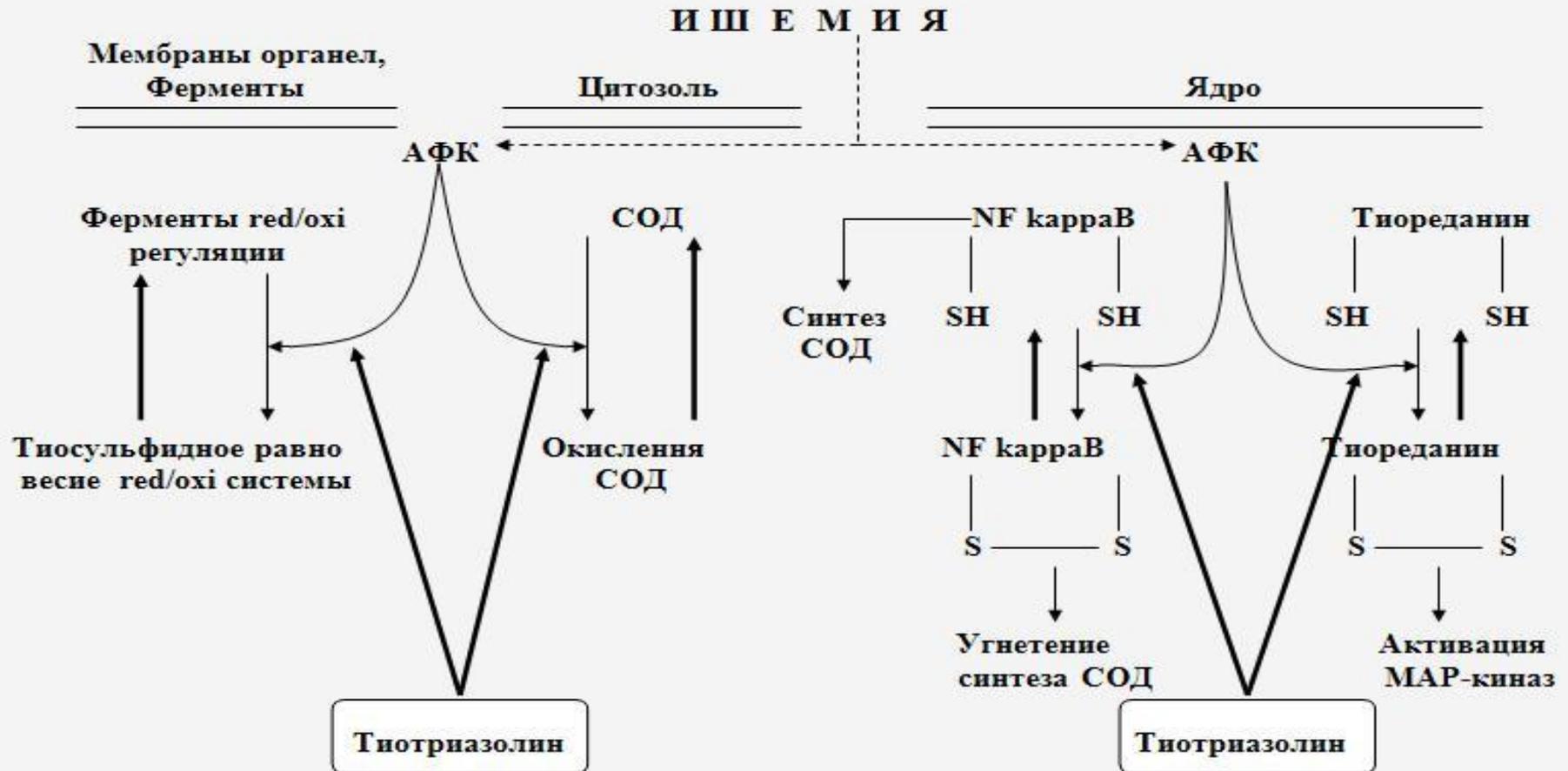
# ТИОТРИАЗОЛИН



## Мембраностабилизирующее действие

- Сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления
- Предотвращение поляризации ионных каналов и нормализация ионного транспорта
- Сохранение пороговой чувствительности мембранных рецепторов
- Протективное действие по отношению к  $K^+$ - $Na^+$ -АТФ-азе

# Механизм антиоксидантного действия тиотриазолина



Нейродегенеративные  
расстройства

Локальное  
термическое  
повреждение  
мозга



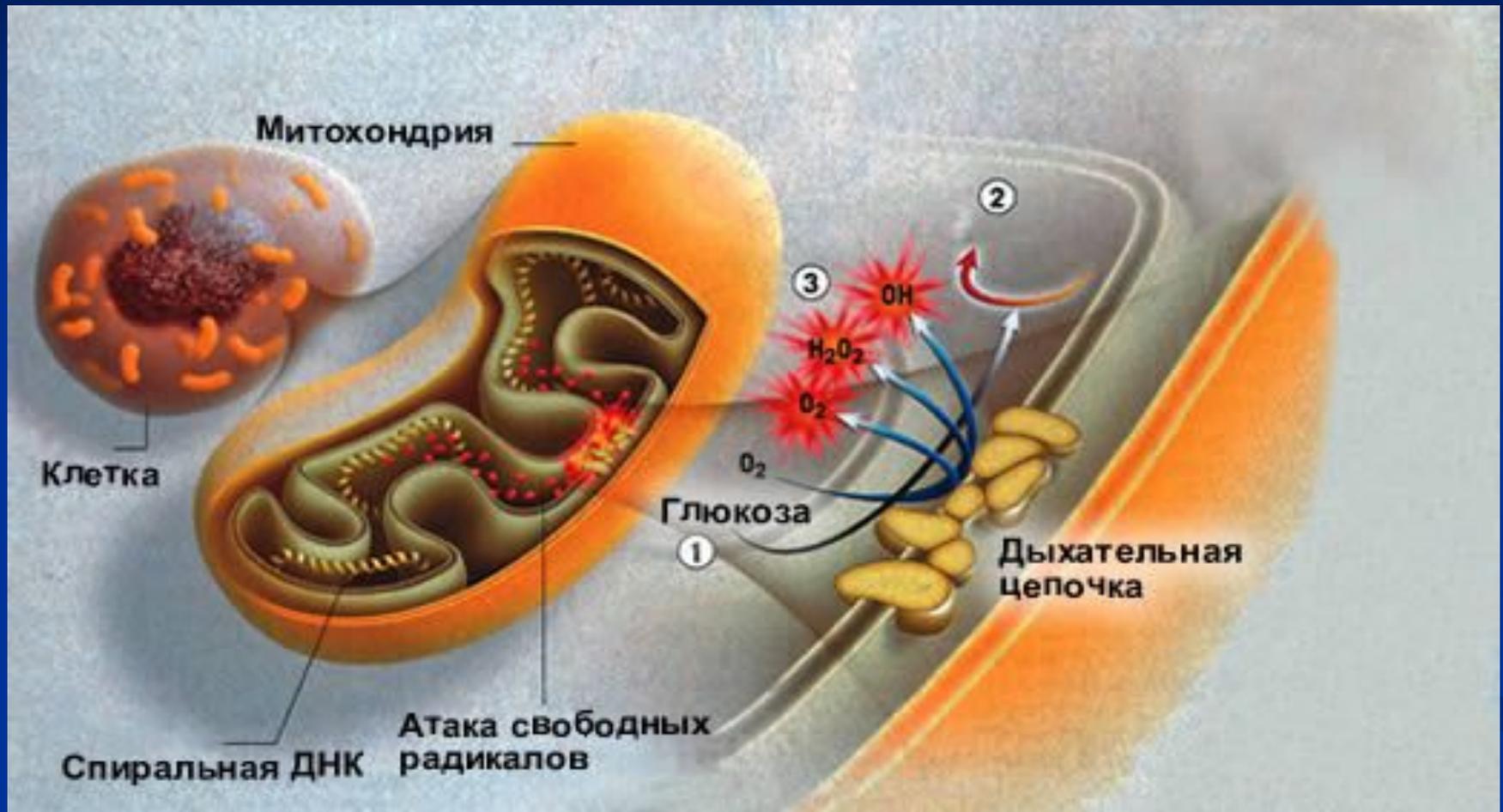
Транзиторная  
церебральная  
ишемия

Эпилептогенные  
судороги

Интрацеребральная  
геморрагия

- Митохондриальная дисфункция - типовой патологический процесс не имеющий этиологической специфичности, характеризующийся нарушением продукции и транспорта энергии, образованием АФК в «паразитарных» энергетических реакциях, повреждением мембран митохондрий и ДНК, открытием митохондриальных пор, экспрессией проапоптических белков.

# Продукция АФК при митохондриальной дисфункции



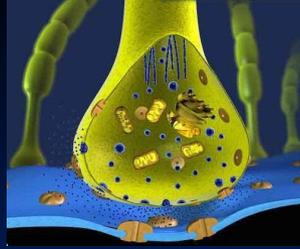
# Проявления первичной МД

- MELAS – митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатный ацидоз, инсультоподобные эпизоды.
- CPEO/PEO – офтальмоплегия, связанная с поражением глазодвигательных мышц, офтальмоплегия плюс синдром.
- KSS – ретинопатия, слабость проксимальных мышц, аритмия, атаксия.
- MERRF – миоклоническая эпилепсия с обнаружением RRF.
- LHON – врожденная нейропатия глазного нерва.
- Leig syndrome – инфантильная подострая некротизирующая энцефалопатия.
- NARP – нейропатия, атаксия и пигментная ретинопатия.

# Вторичные МД в качестве звеньев патогенеза

- интрацеребральная геморрагия, хроническое нарушение мозгового кровообращения, эпилептогенные судороги, локальное термическое повреждение мозга, нейродегенеративные расстройства, транзиторная церебральная ишемия, синдром хронического утомления, мигрени, кардиомиопатии, алкогольные энцефалопатии, сенильная деменция, нейроинфекции, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и др.

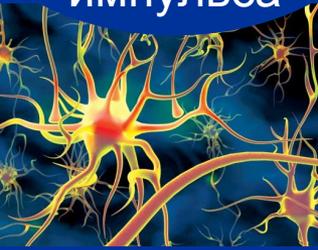
- Открытие пор происходит за счет окисления тиольных групп цистеин-зависимого участка белка внутренней мембраны митохондрий (АТФ/АДФ - антипортер), что превращает его в проницаемый неспецифический канал-пору. Открытие пор превращает митохондрии из «электростанций» в «топку» субстратов окисления без образования АТФ, сопровождается снижением мембранного потенциала, высокоамплитудным набуханием митохондрий, разрывом внешней мембраны и выходом проапоптотических факторов.



«Паразитарны  
е»  
энергетически  
е  
реакции

Нарушение  
обратного  
захвата  
медиаторов  
( КХА, Ср, ДА,  
ГЛ )

Нарушение  
ионного  
транспорта,  
генерации и  
проведения  
импульса



Нарушение  
процессов  
трансляции  
и  
транскрипции

Нарушение  
синтеза  
белка  
de novo

Апоптоз  
( некроз )

АТФ



АТФ

Глутаматная  
эксайтотоксичность

Митохондриальная  
модификация  
м-ДНК

Дефицит  $O_2$

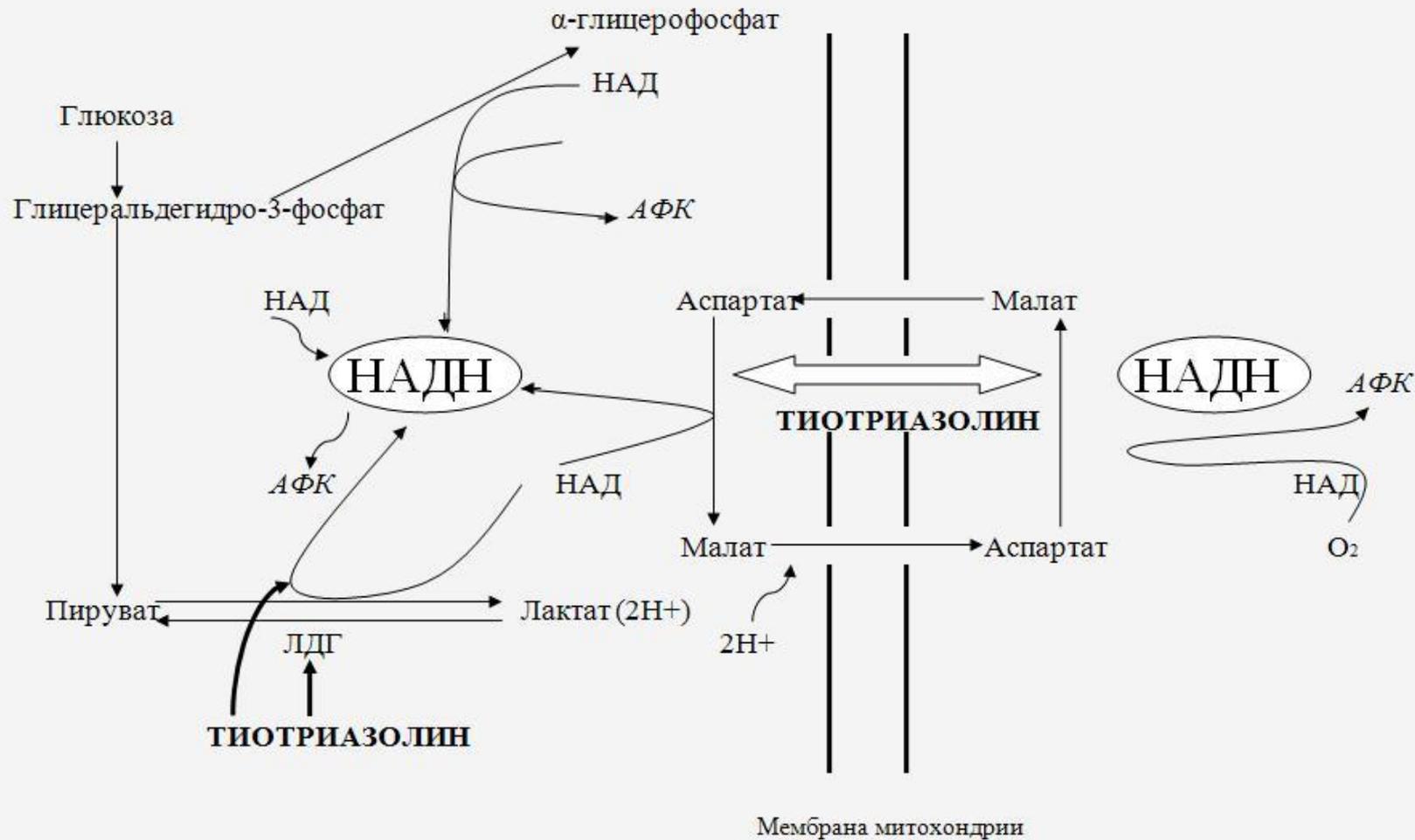


Избыток  
 $Ca^{++}$

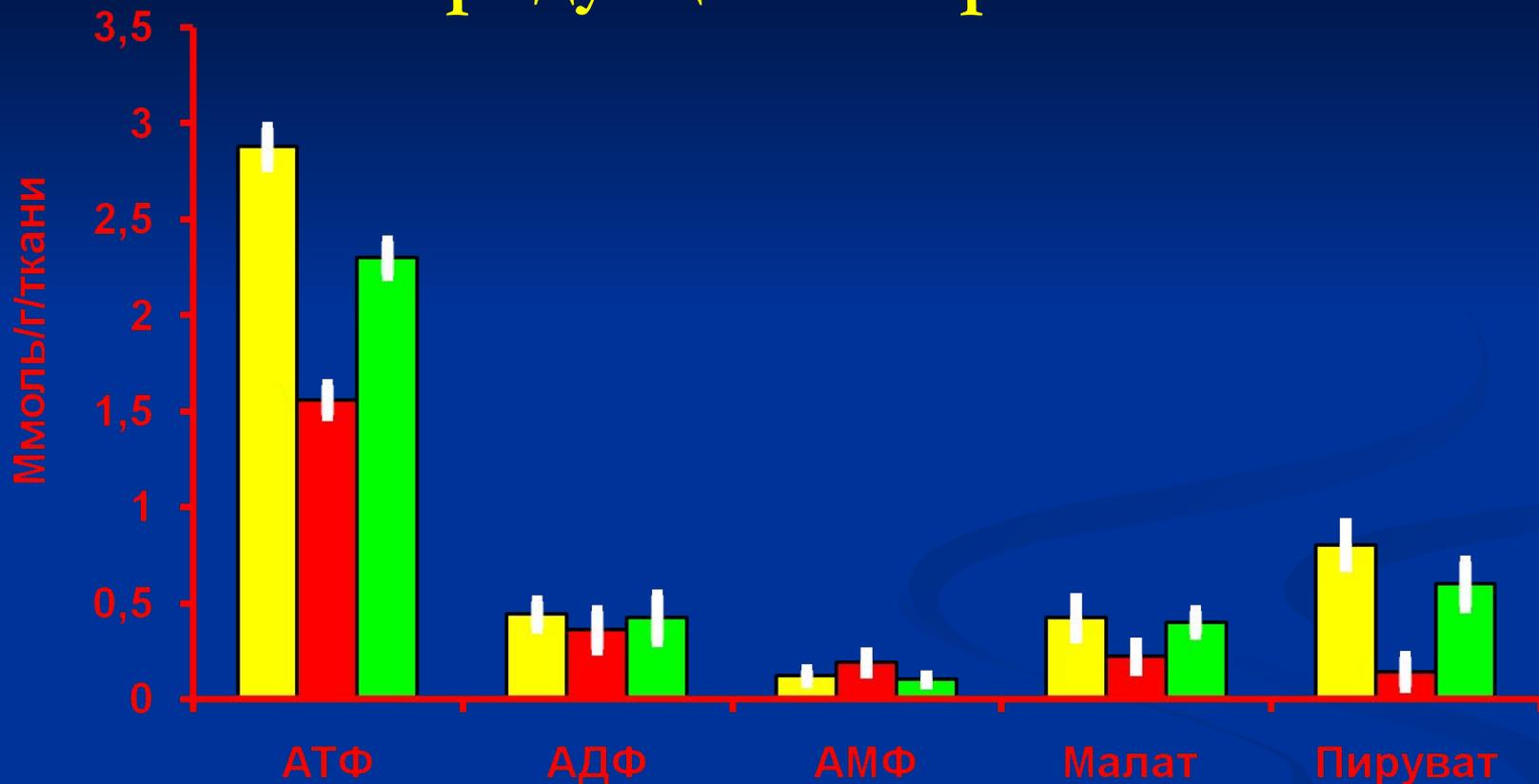
Окислительный  
стресс

Гиперпродукция  
 $NO$  и  
нитрозирующий  
стресс

# Противоишемический и энерготропный механизм действия тиотриазолина



# Влияние тиотриазолина (50 мг/кг) на продукцию энергии

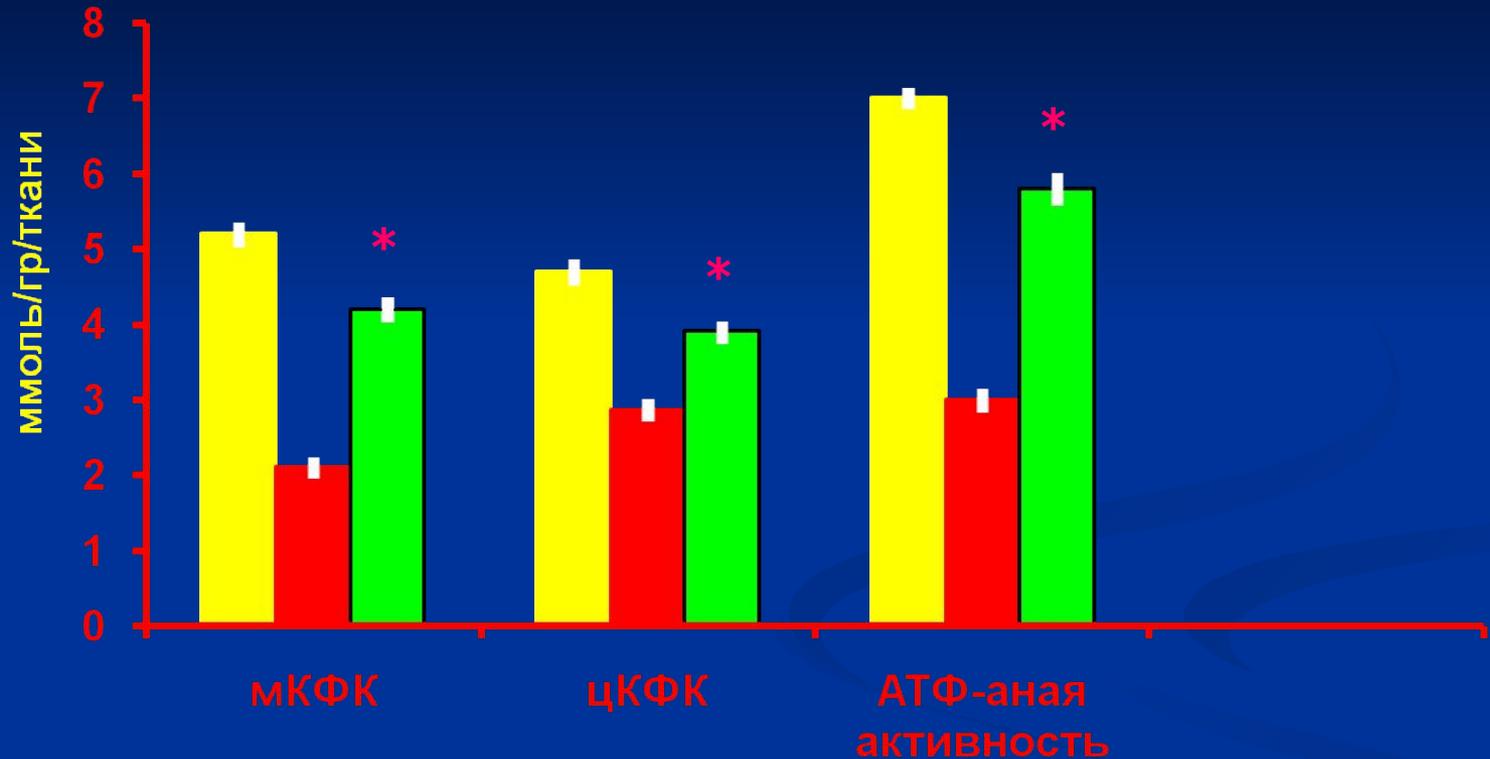


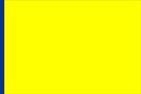
 - Интакт

 - Контроль (ишемия)

 - Тиотриазолин (50 мг/кг)

# Влияние тиотриазолина (50 мг/кг) на транспорт и расход энергии

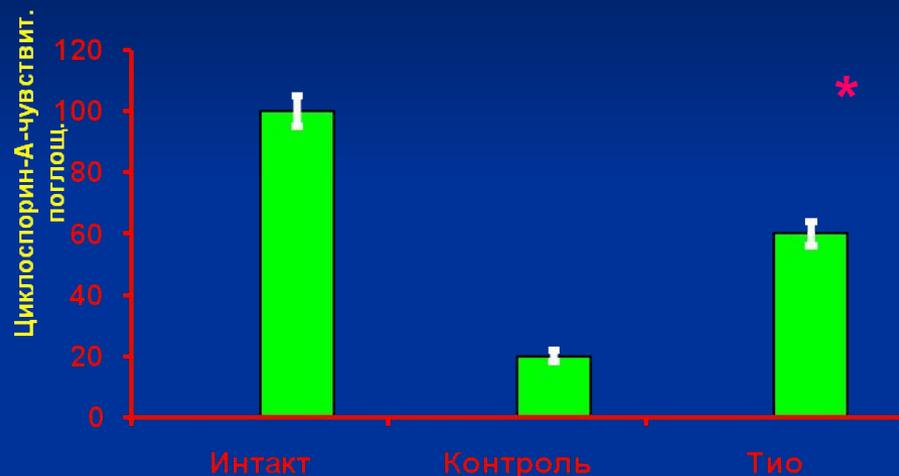


 - Интакт       - тиотриазолин (250 мг/кг)

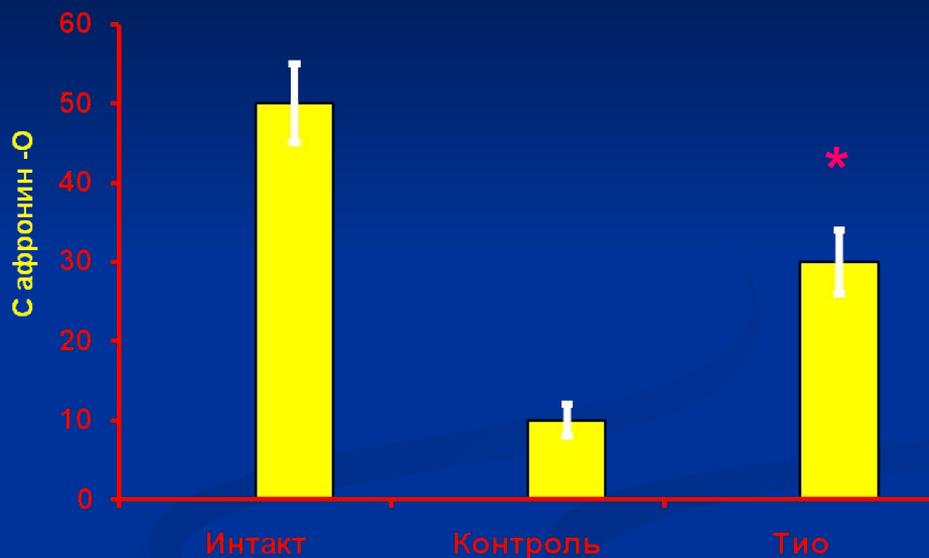
 - Контроль (ишемия)

\* -  $p \leq 0,05$  по отношению к контролю

## Влияние тиотриазолина на открытие митохондриальной поры (суспензия митохондрий)



## Изменение мембранного потенциала заряда ( $\Delta\psi$ ) митохондрий фоне курсового назначения тиотриазолина



**Примечание:**

\* -  $P \leq 0,05$  по отношению к контролю

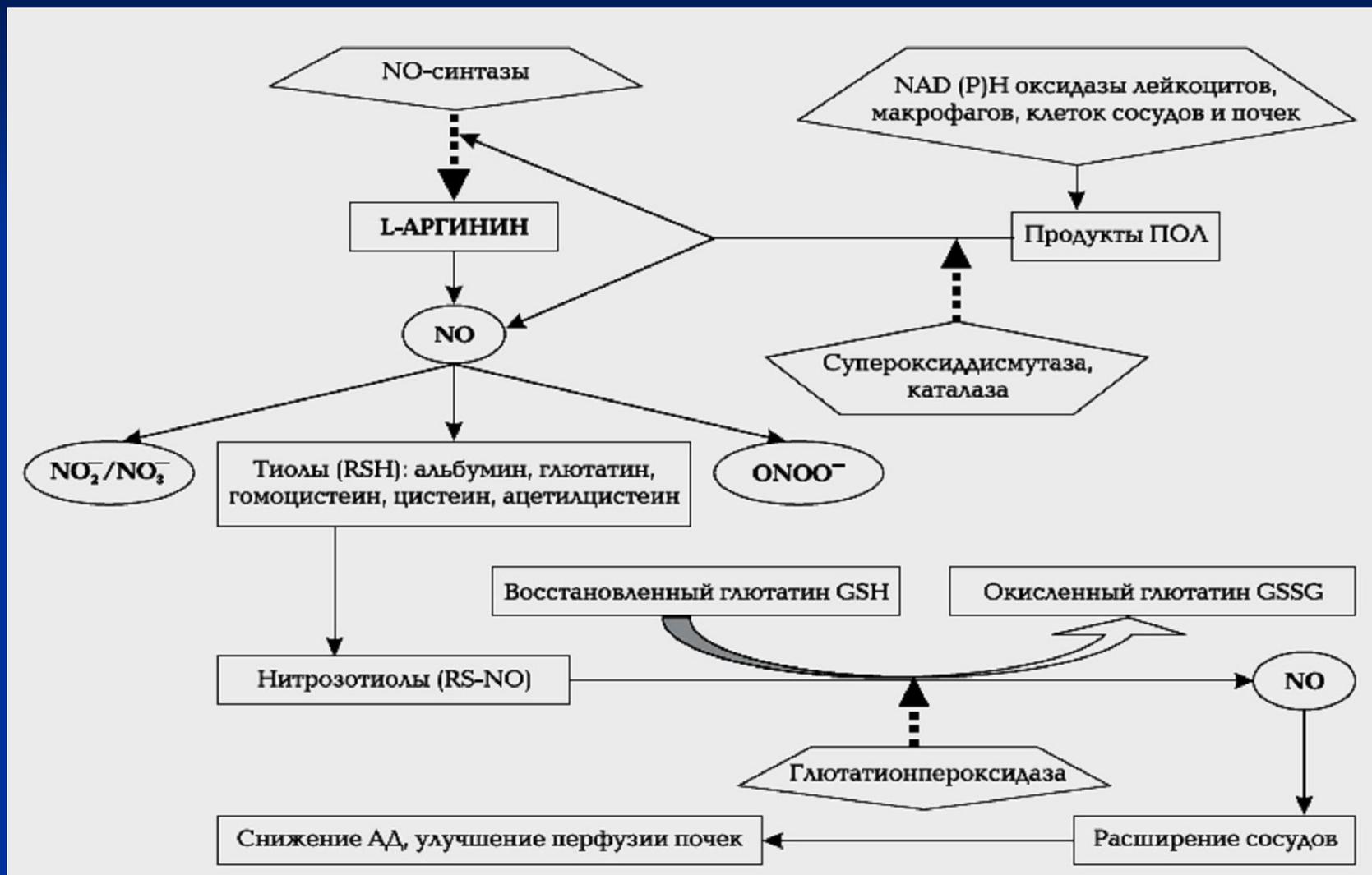
# Нарушение тиол-дисульфидного равновесия - причины повышения уровня гомоцистеина

- Нарушение какого - либо из этапов превращения ГЦ (вследствие недостатка витаминов или генетического дефекта ферментов)
- Сопутствующие заболевания (почечная недостаточность)
- Действие приема некоторых лекарственных препаратов

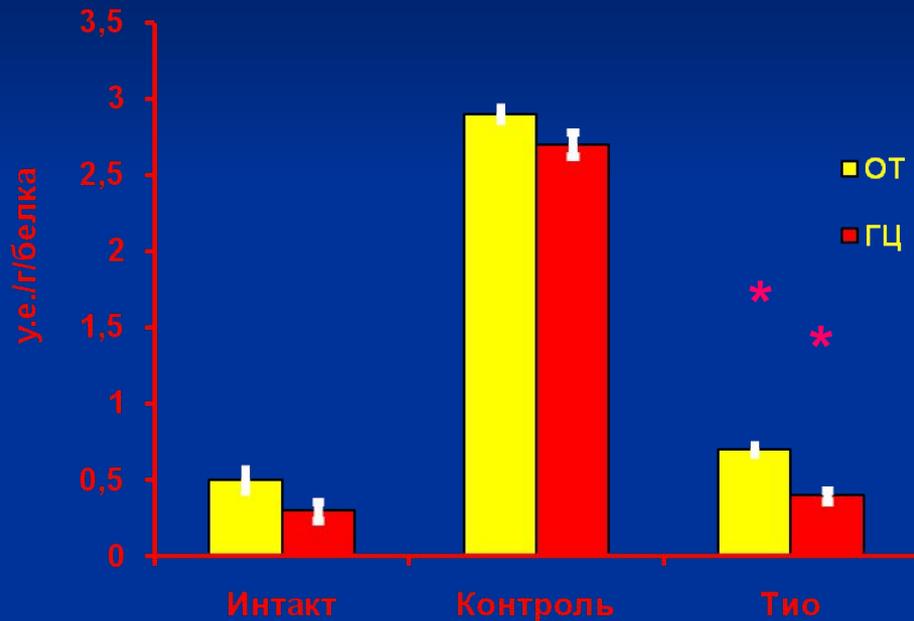


- Развитие сердечно-сосудистых патологий
- Тромбообразование (риск тромбоэмболии увеличивается в несколько раз)
- Атеросклероз  
в 1975 г. McCully предложил гомоцистеиновую теорию атеросклероза
- Нейро-дегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера)
- Нарушение течения беременности и формирования плода (главное - патологии развития нервной системы)

# Влияние тиотриазолина на активность ферментов антиоксидантной системы и ТДС и биодоступности NO

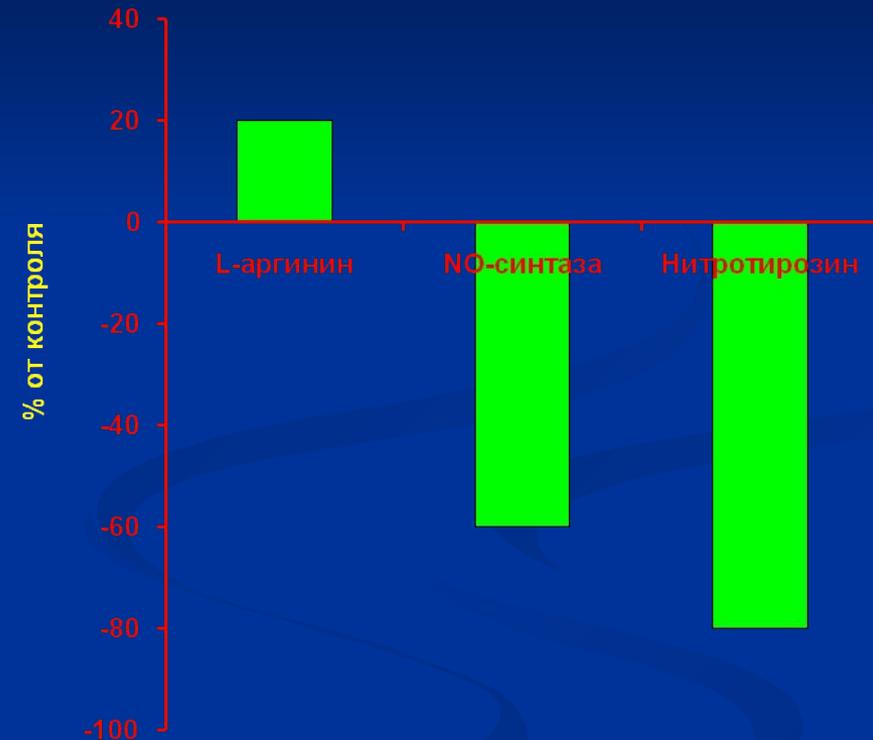


## Влияние тиотриазолина на уровень окисленных тиолов и гомоцистеина

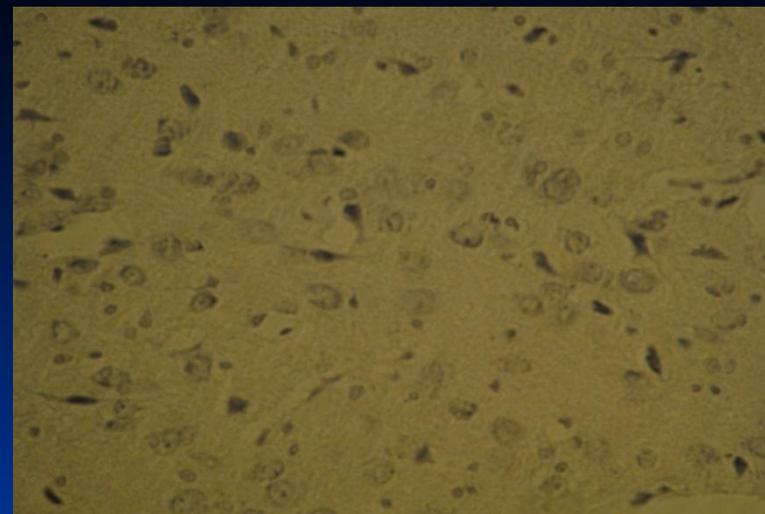
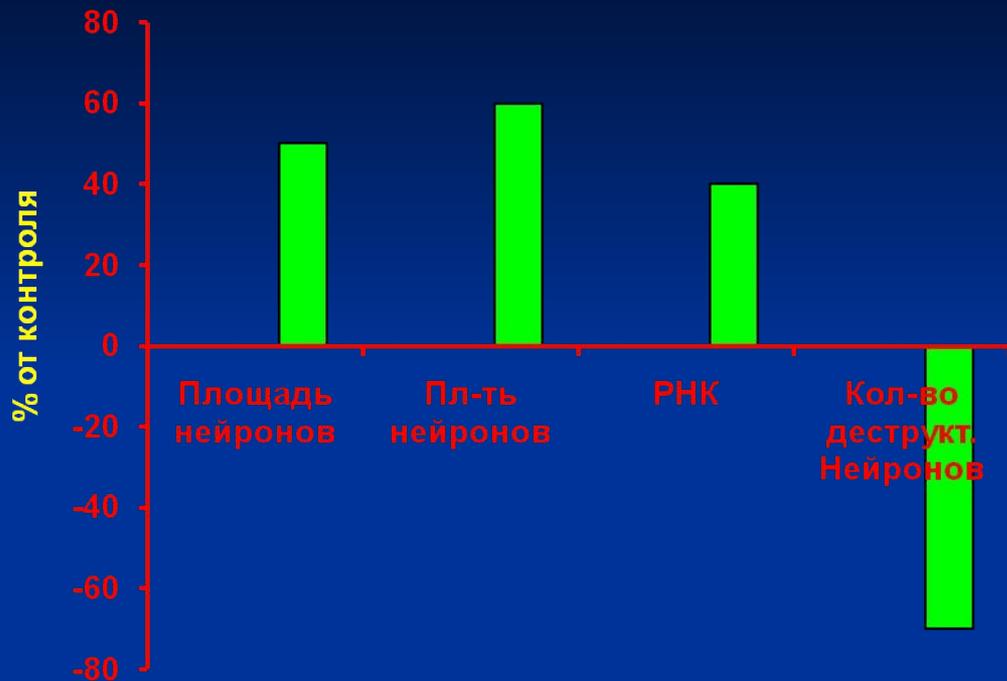


\* -  $p \leq 0,05$  по отношению к контролю

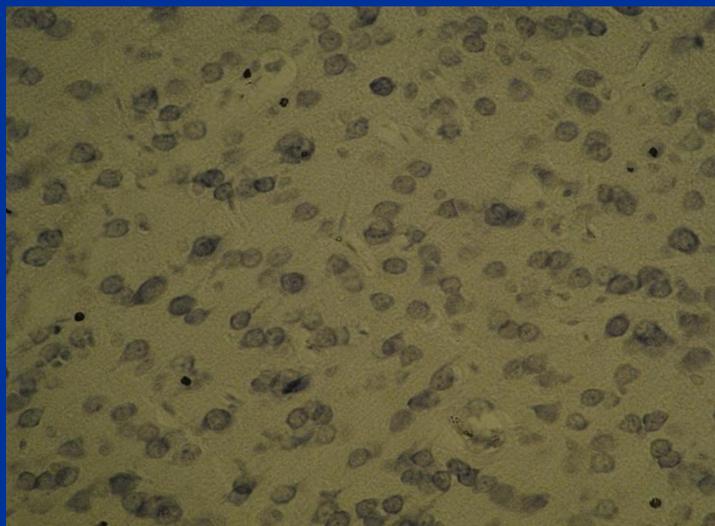
## Влияние тиотриазолина на цикл оксида азота



# Влияние тиотриазолина на характеристику нейронов IV-V слоев коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией

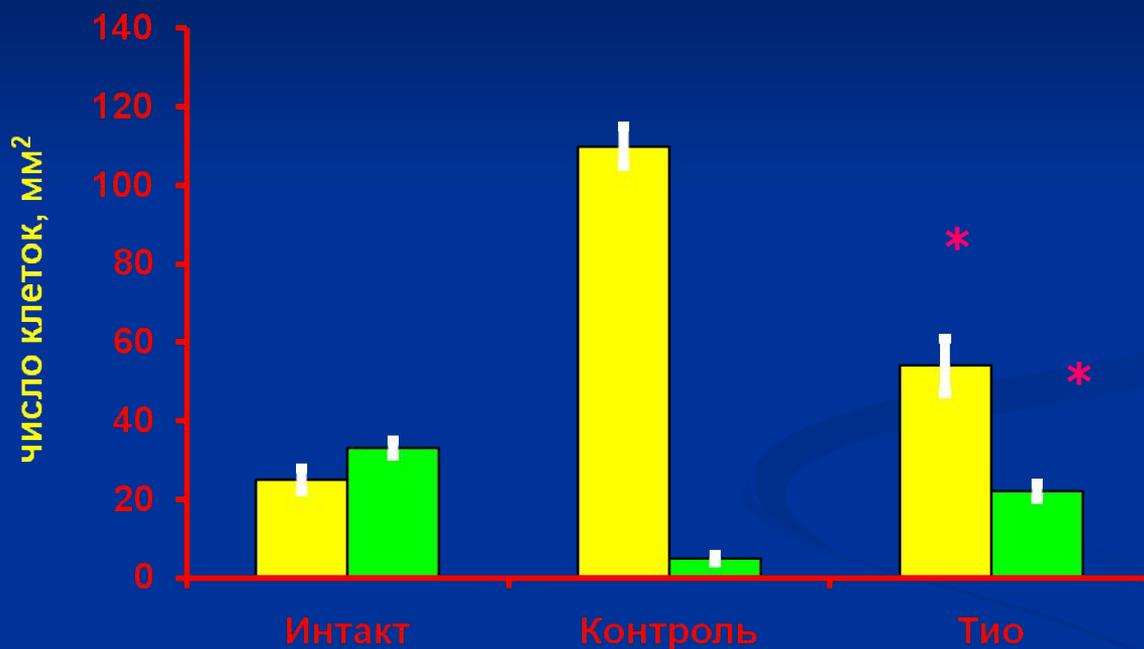


Нейроны IV-V слоев коры головного мозга контрольной группы животных (экспериментальная ишемия)



Нейроны IV-V слоев коры головного мозга животных с курсовым назначением тиотриазолина

# Экспрессия гена c-fos, количество bcl-2 позитивных нейронов СА 1 зоны гиппокампа животных с экспериментальной ишемией



■ - C-FOS

■ - Bcl-2

\* -  $p \leq 0,05$  по отношению к контролю

# C-FOS



«НОРМОЭКСПРЕССИЯ»

«ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ»



АКТИВАЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ,  
ТРАНСКРИПЦИИ

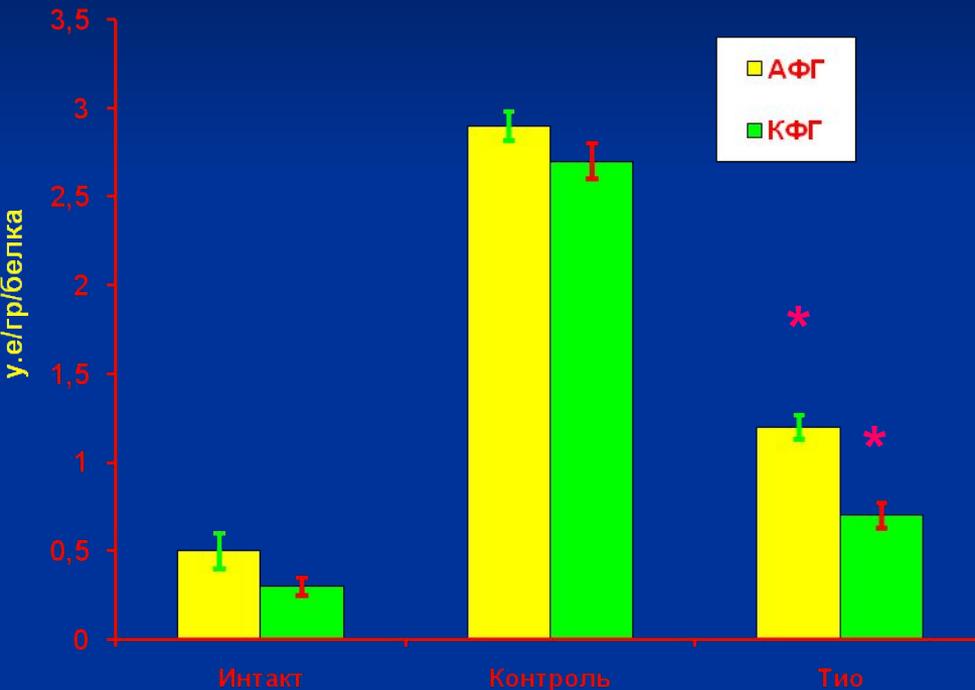
ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК,  
АКТИВАЦИЯ NO-СИНТАЗЫ,  
НАКОПЛЕНИЕ  
ПЕРОКСИНИТРИТА



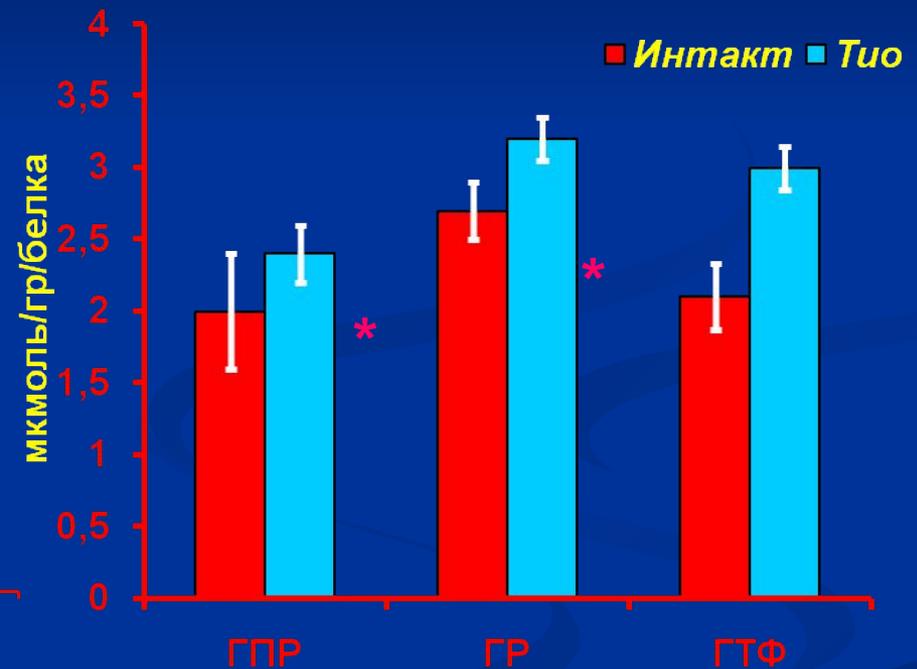
СИНТЕЗ ПЛАСТИЧЕСКИХ  
КОМПОНЕНТОВ КЛЕТКИ

АПОП  
ТОЗ

# Влияние тиотриазолина на окислительную модификацию белков в суспензии митохондрий



# Влияние тиотриазолина на активность ферментов тиол-дисульфидной системы



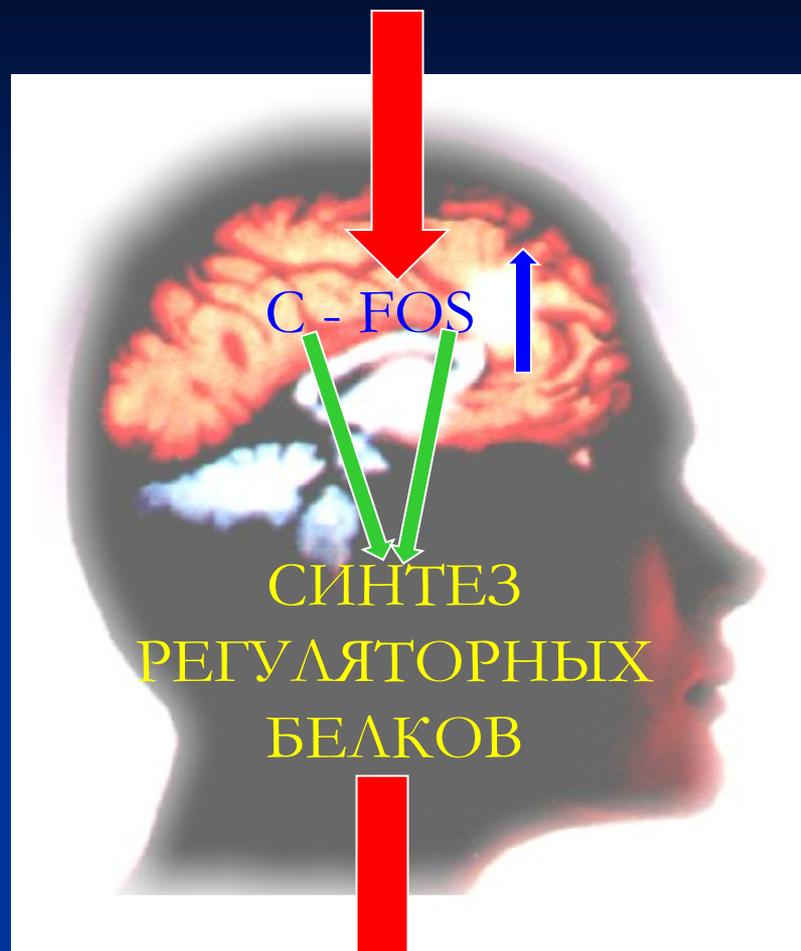
**Примечание:**

**ОНМК-** острое нарушение мозгового кровообращения

**Тио-** тиотриазолин

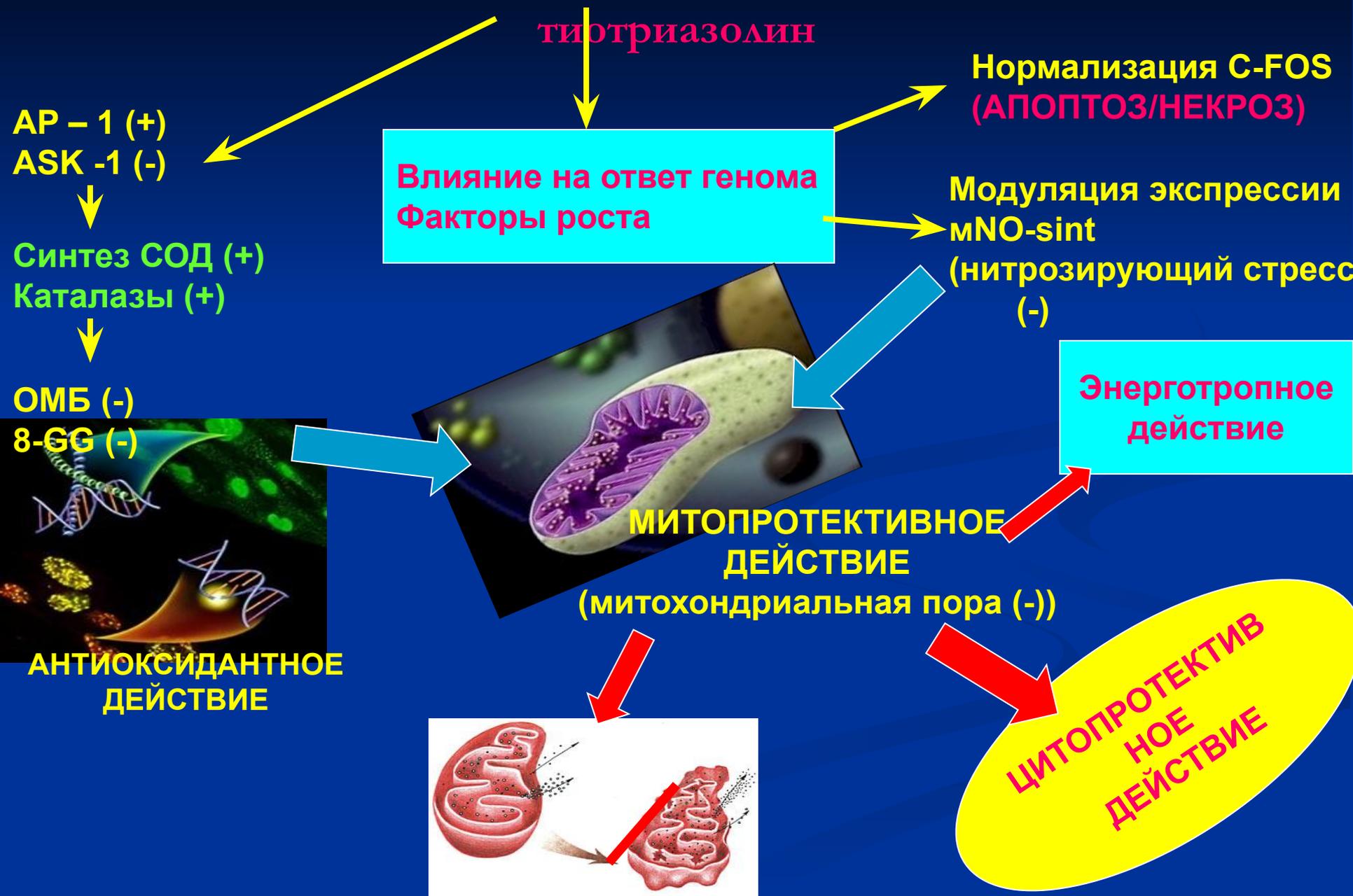
\* -  $p \leq 0,05$  по отношению к контролю

# ОБУЧЕНИЕ



КОНСОЛИДАЦИЯ  
ПАМЯТИ

# МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА



тиотриазолин

Влияние на ответ генома  
Факторы роста

Нормализация C-FOS  
(АПОПТОЗ/НЕКРОЗ)

Модуляция экспрессии  
mNO-sint  
(нитрозирующий стресс (-))

Энерготропное  
действие

МИТОПРОТЕКТИВНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ  
(митохондриальная пора (-))

ЦИТОПРОТЕКТИВНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ

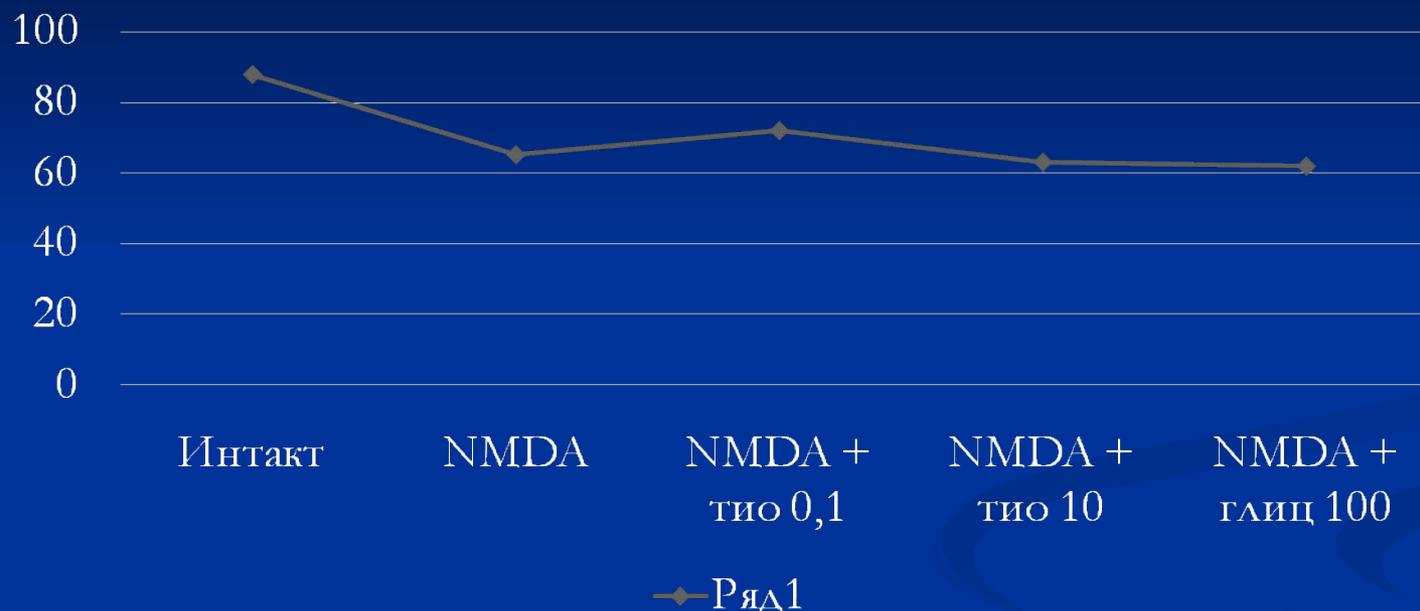
AP-1 (+)  
ASK-1 (-)

Синтез СОД (+)  
Каталазы (+)

ОМБ (-)  
8-OH-dG (-)

АНТИОКСИДАНТНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ

## Влияние тиотриазолина на выживаемость нейронов в условиях моделирования глутаматной эксайтотоксичности



***N*-метил-D-аспартат вносили в дозе 200 мкМоль в суспензию нейронов коры крысят (в возрасте 4 недели) линии Вистар и инкубировали 60 минут**

*БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!*



ЗАПОРІЗЬКИЙ  
ЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ