

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY



TOM 15
VOLUME 15

ВЫПУСК 1
ISSUE 1

2024

FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**The journal was founded
in Saint Petersburg in 2000**

Published 4 times a year

INDEXING

elibrary.ru
WorldCat
CyberLeninka
CrossRef
Base
Fatcat
Dimensions
Google Scholar

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription to the printed version:
<https://journals.eco-vector.com>

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 15 | Issue 1 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Izhevsk, Russia),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biology) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Smolensk, Russia),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Sochi, Russia),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

EDITORIAL COUNCIL

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA),
ORCID: 0000-0002-0563-8295

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Ashirali Z. Zurdinov, Academician of the Kyrgyz National Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Bryansk, Russia)

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Smolensk, Russia)

Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

Varery P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Aktobe, Kazakhstan)

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vagif Soultanov, Professor. (Melbourne, Australia)

Viktor I. Tikhonov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Blagoveshchensk, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Volgograd, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Moscow, Russia)

Yang Baofeng, Professor. (Harbin, China)

Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

16+

© Eco-Vector, 2024



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**Журнал основан в 2000 году
в Санкт-Петербурге**

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

WorldCat

CyberLeninka

Base

Fatcat

CrossRef

Dimensions

Google Scholar

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-ru.ru>. Подписной индекс
на полугодие — **85777**, на год — **85778**.

Подписка на электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com>; eLibrary.ru

Выпуски журнала размещены на сайте:
<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*

Корректор: *И.В. Смирнова*

Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Формат 60 × 90^{1/8}. Усл.-печ. л. 11,25.

Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104,
лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ № 4-1915-1v. Подписано в печать 20.03.2024.
Дата выхода в свет 29.03.2024

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Том 15 | Выпуск 1 | 2024

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Алан Валерьевич Калугин, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

Международный редакционный совет

Вячеслав Павлович Ганапольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA),

ORCID: 0000-0002-0563-8295

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Ашхрат Зурдинович Зурдинов, академик Киргизской НАН, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)

Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)

Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Ольга Викторовна Левченко, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)

Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)

Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)

Charles Nemeroff, профессор (Miami, USA)

Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)

Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград)

Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва)

Baofeng Yang, профессор (Harbin, China)

Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

16+

CONTENTS

REVIEW

-  Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems 7
A.E. Kim, E.B. Shustov, V.P. Ganapolsky
- Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: Possible approaches 23
V.E. Novikov, E.V. Pozhilova
-  Erythropoietin as antihypoxic cytokine 33
A.V. Lyubimov, D.D. Bykova, A.S. Tarakhtev, E.V. Ivchenko, S.V. Efimov
-  Aquarium fish and temperature neuropharmacology: Update 41
A.L. Uraikov, E.L. Fisher, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov

PSYCHONEUROPHARMACOLOGY

- Antihypoxic effect of almid-containing metal-complex compounds in the experiment 53
A.V. Evseev, O.A. Mosin, M.A. Evseeva, V.A. Pereverzev, V.A. Pravdivtsev, D.V. Stepanov, S.V. Aleksashkin
- Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal 61
E.N. Yakusheva, A.V. Shchulkin, Yu.V. Abalenikhina
- Role of bioenergetic hypoxia in the morphological transformation of the myocardium during vibration disease 69
V.V. Vorobyova, O.S. Levchenkova, K.V. Lenskaya

HISTORY

-  Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: On the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov 79
P.D. Shabanov

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

-  Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем. 7
А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.П. Ганопольский
- Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы. 23
В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова
-  Эритропоэтин как антигипоксический цитокин. 33
А.В. Любимов, Д.Д. Быкова, А.С. Тарахтеев, Е.В. Ивченко, С.В. Ефимов
-  Аквариумные рыбки и температурная нейрофармакология. Обновление. 41
А.Л. Ураков, Е.Л. Фишер, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

- Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте. 53
А.В. Евсеев, О.А. Мосин, М.А. Евсеева, В.А. Переверзев, В.А. Правдивцев, Д.В. Степанов, С.В. Алексахин
- Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции. 61
Е.Н. Якушева, А.В. Шулькин, Ю.В. Абаленихина
- Роль биоэнергетической гипоксии в морфологической трансформации миокарда при вибрационной болезни. 69
В.В. Воробьева, О.С. Левченкова, К.В. Ленская

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

-  Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова). 79
П.Д. Шабанов



DEAR COLLEAGUES AND FRIENDS!

This issue of the journal is devoted primarily to the problem of hypoxia and antihypoxants. Hypoxia, or oxygen deprivation, is a common factor in various pathological conditions such as ischemic heart and brain disease, chronic venous insufficiency, bronchopulmonary system pathology, and inflammatory and allergic processes. The hypoxic state, caused by either oxygen deficiency or disorders in oxygen assimilation by tissues, significantly influences disease course and outcomes. Accordingly, the use of antihypoxants can improve the patient's condition and aid in recovery. This aspect has become particularly relevant during the COVID-19 pandemic (2020–2022) because physicians have been unable to use pathogenetic treatments for bronchopulmonary system lesions owing to a lack of knowledge and drugs. As a result, therapy has been mainly symptomatic.

The scientific direction of antihypoxant pharmacology emerged in the 1960^s. This was ascribed to the efforts of the staff at the Department of Pharmacology of the Kirov Military Medical Academy in Leningrad. Professor V.M. Vinogradov led the research that led to the preparation and detailed study of several compounds, mainly sulfur-containing benzimidazole and diazole derivatives. These compounds, including gutimin, bemtil, amtizole, almid, and etomerzole, were found to protect the body, particularly the central nervous system, from oxygen starvation. They were subsequently named antihypoxants. Currently, this group of drugs in neuropsychopharmacology and heart and vascular pharmacology demonstrated undeniable importance. However, further scientific studies and analyses are required to fully understand their systemic, cellular, and molecular mechanisms of action.

The proposed issue includes papers that will be discussed at the III All-Russian meeting "Hypoxia and Antihypoxants" dedicated to the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov, the creator and inspirer of the idea of antihypoxant research. The meeting will occur on April 25–26, 2024, at the Kirov Military Medical Academy. This issue includes reviews and original papers on the pharmacology of antihypoxants and their development history. The authors represent various scientific schools from different regions, including Saint Petersburg, Moscow, Smolensk, Ryazan, Izhevsk (Russia), and Minsk (Belarus), where this field is developing actively. Not all papers submitted to the scientific meeting were included in this issue because of limited space. Some will be published in future issues of the journal.

Hopefully, this thematic selection of papers will interest our readers and broaden their knowledge in the field of pharmacology of antihypoxants and related compounds.

We wish you success and scientific achievements in 2024!

Prof. P.D. Shabanov,

Editor-in-Chief

"Psychopharmacology and Biological Narcology,"

January 2024



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

Перед вами номер журнала, посвященный преимущественно проблеме гипоксии и антигипоксантов. Гипоксия (кислородное голодание) лежит в основе распространенных патологических состояний: ишемической болезни сердца и мозга, хронической венозной недостаточности, патологии бронхолегочной системы, воспалительных и аллергических процессов и т. д. При всех этих болезнях гипоксическое состояние, вызванное либо нехваткой кислорода, либо нарушениями его усвоения тканями, во многом определяет течение и исход заболевания. Соответственно, решение этой проблемы путем использования антигипоксантов не только улучшает состояние больного, но и способствует его выздоровлению. Особую актуальность этот аспект приобрел в период эпидемии COVID-19 (2020–2022), когда врачи не применяли патогенетические средства лечения поражений бронхолегочной системы из-за незнания и отсутствия препаратов, а терапию проводили в основном симптоматическими средствами.

Фармакология антигипоксантов как научное направление появилось в 1960-е гг., когда стараниями сотрудников кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Ленинграде под руководством профессора В.М. Виноградова был получен и подвергнут подробному изучению ряд соединений, главным образом серосодержащих производных бензимидазола и диазола (гутимин, бемитил, амтизол, алмид, этомерзол), которые в том числе обладали способностью защищать организм и особенно центральную нервную систему от кислородного голодания и которые впоследствии получили название антигипоксантов. В настоящее время выделение данной группы лекарственных препаратов в нейропсихофармакологии и фармакологии сердца и сосудов не вызывает сомнений. В то же время данные и сходные идеи требуют более тщательного научного изучения и анализа, особенно с позиции понимания системных, клеточных и молекулярных механизмов их действия.

В предлагаемый вашему вниманию выпуск включены работы, тематика которых будет рассмотрена на III Всероссийском совещании «Гипоксия и антигипоксанта», посвященном 100-летию профессора В.М. Виноградова (Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 25–26 апреля 2024 г.), создателя и вдохновителя идеи изучения антигипоксантов. В выпуске представлены обзорные и оригинальные статьи по фармакологии антигипоксантов, а также истории их создания. Авторы статей представляют разные научные школы из Санкт-Петербурга, Москвы, Смоленска, Рязани, Ижевска (Россия) и Минска (Белоруссия), именно тех регионов, где данное направление активно развивается. Естественно, что не все работы, заявленные на научное совещание, вошли в данный выпуск из-за ограниченности его объема, поэтому часть из них будет опубликована в следующих выпусках журнала.

Надеюсь, что такая тематическая подборка статей заинтересует наших читателей и расширит их знания в области фармакологии антигипоксантов и родственных соединений.

Желаю вам всем удачи и научных достижений в новом, 2024 году!

*Профессор П.Д. Шабанов,
главный редактор журнала
«Психофармакология и биологическая наркология»,
январь 2024 года*

УДК 615.03: 615.275.4: 616-005.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

Обзорная статья

Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем

А.Е. Ким¹, Е.Б. Шустов^{2,3}, В.П. Ганапольский¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова, Санкт-Петербург, Россия;³ Научный центр биомедицинских технологий, Московская область, Россия

АННОТАЦИЯ

Раскрываются патогенетические закономерности формирования гипоксических и ишемических нарушений в формировании различных патологических состояний, обоснованы подходы к применению препаратов с антигипоксической активностью. Показана роль рецепторного взаимодействия янтарной кислоты в составе сукцинат-содержащих антигипоксантов с сукцинатными рецепторами SUCNR1. Проведен анализ фармакодинамических особенностей комбинированного препарата янтарной кислоты, содержащего также витаминные предшественники кофакторов дегидрогеназ цикла Кребса никотинамид (предшественник НАД) и рибофлавина мононуклеотид (предшественник ФАД) и предшественник пуриновых нуклеотидов — инозин (Цитофлавин®), при внутривенном капельном и пероральном применении. Выполнен анализ литературных данных по оценке эффективности применения метаболического корректора энергозависимых и гипоксических состояний Цитофлавина® при различных патологических процессах в центральной нервной системе и сердечно-сосудистых заболеваниях. Продемонстрировано, что при ишемических нарушениях мозгового и коронарного кровотока эффекты препарата сконцентрированы на зоне пенумбры (ишемической полутени), что связано с присоединением при внутривенном введении препарата к его метаболической активности влияния на эндотелиальные клетки и восстановление микроциркуляции, усиление кислородтранспортной функции крови. Показано, что среди новых направлений применения препарата перспективным является использование Цитофлавина® в комплексной терапии черепно-мозговых травм, травматического шока, острого респираторного дистресс-синдрома, различных формах токсических поражений ЦНС, синдрома полиорганной недостаточности, постковидного синдрома.

Ключевые слова: антигипоксанты; гипоксия; ишемия; митохондриальная дисфункция; патогенез; сукцинатные рецепторы; Цитофлавин®; эндотелиальная дисфункция; янтарная кислота; COVID-19.

Как цитировать

Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 7–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

Review Article

Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems

Aleksey E. Kim¹, Evgeny B. Shustov^{2,3}, Vyacheslav P. Ganapolsky¹¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;³ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow region, Russia

ABSTRACT

This study revealed the pathogenetic patterns of the development of hypoxic and ischemic disorders in various pathological conditions and substantiated approaches to the use of drugs with antihypoxic activity. The role of the receptor interaction of succinic acid in the composition of succinate-containing antihypoxants with succinate receptor SUCNR1 has been demonstrated. The pharmacodynamic properties of the combined preparation of succinic acid that also contains vitamin precursors of the cofactors of Krebs cycle dehydrogenases nicotinamide (precursor of NAD) and riboflavin mononucleotide (precursor of FAD) and precursor of purine nucleotides (inosine) (cytoflavin) for intravenous drip and oral administration were analyzed. Literature data were also analyzed to evaluate the effectiveness of the use of the metabolic corrector of energy-dependent and hypoxic conditions (cytoflavin) in various central nervous system and cardiovascular diseases. In the case of ischemic disorders of cerebral and coronary blood flow, the effects of the drug are concentrated on the penumbra zone (ischemic penumbra), which is associated with the intravenous administration of the drug to its metabolic activity by influencing endothelial cells, restoring microcirculation, and enhancing the oxygen transport function of the blood. Among the new areas of drug use, the use of cytoflavin in the complex therapy of traumatic brain injuries, traumatic shock, acute respiratory distress syndrome, toxic lesions of the central nervous system, multiple organ failure syndrome, and post-COVID syndrome is promising.

Keywords: antihypoxants; hypoxia; ischemia; mitochondrial dysfunction; pathogenesis; succinate receptors; Cytoflavin; endothelial dysfunction; succinic acid; COVID-19.

To cite this article

Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP. Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):7–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626718>

Received: 12.12.2023

Accepted: 20.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем ключевую роль играет гипоксия — типовой патологический процесс, характеризующийся несоответствием фактических возможностей энергопродуцирующих систем организма его текущим энергетическим потребностям. В его основе лежат нарушения в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, в подавляющем большинстве случаев связанные со снижением поступления кислорода в митохондрии или эффективности его использования [1].

Значимость гипоксии определяется тем, что окислительные реакции с участием кислорода являются основным источником энергии для обеспечения жизнедеятельности организма, а его запасы в тканях минимальны. Так, в тканях мозга растворено около 1,5 мл кислорода при потреблении 0,65–0,85 мл/с [2].

Снижение парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе или недостаточности компенсаторных механизмов респираторной системы [3] ведет к снижению скорости масс-переноса кислорода артериальной кровью, что обуславливает падение его напряжения в тканях до уровня, при котором начинает снижаться скорость потребления кислорода в тканях и развивается вторичная тканевая гипоксия. Критический уровень pO_2 в альвеолярном воздухе составляет 33–27 мм рт. ст., в тканевых капиллярах — 7–4, в митохондриях — 5–2 мм рт. ст. Известно, что необратимые повреждения некоторых нейронов головного мозга могут происходить уже при снижении pO_2 в тканях мозга до 16 мм рт. ст., когда напряжение кислорода у венозного конца тканевого сосудистого элемента уменьшается практически до нуля [4].

Нарушение митохондриального окисления ведет к угнетению сопряженного с ним процесса синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), утечке электронов и протонов из дыхательной цепи с генерацией активных радикалов и вызванных ими каскадов перекисной и свободнорадикальной модификации липидов мембран и различных белков. Возникающий внутриклеточный дефицит АТФ вызывает в различных тканях типичную перестройку метаболизма, связанную с растормаживанием активности ключевого фермента анаэробного гликолиза — фосфофруктокиназы, что частично снижает выраженность дефицита АТФ, но ведет к образованию лактатацидоза и активации внутриклеточных протеаз и фосфолипаз, дефосфорилированию мембран и нарушениям их проницаемости, рецепторной и ферментативной функции. Из-за возникающего энергодефицита снижается активность механизмов, выкачивающих кальций из цитозоля во внеклеточную среду и внутриклеточные кальциевые депо, что ведет к его накоплению в цитоплазме и активации кальций-зависимых фосфолипаз, что усиливает гипоксический распад фосфолипидов, накопление свободных жирных кислот и их перекисное окисление [5].

Из-за снижения барьерной функции наружной митохондриальной мембраны внутрь митохондрий начинает поступать избыточное количество кальция, что вызывает активацию в них энергозависимых процессов поддержания трансмембранных градиентов ионов и транспорта протонов, что, в свою очередь, вызывает повышенный расход АТФ.

В связи с универсальностью описанных процессов нарушения энергопродукции и функциональной активности клеток различных тканей возникает насущная потребность в фармакологической коррекции энергопродуцирующих механизмов в условиях гипоксии, типичных для широкого круга заболеваний. Во многом такая задача решается (в большей или меньшей степени, в зависимости от выраженности возникшей гипоксии) применением фармакологических средств из класса антигипоксантов.

Основные направления применения фармакологических средств для повышения переносимости организмом человека гипоксии и гипоксемии достаточно подробно описаны в литературе [6–20]. К ним относятся улучшение кислородтранспортной функции крови, снижение расхода энергии в организме и потребности в кислороде, повышение эффективности использования кислорода для продукции АТФ, нормализация энергетического потенциала нервных клеток для обеспечения на приемлемом уровне высших психических функций и регуляторного контроля в условиях гипоксии, нормализация кислотно-основного состояния и проницаемости капилляров, функции клеточных мембран и обмена электролитов.

В клинической практике в качестве антигипоксантов известно применение ингибиторов окисления жирных кислот, сукцинатсодержащих и сукцинатобразующих средств, естественных компонентов дыхательной цепи, искусственных редокс-систем, макроэргических соединений [15, 16, 29–37, 21–28]. Среди указанных групп антигипоксических средств особый интерес вызывают сукцинатсодержащие средства, поддерживающие механизмы генерации АТФ в условиях некротической (не вызывающей гибели клеток) гипоксии, при функциональной сохранности ФАД-зависимого комплекса окислительного фосфорилирования. Наше внимание привлек препарат, содержащий в своем составе кроме янтарной кислоты витаминные предшественники кофакторов дегидрогеназ цикла Кребса никотинамид (предшественник НАД) и рибофлавина мононуклеотид (предшественник ФАД), а также предшественник пуриновых нуклеотидов, в том числе АТФ, инозин (далее — Цитофлавин®, ООО НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия). Такой состав ориентирован на потенцирование энергогенерирующей функции митохондрий в условиях как острой, так и хронической гипоксии различных тканей, в независимости от механизмов ее формирования. Основные показания к применению препарата — заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, однако в литературе встречаются неоднозначные оценки эффективности Цитофлавина®

как в клинической практике, так и биомедицинских исследованиях. Вводимый извне сукцинат (сукцинат натрия, сукцинат аммония) при курсовом применении оказывает умеренное антигипоксическое действие, однако его активность при воздействии экстремальных факторов является недостаточной. Отсутствие выраженного защитного действия может быть связано с низкой проницаемостью препарата через биологические мембраны. Наиболее активно экзогенный сукцинат захватывается печенью, что сопровождается повышением ее детоксицирующей активности [38]. Биодоступность сукцината можно увеличить при комбинированном его введении с некоторыми метаболитами, способствующими лучшему его проникновению в клетку, в частности, с изолимонной, лимонной, яблочной кислотами [12].

Цель работы — патогенетическое и фармакодинамическое обоснование особенностей применения препарата Цитофлавин® при наиболее частых неврологических и сердечно-сосудистых заболеваниях.

ЦИТОФЛАВИН® КАК АНТИГИПОКСАНТ

Цитофлавин® выпускается в 2 лекарственных формах — раствора для внутривенного капельного введения в ампулах по 10 мл и таблеток для приема во внутрь. Состав лекарственных форм представлен в таблице 1.

Все компоненты препарата Цитофлавин® являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие фармакологические свойства и лечебную эффективность составляющих, обусловлена взаимодействием действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина [39]. Цитофлавин® усиливает интенсивность аэробного гликолиза, что приводит к активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот, а также стимулирует синтез γ -аминомасляной кислоты в нейронах. Цитофлавин® увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических

белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани. При применении Цитофлавина® в первые 12 ч от начала развития инсульта наблюдаются благоприятное течение ишемических и некротических процессов в зоне поражения (уменьшение очага), восстановление неврологического статуса и снижение уровня инвалидизации в отдаленном периоде. Цитофлавин® улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе (ЦНС), восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания.

В соответствии с инструкцией по применению препарата в инъекционной форме Цитофлавин® рекомендуется применять:

- у взрослых — в комплексной терапии инфаркта мозга, последствий цереброваскулярных болезней (инфаркта мозга, церебрального атеросклероза), токсической и гипоксической энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркозном угнетении сознания, а также для профилактики и лечения гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения, для профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста;
- у детей (в том числе недоношенных со сроком гестации 28–36 нед.) — в комплексной терапии в периоде новорожденности при церебральной ишемии.

В соответствии с инструкцией по применению препарата в таблетированной форме показаниями к применению Цитофлавина® в составе комплексной терапии у взрослых являются: последствия инфаркта мозга, цереброваскулярные заболевания (церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия), невралгии (повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому

Таблица 1. Состав лекарственных форм препарата Цитофлавин®

Table 1. Content of cytoflavin drug forms

Компонент	Содержание в лекарственной форме, мг	
	раствор для внутривенного капельного введения, ампулы 10 мл	таблетки в кишечнорастворимой оболочке
Янтарная кислота	1000	300
Никотинамид	100	25
Рибофлавина мононуклеотид	20	5
Инозин	200	50
Номер госрегистрации	ЛП-(000973)-(РГ-RU)	ЛП-№(000923)-(РГ-RU)
Фармакотерапевтическая группа	Метаболическое средство	Другие средства для лечения заболеваний нервной системы

напряжению), диабетическая полинейропатия, профилактика когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста. Прием таблетированных препаратов рекомендуется начинать на следующие сутки после завершения курса инъекционного применения препарата.

При терапии диабетической полинейропатии активные компоненты Цитофлавина® способствуют активации аэробного метаболизма клеток, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы, реализуется его антиоксидантное действие.

Противоишемический эффект янтарной кислоты связан с субстратной активацией сукцинатдегидрогеназного окисления и восстановлением активности ключевого фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы [38]. Механизм восстановления антиоксидантной активности под воздействием препарата основан на восстановлении пула низкомолекулярных антиоксидантов, тиолдисульфидного равновесия и активности тиолзависимых ферментов антиоксидантной защиты.

Установлено, что энергопродуцирующее действие янтарной кислоты дополняется рибофлавином, способным увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы. Входящий в состав препарата никотинамид способен умеренно активировать НАД-зависимые ферментные системы, в том числе за счет включения его в синтез НАД. Инозин обеспечивает увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов, но и вторичных мессенджеров, а также нуклеиновых кислот. Определенную роль в антиоксидантном эффекте инозина может играть его способность снижать активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [16].

Основное применение Цитофлавин® нашел при гипоксических и ишемических повреждениях ЦНС, а также в комплексном лечении больных, находящихся в критическом состоянии. Применение препарата обеспечивало снижение летальности у больных с острым нарушением мозгового кровообращения до 4,8–9,6 % против 11,7–17,1 % у пациентов, не получавших препарат [40]. Цитофлавин® снижал выраженность когнитивных и неврологических расстройств у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, восстанавливал качество сна и улучшал качество жизни [41]. Использование препарата для профилактики и лечения постгипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных, уменьшало частоту и выраженность неврологических осложнений, а в остром периоде перинатального поражения ЦНС позволяло достичь более высоких индексов психического и моторного развития детей на первом году жизни [42].

Янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиат различных биохимических циклов, но и как лиганд орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток

и сопряженных с G-белками (Gi/Go и Gq) [43, 44]. SUCNR1 локализованы в жировой ткани, печени, сердце, нейронах сетчатки, кишечнике, селезенке, дендритных клетках, почках, тромбоцитах, в костном мозге. В обычных условиях уровень циркулирующего в крови сукцината в 8–10 раз ниже порога срабатывания рецепторов. Накопление внеклеточного сукцината прежде всего связано с его утечкой из митохондрий, что встречается при глубоких степенях клеточных повреждений, гипоксии, свободнорадикальных процессах, митохондриальной дисфункции и разобщении окисления-фосфорилирования. Сукцинат накапливается внеклеточно при ишемии и гипергликемии, что позволяет при хроническом воздействии этих патологических состояний превысить уровень чувствительности рецепторов. Следовательно, SUCNR1-рецепторы могут рассматриваться как сенсоры клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии [16].

В почках рецепторы выявлены на приносящих артериолах почечных клубочков и в юктагломерулярном аппарате. Они участвуют в регуляции секреции ренина (а следовательно, запускают каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может привести к повышению артериального давления) и клубочковой фильтрации [45–47]. Экспериментально показано, что при введении экзогенного сукцината может повышаться уровень артериального давления, который нормализуется блокаторами рецепторов ангиотензина. SUCNR1-рецептор в почках при возбуждении запускает механизм внутриклеточной мобилизации кальция, фосфорилирования внеклеточно регулируемой киназы (ERK)1/2, активизации каскада арахидоновой кислоты с образованием простагличина и простагличина E2. Активация почечных рецепторов сукцинатом увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез [48].

В сетчатке сукцинатные рецепторы участвуют в гипоксия-индуцированном ангиогенезе, усиливая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста. В дендритных клетках возбуждение SUCNR1-рецепторов активирует хемотаксис иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов [44]. В связи с этим высказано предположение, что антагонисты SUCNR1 могут быть полезны для профилактики и лечения почечной гипертензии, диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии, аутоиммунных заболеваний. В ЦНС сукцинатные рецепторы способствуют повышению нейронального постсинаптического потенциала и растормаживают NMDA-опосредованные механизмы поведения и судорожной активности [47]. В тромбоцитах сукцинатные рецепторы вызывают полноценную активацию и агрегацию независимо по цАМФ- и фосфоинозитол-3-β-киназному пути [49].

Показано [50], что в условиях острой или хронической ишемии миокарда сукцинат посредством SUCNR1-рецептора запускает фосфорилирование внеклеточного домена сигнал-регулирующей киназы (ERK1/2), повышение внутриклеточного содержания кальция и цАМФ,

экспрессию гена кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II δ (CaMKII δ), транслокации гистондеацетилазы 5 (HDAC5) в цитоплазму, что является внутриклеточным сигналом для запуска процессов гипертрофии миокарда. Этот эффект связан с сигнальной цепью ядерных протеинкиназ PI3K/Akt. Под влиянием сукцината повышается сердечный выброс, при ишемии миокарда рецепторы участвуют в запуске процессов апоптоза [51].

В SUCNR1-позитивных адипоцитах при гипогликемических состояниях сукцинат тормозит индуцированный глюкагоном липолиз, сохраняя пул жирных кислот для энергетического обмена. В печени и почках сукцинатные рецепторы обнаружены на звездчатых клетках, их активация сопровождается появлением маркеров фибропластических процессов [52]. В гемопоэтических прогениторных клетках сукцинатные рецепторы индуцируют клеточную пролиферацию и защиту от апоптоза. В результате у пациентов с миелодепрессией ускорялся процесс восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [43]. Сукцинат стимулирует хемотаксис дендритных клеток и развитие моноцитов, выступает синергистами в отношении провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей). В некоторых исследованиях [53] сукцинату придается ключевая роль в развитии гипертензивных и фиброзных изменений при диабете, формировании диабетической ретинопатии, различных нарушений при метаболическом синдроме. В связи с этим авторы выдвигают предположение о целесообразности разработки специфических антагонистов SUCNR1-рецепторов. Сукцинатные рецепторы участвуют в регуляции секреции эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF1- α), что обеспечивает повышение устойчивости тканей к гипоксии [54, 55].

Необходимо отметить, что вводимый внутривенно экзогенный сукцинат в первую очередь воздействует на сукцинатные рецепторы эндотелия сосудов и тромбоцитов, что поддерживает микроциркуляцию крови и отдачу кислорода в тканях. Одновременно с этим реализуются

эффекты, связанные с повышением секреции эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF1- α), что обеспечивает повышение устойчивости клеток к гипоксии в зоне ишемических поражений.

При ишемии головного мозга повреждения нейронов на внутриклеточном уровне характеризуются энергетической недостаточностью, вызванной митохондриальным оксидом азота и митохондриальной синтазой оксида азота (mtNOS) [56], свободнорадикальным повреждением, повышением уровня внутриклеточного кальция, внутриклеточными отеками и ацидозом, потерей калия, повышением проницаемости мембран, разрушением четвертичной структуры белков, патологическим апоптозом и др. [57, 58]. На тканевом уровне отмечаются эксайтотоксичность, распространяющаяся корковая депрессия, воспаление, эндотелиальная дисфункция и феномен невосстановления кровотока. На органном уровне — вазоспазм, патологическое тромбообразование, феномен обкрадывания, отек мозга.

Метаболизм кислорода и глюкозы в наибольшей мере страдает в центральной зоне ишемизированной территории, в меньшей — в демаркационной зоне (рис. 1) [59]. Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока очень быстро, в течение 6–8 мин с момента развития острого нарушения мозгового кровотока, становится необратимо поврежденной. В течение нескольких часов центральный «точечный» инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, так называемой зоной ишемической полутени, или пенумбры (*penumbra*).

В области пенумбры в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные, но не структурные изменения. Нейрональная функция снижена из-за того, что не обеспечиваются метаболические запросы ткани, но клетки остаются жизнеспособными с сохраненным ионным гомеостазом. В связи с тем, что резерв локальной перфузии исчерпан, нейроны в области пенумбры становятся чувствительными к любому дальнейшему падению перфузионного давления.

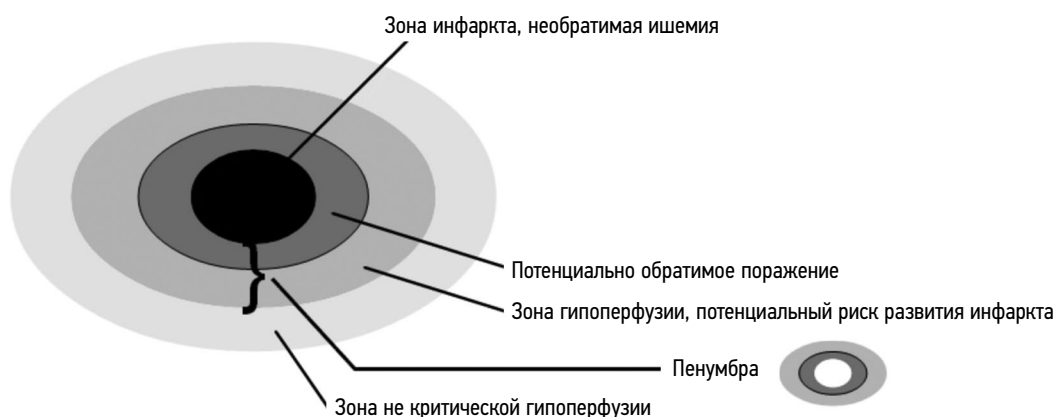


Рис. 1. Зоны поражения при инфаркте мозга (цит. по [59])

Fig. 1. Zones of damage in myocardial infarction (cited from [59])

Таблица 2. Последовательность процессов клеточно-тканевого повреждения в зоне пенумбры (цит. по [60])
Table 2. Sequence of processes of cell-tissue damage in the penumbra zone (quoted from [60])

Длительность ишемии	Патогенез ишемии	
До 3 ч	нарастающий энергетический дефицит	
3–6 ч	глутаматная эксайтотоксичность	
	нарушение кальциевого гомеостаза	нарастающий лактат-ацидоз
12–36 ч	оксидативный стресс, воспаление	
2–3 сут	преобладание процессов апоптоза	
Более 3 сут	необратимые морфофункциональные изменения в веществе мозга	

За счет зоны пенумбры происходит постепенное увеличение размеров инфаркта. Нейроны зоны «ишемической полутени» могут быть спасены восстановлением адекватной перфузии ткани мозга и применением нейропротективных средств. Процессы, происходящие в зоне пренубры в разных временных точках, представлены в таблице 2. Именно пенумбра является главной мишенью терапии в первые часы и дни после развития повреждения мозга. Длительность существования пенумбры индивидуальна у каждого больного и определяет границы временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия (терапевтическое окно). Анализ фармакодинамических эффектов Цитофлавина® показывает, что именно зона пенумбры является эффективной мишенью действия препарата.

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ
КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ЦИТОФЛАВИНА® ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

Представленные в базе данных РИНЦ публикации, посвященные результатам клинического применения препарата Цитофлавин® при различных патологических состояниях, могут быть объединены в несколько групп исходя из нозологического принципа. Так, применению препарата при сосудистых заболеваниях нервной системы посвящено несколько исследовательских работ [40, 61–68]. В исследовании А.А. Агафьина и соавт. [61] была показана эффективность Цитофлавина® у больных с острым ишемическим инсультом, его применение в раннем восстановительном периоде обеспечивало высокую клиническую эффективность (89,4 %), положительную динамику неврологического статуса хотя бы по одному симптому (94 %), статистически значимое увеличение показателей двигательной активности и речевой функции. Препарат улучшал концентрацию внимания и запоминание, увеличивал скорость сенсомоторных реакций, повышал объем краткосрочной и долговременной памяти, улучшал социальную адаптацию и качество жизни пациентов, положительно влиял на биоэлектрическую активность головного

мозга у больных. Наиболее заметный лечебный эффект Цитофлавина® наблюдался в отношении таких проявлений инсульта, как поражение пирамидного тракта, чувствительные и речевые нарушения. В работе О. Юденковой [68] показано, что при раннем начале введения Цитофлавина® на госпитальном этапе в сочетании с 10-дневным курсовым внутривенным введением препарата летальность при остром нарушении мозгового кровообращения снижается с 40 до 26 %, при этом в более ранние сроки отмечался пробуждающий эффект в отношении глубины нарушения сознания, а также снижение очаговой неврологической симптоматики. Продемонстрирована эффективность Цитофлавина® в составе комплексной стандартной консервативной терапии геморрагического инсульта [65]. Результаты лечения заключались в снижении госпитальной летальности; более быстрой активации сознания, опережающей группу сравнения; уменьшении выраженности неврологических симптомов и улучшении функционального исхода к моменту выписки больных из стационара. В этих публикациях указывалось, что Цитофлавин® улучшал коронарный и мозговой кровоток, активировал метаболические процессы в ЦНС, восстанавливал сознание и когнитивно-мнестические функции мозга, способствовал коррекции рефлекторных нарушений и расстройств чувствительности. Благодаря особенностям своего состава, препарат оказывал метаболитропное, энергокорректирующее действие, активировал сукцинатгидразное окисление, увеличивал содержание гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге через шунт Робертса, восстанавливал как НАД-, так и ФАД-зависимые звенья цикла Кребса, ингибировал реакции окислительного стресса. Применение препарата при хронических нарушениях мозгового кровообращения и их последствиях — дисциркуляторной энцефалопатии — рассматривалось в работах [67, 69, 70]. Показано, что фармакологические эффекты Цитофлавина® обусловлены активизацией аэробного метаболизма нейронов и клеток глии, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы и в итоге к повышению образования АТФ [64, 71–73]. Препарат был способен не только повышать образование в митохондриях АТФ, но и угнетать избыточную продукцию свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса

и перекисного окисления липидов, способствуя восполнению дефицита ГАМК. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией, получавших Цитофлавин®, улучшилось состояние когнитивных функций, уменьшилась выраженность тревожных и депрессивных расстройств. По мнению исследователей, подобные эффекты свидетельствуют о повышении качества процессов обмена информацией между нейронами, что подразумевает возможность воздействия на обмен нейромедиаторов, модуляцию сигнальных процессов, процессов формирования отростков нейронов и синаптогенез. Показано, что к концу 1-го месяца курсового лечения таблетированной формой Цитофлавина® регресс очаговой неврологической симптоматики был более выраженным, чем в группе плацебо: объективная положительная динамика неврологического статуса отмечалась соответственно у 81 % больных против 23 % больных в контрольной группе [67].

Среди публикаций, посвященных другим заболеваниям нервной системы, необходимо отметить эффективность Цитофлавина® при черепно-мозговых травмах [74, 75] у новорожденных с церебральной ишемией [76]. Показано, что в острой фазе радикуломиелоишемии введение Цитофлавина® в дозе 10 мл на протяжении 10 дней достоверно восстанавливает функции как нейронов, так и проводников спинного мозга, о чем свидетельствуют регресс неврологических симптомов и положительная динамика электроэнцефалографических показателей [64].

Самостоятельным направлением применения Цитофлавина® является применение препарата в качестве антиастенического средства [64, 77, 78]. Показано, что препарат при курсовой терапии (100 таблеток в течение 25 дней) приводит к достоверному уменьшению выраженности как астенического, так и невротического синдромов. Применение Цитофлавина® характеризовалось быстрым наступлением клинического эффекта и отсутствием синдрома привыкания. Антиастеническое действие препарата также проявлялось при абстинентных и аддиктивных синдромах — алкоголизме и наркоманиях [79, 80].

Во время эпидемии новой коронавирусной инфекции особое значение приобрело применение препарата для профилактики синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Основанием для применения являются не только системное антигипоксическое действие сукцината, характерное также для препаратов Реамберин® и Ремаксол® того же производителя, нашедших применение в клинической практике при этом заболевании [81–83], но и более выраженное влияние Цитофлавина® на эндотелий-зависимые звенья патогенеза [84, 85] и митохондриальную дисфункцию, связанные с прямым влиянием вируса на клетки [86, 87].

В работе А.А. Badawy [88] показано, что при COVID-19 концентрация НАД⁺ в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически

снижаются. Именно это обстоятельство играет роль в патогенезе COVID-19, возникающем у тучных людей, пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в сочетании с COVID-19, и у возрастных больных. В связи с этим автор предлагает использовать в терапии таких пациентов никотинамид и показывает, что коктейли с никотинамидом оказывают выраженное лечебное действие при COVID-19, особенно у пациентов пожилого возраста. В этой ситуации присутствие в составе Цитофлавина® никотинамида расценивается как преимущество по сравнению с другими сукцинатсодержащими средствами.

На этапе постковидной реабилитации Цитофлавин® активно используется как антиастеническое средство и корректор когнитивных нарушений, характерных для постковидного синдрома [86, 89–91]. Показано, что включение курсового внутривенного введения Цитофлавина® в схему комплексной реабилитации постковидного синдрома позволяло достоверно улучшить общее функциональное состояние организма, снизить уровень депрессии и астенизации, повысить толерантность к физическим нагрузкам. При этом сокращалось количество жалоб на головокружение, головную боль, снижение умственной работоспособности. Улучшались показатели внимания, регуляторных и зрительно-пространственных навыков, оперативной памяти и ассоциативного мышления, качества жизни.

Исследовалось применение Цитофлавина® при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [92–94]. Показано, что курсовое применение таблетированной формы Цитофлавина® оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда, а также на функцию эндотелия, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции. Положительное влияние препарата выражалось в коррекции уровня повреждающих эндотелий факторов — снижении уровня окисленных липопротеидов и предотвращении повышения уровня гомоцистеина, ФНОα и ИЛ-8. Под влиянием Цитофлавина® отмечалось снижение уровня Д-димеров и предотвращение снижения антикоагулянтной активности III.

В ряде работ выполнена оценка эффективности Цитофлавина® при других патологических процессах и состояниях организма. Так, П.С. Маркевич [64] представил данные о эффективности применения препарата в реанимационной практике при лечении токсических коматозных состояний. Показано, что внутривенное капельное введение Цитофлавина® приводит к сокращению длительности коматозного состояния, снижению частоты развития отека головного мозга, снижению летальности по сравнению с группой, получавшей традиционную интенсивную терапию.

В работе В.В. Никонова и соавт. [95] продемонстрирована эффективность Цитофлавина® в составе комплексной инфузионной терапии при травматическом шоке, способность препарата повышать рН крови, повышать ее буферные свойства, устранять развитие лактацидоза

и симптомов травматического эндотоксикоза, ускорять процессы восстановления уровня гемоглобина и эритроцитов, активизировать механизмы неспецифической иммунорезистентности.

П.С. Маркевич [96] показал эффективность препарата при диабетической микроангиопатии и полинейропатии стоп, связанную с улучшением микроциркуляции в зоне ангиопатии, улучшением трофики тканей и их регенераторного потенциала.

В.П. Ганапольский и соавт. [97] продемонстрировали способность курсового применения таблетированной формы Цитофлавина® поддерживать функциональную активность ЦНС в условиях высокогорья, а также профилактическую активность препарата в отношении синдромов горной дезадаптации — острой горной болезни, высокогорного отека мозга и отека легких.

В работе С.В. Оковитого [98] представлены данные о формировании среди спортсменов высокой квалификации, занимающихся циклическими видами спорта, синдрома эндогенной интоксикации, возникающего как следствие чрезмерных физических нагрузок и сопровождающегося изменением реологических свойств крови, параметров гемостаза, нарушением микроциркуляции, повреждением биологических мембран, снижением функционального состояния жизненно важных органов и систем организма. Отмечается, что формирующийся при нагрузках дефицит субстратов и кислорода приводит к появлению гипоксии с последующим развитием ишемии, что ограничивает энергопродукцию в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Разрушение белков вследствие развивающейся ишемии сопровождается высвобождением мочевины, креатинина и аммиака, что обуславливает сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, который способствует агрегации тромбоцитов, эритроцитов и нарушению трофики тканей. Подобное образование и накопление эндогенных токсических веществ создает порочный круг, в котором эндогенные токсины являются следствием нарушения обмена веществ в клетке и в то же время сами оказывают повреждающее действие на клеточные структуры и метаболические процессы. Поступление разных эндогенных токсических продуктов приводит к активации симпатико-адреналовой системы с последующим выбросом глюкокортикоидов, катехоламинов, цитокинов, серотонина, гистамина и других биологически активных веществ. При значительных и продолжительных физических и психоэмоциональных нагрузках нарушение функций органов естественной детоксикации приводит к развитию иммуносупрессивного состояния, сопровождающегося инфекционно-воспалительными, аллергическими, аутоиммунными и другими заболеваниями. В ряде работ по изучению влияния на спортсменов комбинированного препарата Цитофлавин® отмечали достоверный рост адаптации к физической нагрузке, тренированности организма и его энергетического обеспечения [99, 100], а также наблюдали

улучшение психоэмоционального состояния спортсменов и интегрального показателя «спортивной формы» [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре литературы данные раскрывают патогенетически и фармакодинамически обоснованные направления применения метаболического корректора энергозависимых и гипоксических состояний Цитофлавина® при различных патологических процессах в ЦНС и сердечно-сосудистых заболеваниях. Продemonстрировано, что при ишемических нарушениях мозгового и коронарного кровотока эффекты препарата сконцентрированы на зоне пенумбры (ишемической полутени), в которой в определенные сроки сохраняется возможность поддержания жизнедеятельности клеток с последующим частичным восстановлением их функциональной активности. При внутривенном введении препарата к метаболической активности Цитофлавина® присоединяется его влияние на эндотелиальные клетки и восстановление микроциркуляции, усиление кислородтранспортной функции крови. Среди новых направлений применения препарата перспективным является использование Цитофлавина® в комплексной терапии черепно-мозговых травм, травматического шока, острого респираторного дисстресс-синдрома, различных формах токсических поражений ЦНС, синдрома полиорганной недостаточности, постковидного синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.Е. Ким — разработка общей концепции; А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.П. Ганапольский — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors. Hereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.E. Kim — general concept discussion; A.E. Kim, E.B. Shustov, V.P. Ganapolsky — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новиков В.С., Голянич В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. Санкт-Петербург: Наука, 1998. 247 с.
- Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. Москва: Медицина, 1967. 368 с.
- King A.B., Robinson S.M. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness // *Aerosp Med*. 1972. Vol. 43, N. 4. P. 419–421.
- Коваленко Е.А. Изменения напряжения кислорода в тканях при гипоксии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва: М-во здравоохранения СССР, 1966. 31 с.
- Dransfield D.T., Aprille J.R. The influence of hypoxia and anoxia on distribution of adenine nucleotides in isolated hepatocytes // *Arch Biochem Biophys*. 1994. Vol. 313, N. 1. P. 156–165. doi: 10.1006/abbi.1994.1372
- Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. Ленинград: Наука, 1985. 230 с.
- Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанта — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена. В кн.: Материалы конференции: «Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы». Т. 1. Санкт-Петербург: ВМА, 1994. 23 с.
- Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // *Фармакология и токсикология*. 1985. Т. 48, № 4. С. 9–20.
- Драгуза М.Д. Влияние цитохрома С на некоторые энергетические физиологические реакции и биоэнергетические процессы при гипоксической гипоксии // *Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний*. 1979. № 1. С. 54–58.
- Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., и др. Очерки спортивной фармакологии. Т. 2. Векторы фармакопротекции / под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2014. 448 с.
- Кораблев М.В., Лукиенко П.И. Противогипоксические средства. Минск: Беларусь, 1976. 128 с.
- Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях — резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // *Успехи современной биологии*. 1992. Т. 112, № 5–6. С. 697–714. EDN: TSZWNH
- Лукиянова Л.Д. Проблемы фармакологической коррекции гипоксии и поиска антигипоксантов. В кн.: Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. Москва, 1990. С. 184–216.
- Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. В кн.: Проблемы космической биологии. Т. 35. Москва: Наука, 1977. 320 с.
- Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанта // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001. Т. 64, № 3. С. 76–80. EDN: MPJPFХ
- Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанта в современной клинической практике // *Клиническая медицина*. 2012. Т. 90, № 9. С. 63–68. EDN: PUNHAZ
- Полтавченко Г.М., Елисеев В.В., Аксенова Н.В. Участие адениновых нуклеотидов и производных аденозина в механизмах адаптации к гипоксии. В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Москва, 1988. 104 с.
- Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // *Фармакология и токсикология*. 1990. Т. 53, № 6. С. 3–10.
- Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза: Физиологические и клинические аспекты. Москва: Медицина, 1987. 271 с.
- Малюк В.И. Повышение устойчивости организма к повреждению с помощью метаболитов трикарбонового цикла и фармакологическая коррекция гипоксических состояний. В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988.
- Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: The clinicians' perspective // *Heart Fail Rev*. 2002. Vol. 7, N. 2. P. 187–203. doi: 10.1023/A:1015384710373
- Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: A review // *Curr Med Res Opin*. 2003. Vol. 19, N. 7. P. 661–672. doi: 10.1185/030079903125002261
- Hermann H.P. Energetic stimulation of the heart // *Cardiovasc Drug Ther*. 2001. Vol. 15, N. 5. P. 405–411. doi: 10.1023/A:1013389522405
- Geromel V., Darin N., Chrétien D., et al. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: Rationale and comparative benefits // *Mol Genet Metab*. 2002. Vol. 77, N. 1–2. P. 21–30. doi: 10.1016/S1096-7192(02)00145-2
- Chaitman B.R. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: Review of evidence from clinical trials // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004. Vol. 9, N. 1S. P. S47–S64. doi: 10.1177/107424840400900105
- Анрианов В.П., Бойцов С.А., Смирнов А.В., и др. Применение антигипоксанта олифена и амтизола для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью кровообращения IIБ стадии // *Терапевтический архив*. 1996. Т. 68, № 5. С. 74–78. EDN: SAQMYT
- Гипоксен. Применение в клинической практике (основные эффекты, механизм действия, применение). Москва, 2003. 16 с.
- Гуревич К.Г. Применение триметазидина в современной клинической практике // *Фарматека*. 2006. № 5. С. 62–65.
- Перепеч Н.Б., Недошивин А.О., Кутузова А.Э., и др. Олифен в терапии ишемической болезни сердца — первые результаты и перспективы клинического применения // *Международные медицинские обзоры*. 1993. Т. 1, № 4. С. 328–333.
- Оковитый С.В., Гайворонский В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология антигипоксанта. В кн.: Оковитый С.В., Гайворонский В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология: избранные лекции. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 30–39.
- Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанта в неотложной медицине // *Анестезиология и реаниматология*. 1998. № 2. С. 50–55.
- Семиголовский Н.Ю. Применение антигипоксанта в остром периоде инфаркта миокарда // *Анестезиология и реаниматология*. 1998. № 2. С. 56–59.
- Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксанта в медицине критических состояний // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002. № 2. С. 54–56.
- Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реалии клинического применения антигипоксанта // *ФАРМиндекс: практик*. 2002. № 3. С. 102–122.
- Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. Санкт-Петербург: ФАРМиндекс, 2001. 103 с.

36. Зарубина И.В. Основные метаболические эффекты аптигипоксантов и их энергетическое обеспечение: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Санкт-Петербург: ВМА им. С.М. Кирова, 1999. 40 с.
37. Попова Т.Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2001. 22 с.
38. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. Санкт-Петербург: ООО «Оздоровительные технологии», 1998. 82 с.
39. Биттирова А.Э. Фармакодинамика цитофлавина // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 1–2. С. 158–160. EDN: RTEVJJ
40. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 12. С. 29–36. EDN: NZFBKF
41. Суслина З.А., Романцов М.Г., Коваленко А.Л., и др. Терапевтическая эффективность инфузионного раствора цитофлавина при неотложном состоянии // Клиническая медицина. 2010. Т. 88, № 4. С. 61–66. EDN: MUPEZN
42. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., и др. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111, № 1. С. 27–32. EDN: PXKKZB
43. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств // Биомедицина. 2015. № 2. С. 15–29. EDN: TYYPFH
44. He W., Miao F.J.-P., Lin D.C.-H., et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // Nature. 2004. Vol. 429, N. 6988. P. 188–193. doi: 10.1038/nature02488
45. Peti-Peterdi J. High glucose and renin release: The role of succinate and GPR91 // Kidney International. 2010. Vol. 78, N. 12. P. 1214–1217. doi: 10.1038/ki.2010.333
46. Peti-Peterdi J. Mitochondrial TCA cycle intermediates body fluid and acid-base balance // J Clin Invest. 2013. Vol. 123, N. 7. P. 2788–2790. doi: 10.1172/JCI68095
47. Robben J.H., Fenton R.A., Vargas S.L., et al. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells // Kidney International. 2009. Vol. 76, N. 12. P. 1258–1267. doi: 10.1038/ki.2009.360
48. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 9. С. 3–7. EDN: ULGYVH doi: 10.30906/0023-1134-2015-49-9-3-7
49. Höglberg C., Gidlöf O., Tan C., et al. Succinate independently stimulates full platelet activation via cAMP and phosphoinositide 3-kinase-β signaling // J Thromb Haemost. 2011. Vol. 9, N. 2. P. 361–372. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04158.x
50. Aguiar C.J., Rocha-Franco J.A., Sousa P.A., et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation // Cell Commun Signal. 2014. Vol. 12, N. 1. ID 78. doi: 10.1186/s12964-014-0078-2
51. Tonack S., Tang C., Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013. Vol. 304, N. 4. P. H501–H513. doi: 10.1152/ajpheart.00641.2012
52. Deen P.M.T., Robben J.H. Succinate receptors in the kidney // J Am Soc Nephrol. 2011. Vol. 22, N. 8. P. 1416–1422. doi: 10.1681/ASN.2010050481
53. Ariza A.C., Deen P.M.T., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // Front Endocrinol. 2012. Vol. 3. ID 22. doi: 10.3389/fendo.2012.00022
54. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва: РАН, 2019. 215 с.
55. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системе регуляции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 1. С. 3–19. EDN: PUPAXB
56. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015. Т. 14, № 4. С. 35–41. EDN: VNVYFZ
57. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8, № 2. С. 87–93. EDN: WXUGT doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-87-93
58. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13, № 4. С. 24–33. EDN: TNHKBV
59. Fisher M., Takano K. Ballier's clinical neurology, cerebrovascular disease / V. Hachinski, editor. London, 1995. P. 279–296.
60. Амчеславский В.Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных повреждениях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 7. С. 43–56. EDN: LBEXNH
61. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С., и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) // Врач. 2006. № 1. С. 60–65. EDN: KXFJYD
62. Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Семёнов Ф.А. Нейропротекторная терапия: знакомьтесь — препарат Цитофлавин // Амбулаторный прием. 2016. Т. 2, № 3. С. 14–18. EDN: XGSCXH
63. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 3. С. 28–39. EDN: YJVPGT doi: 10.17116/jnevro20171173128-39
64. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3. С. 109–113. EDN: OOPOLL
65. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) // Главный врач Юга России. 2007. № 1. С. 15–17. EDN: YTAZJY
66. Федин А.И., Румянцева С.А. Применение цитофлавина у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения //

- Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. Т. 6, № 2. С. 119–122. EDN: NRTINT
- 67.** Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., и др. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование) // Главный врач Юга России. 2007. Т. 12, № 4. С. 29–34. EDN: YSHJBE
- 68.** Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. 2006. № 5. С. 67–70. EDN: JVNQVF
- 69.** Суслина З.А., Ключева Е.Г., Пирадов М.А., и др. Эффективность цитофлавина при хронической ишемии головного мозга // Клиническая медицина. 2010. Т. 88, № 3. С. 50–53. EDN: MTHCKJ
- 70.** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х. Цитофлавин: возможности метаболической терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Doctor.Ru. 2019. № 1. С. 14–19. doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19
- 71.** Болевич С.Б., Румянцева С.А., Силина Е.В., и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клинко-морфологическую картину ишемического инсульта // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009. № 4. С. 108–111. EDN: KYKNCZ
- 72.** Лукьянова Л.Д. Материалы симпозиума: Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний. Фармакология митохондриальных дисфункций // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 8. С. 102–103. EDN: REKLJN
- 73.** Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2000. Т. 1. С. 32–36. EDN: AOKPTO
- 74.** Кан Т.В., Симонова Н.В., Кан А.Ч. Эффективность цитофлавина в оптимизации фармакотерапии черепно-мозговой травмы // Российский неврологический журнал. 2022. Т. 27, № 2. С. 85–92. EDN: NRYQJZ doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-2-85-92
- 75.** Дерюгина А.В., Полозова А.В., Никольский В.О., Бояринов Г.А. Функциональные показатели эритроцитов и микроциркуляция головного мозга на фоне действия цитофлавина после черепно-мозговой травмы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 1. С. 13–18. EDN: TFXPGM doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-13-18
- 76.** Джумагазиев А.А., Рахимова Л.Р. Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5–6. С. 63–66.
- 77.** Котельникова М.А., Симонова Н.В. Эффективность цитофлавина в коррекции психоэмоционального статуса больных розацеа легкой и средней степени тяжести // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84, № 9. С. 39–44. EDN: UGKCPY doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-39-44
- 78.** Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., и др. Эффективность цитофлавина при лечении синдрома эмоционального выгорания // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 10. С. 66–70. EDN: VHCWIJ doi: 10.17116/jnevro201511510166-70
- 79.** Востриков В.В. Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 193–201. EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969
- 80.** Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Оковитый С.В. Терапия синдрома алкогольной зависимости с использованием цитофлавина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 6–2. С. 54–57. EDN: QLYYF
- 81.** Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В., и др. О возможности использования группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 // Общая реаниматология. 2021. Т. 17, № 3. С. 78–98. EDN: CJNOKI doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
- 82.** Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19 // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 1–2. С. 65–74. EDN: KQGGIX doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74
- 83.** Шаповалов К.Г., Цыденпиллов Г.А., Лукьянов С.А., и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 10. С. 40–43. EDN: RQIGSB doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43
- 84.** Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N. 22. ID 8793. doi: 10.3390/ijms21228793
- 85.** Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., и др. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19 // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 884–903. EDN: RWFBOX
- 86.** Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А. Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 8. С. 25–29. EDN: TJZMSC doi: 10.17116/jnevro202112108125
- 87.** Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms // J Mol Histol. 2020. Vol. 51, N. 6. P. 613–628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3
- 88.** Badawy A.A.B. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: Starting with nicotinamide // Biosci Rep. 2020. Vol. 40, N. 10. ID BSR20202856. doi: 10.1042/BSR20202856
- 89.** Филиппова Н.В., Шульдяков А.А., Барыльник Ю.Б., и др. Метаболическая поддержка пациентов с легкими (додементными) когнитивными расстройствами, перенесших COVID-19 // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84, № 12. С. 3–8. EDN: BTVECJ doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-3-8
- 90.** Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H., et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce “Brain Fog” and results in behavioral changes that favor viral survival // Med Sci Monit. 2021. Vol. 27. ID e930886. doi: 10.12659/MSM.930886
- 91.** Wood E., Hall K.H., Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’? // Chronic Dis Transl Med. 2021. Vol. 7, N. 1. P. 14–26. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002
- 92.** Будневский А.В., Семенова Г.Г., Чернов А.В., Кокорева Л.В. Оценка эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением цитофлавина // Прикладные информационные аспекты медицины. 2013. Т. 16, № 2. С. 85–88. EDN: SBIODF

93. Василенко В.С., Лопатин З.В. Опыт использования препарата цитофлавин для профилактики кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Крымский терапевтический журнал. 2019. № 1. С. 72–76. EDN: GTTMO
94. Иванов А.П., Эльгардт И.А. Место цитофлавина в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10, № 5. С. 16–19. EDN: WVZZH doi: 10.17116/kardio201710516-19
95. Никонов В.В., Павленко А.Ю., Белецкий А.В., Кривобок В.И. Цитофлавин в коррекции гомеостаза у пациентов в остром периоде политравмы // Медицина неотложных состояний. 2012. № 1. С. 47–51. EDN: RBPKNJ
96. Маркевич П.С. Применение цитофлавина при комплексной терапии синдрома диабетической стопы, осложненного трофическими язвами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Улан-Удэ, 2013. 21 с.
97. Ганопольский В.П., Матыцин В.О., Гринчук С.С., и др. Возможности и перспективы применения цитофлавина для повы-

- шения резервов адаптации специалистов, работающих в горных условиях // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 5–6. С. 49–53. EDN: IEVKEV doi: 10.24411/0235-2990-2019-100031
98. Оковитый С.В., Радько С.В. Применение сукцинатов в спорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015. Т. 92, № 6. С. 59–65. EDN: VIYYVB doi: 10.17116/kurort2015659-65
99. Бузник Г.В., Родичкин П.В. Фармакологическая коррекция адаптационной астении у спортсменов высокого класса // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21, № 3. С. 263–271. EDN: PAPZVC doi: 10.17816/RCF567787
100. Крылова И.Б., Селина Е.Н. Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 97–104. EDN: LDOCYR doi: 10.17816/phbn501570
101. Косинец В.А., Столбицкий В.В., Штурич И.П. Опыт применения цитофлавина в спортивном питании // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 7. С. 56–59. EDN: RBINKP

REFERENCES

1. Novikov VS, Golyanich VV, Shustov EB. *Physiology of extreme states*. Saint Petersburg: Nauka Publ.; 1998. 247 p. (In Russ.)
2. Van Lir E, Stiknei K. *Hypoxia*. Moscow: Meditsina Publ.; 1967. 368 p. (In Russ.)
3. King AB, Robinson SM. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness. *Aerosp Med*. 1972;43(4):419–421.
4. Kovalenko EA. *Changes in tissue oxygen tension in hypoxia* [dissertation abstract]. Moscow: M-vo zdravookhraneniya SSSR; 1966. 31 p. (In Russ.)
5. Dransfield DT, Aprille JR. The influence of hypoxia and anoxia on distribution of adenine nucleotides in isolated hepatocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1994;313(1):156–165. doi: 10.1006/abbi.1994.1372
6. Abramova ZhI, Oksengendler GI. *Humans and antioxidants*. Leningrad: Nauka; 1985. 230 p. (In Russ.)
7. Vinogradov VM, Smirnov AV. Antihypoxants are an important step toward developing the pharmacology of energy metabolism. In: *Proceedings of the conferences: «Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects»*. Vol. 1. Saint Petersburg: VMA; 1994. 23 p. (In Russ.)
8. Vinogradov VM, Uryupov OYu. Hypoxia as a pharmacologic problem. *Pharmacology and toxicology*. 1985;48(4):9–20. (In Russ.)
9. Draguzya MD. Effects of cytochrome C on some energetic physiologic responses and bioenergetic processes in hypoxic hypoxia. *Special and clinical physiology of hypoxic conditions*. 1979;(1):54–58. (In Russ.)
10. Karkishchenko NN, Uiba VV, Karkishchenko VN, et al. *Essays on sports pharmacology*. Vol. 2. *Vectors of pharmacoprotection*. Karkishchenko NN, Uiba VV, editors. Moscow, Saint Petersburg: Aising; 2014. 448 p. (In Russ.)
11. Korablev MV, Lukienko PI. *Anti-hypoxic agents*. Minsk: Belarus; 1976. 128 p. (In Russ.)
12. Kulinskii VI, Ol'khovskii IA. Two adaptive strategies in unfavorable conditions — resistant and tolerant. Role of hormones and receptors. *Biology Bulletin Reviews*. 1992;112(5–6):697–714. (In Russ.) EDN: TSZWNH
13. Luk'yanova LD. Problems of pharmacological correction of hypoxia and search for antihypoxants. In: *Cellular mechanisms of realization of pharmacological effect*. Moscow; 1990. P. 184–216. (In Russ.)
14. Malkin VB, Gippenreiter EB. Acute and chronic hypoxia. In: *Problems of space biology*. Vol. 35. Moscow: Nauka; 1977. 320 p. (In Russ.)
15. Okovityi SV, Smirnov AV. Antihypoxants (a lecture). *Experimental and clinical pharmacology*. 2001;64(3):76–80. (In Russ.) EDN: MPJPFX
16. Okovity SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in current clinical practice. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2012;90(9):63–68. (In Russ.) EDN: PUHHAZ
17. Poltavchenko GM, Eliseev VV, Aksenova NV. Participation of adenine nucleotides and adenosine derivatives in the mechanisms of adaptation to hypoxia. In: *Pharmacological correction of hypoxic conditions*. Moscow; 1988. 104 p. (In Russ.)
18. Seifulla RD, Borisova IG. Problems in the pharmacology of antioxidants. *Pharmacology and toxicology*. 1990;53(6):3–10. (In Russ.)
19. Pavlov AD, Morshchakova EF. *Regulation of erythropoiesis: Physiologic and clinical aspects*. Moscow: Meditsina; 1987. 271 p. (In Russ.)
20. Malyuk VI. Increase of organism resistance to damage with the help of tricarboxylic cycle metabolites and pharmacological correction of hypoxic conditions. In: *Pharmacologic correction of hypoxic states*. Izhevsk; 1988. (In Russ.)
21. Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: The clinicians' perspective. *Heart Fail Rev*. 2002;7(2):187–203. doi: 10.1023/A:1015384710373
22. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: A review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(7):661–672. doi: 10.1185/030079903125002261
23. Hermann HP. Energetic stimulation of the heart. *Cardiovasc Drug Ther*. 2001;15(5):405–411. doi: 10.1023/A:1013389522405
24. Geromel V, Darin N, Chrétien D, et al. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: Rationale and comparative benefits. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1–2):21–30. doi: 10.1016/S1096-7192(02)00145-2

25. Chaitman BR. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: Review of evidence from clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(1S):S47–S64. doi: 10.1177/107424840400900105
26. Andrianov VP, Boitsov SA, Smirnov AV, et al. Treatment of chronic circulation insufficiency stage IIB with antihypoxants olifen and amthizol. *Therapeutic archive.* 1996;68(5):74–78. (In Russ.) EDN: SAQMYT
27. *Hypoxen. Application in clinical practice (main effects, mechanism of action, use).* Moscow; 2003. 16 p. (In Russ.)
28. Gurevich KG. Use of trimetazidine in modern clinical practice. *Farmateka.* 2006;(5):62–65. (In Russ.)
29. Perepech NB, Nedoshivin AO, Kutuzova AEh, et al. Olifen in the therapy of ischemic heart disease — first results and prospects for clinical use. *International Medical Reviews.* 1993;1(4):328–333. (In Russ.)
30. Okovity SV, Gaivoronsky VV, Kulikov AN, Shulenin SN. Clinical pharmacology of antihypoxants. In: Okovity SV, Gaivoronsky VV, Kulikov AN, Shulenin SN. *Clinical pharmacology: selected lectures.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 30–39. (In Russ.)
31. Smirnov AV, Krivoruchko BI. *Antihypoxants in emergency medicine. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 1998;(2):50–55. (In Russ.)
32. Semigolovskii NYu. Use of antihypoxants in the acute period of myocardial infarction. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 1998;(2):56–59. (In Russ.)
33. Koptsov SV, Vakhrushev AE, Pavlov YuV. Modern aspects of antihypoxant use in critical care medicine. *New Saint Petersburg Medical Gazette.* 2002;(2):54–56. (In Russ.)
34. Kostyuchenko AL, Semigolovskii NYu. Current realities of clinical use of antihypoxants. *PHARMindex: practitioner.* 2002;(3):102–122. (In Russ.)
35. Smirnov VS, Kuz'mich MK. *Hypoxene.* Saint Petersburg: PHARMindex; 2001. 103 p. (In Russ.)
36. Zarubina IV. *Main metabolic effects of antihypoxants and their energy supply* [dissertation abstract]. Saint Petersburg: VMA im. S.M. Kirova; 1999. 40 p. (In Russ.)
37. Popova TE. *Features of development and correction of hypoxia in patients with ischemic stroke* [dissertation abstract]. Moscow; 2001. 22 p. (In Russ.)
38. Ivnitskii YuYu, Golovko AI, Sofronov GA. *Amber acid in the system of means of metabolic correction of the functional state of resistance of the organism.* Saint Petersburg: Wellness Technologies LLC; 1998. 82 p. (In Russ.)
39. Bittirova AE. Pharmacodynamics of cytoflavin. *International Journal of Experimental Education.* 2014;(1-2):158–160. (In Russ.) EDN: RTEVJJ
40. Odinak MM, Skvortsova VI, Vozniuk IA, et al. Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(12):29–36. EDN: NZFBKF
41. Suslina ZA, Romantsov MG, Kovalenko AL, et al. Therapeutic efficacy of cytoflavin infusion solution in the acute care setting. *Clinical medicine (Russian journal).* 2010;88(4):61–66. (In Russ.) EDN: MUPEZN
42. Rogatkin SO, Volodin NN, Degtiareva MG, et al. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011;111(1):27–32. (In Russ.) EDN: PXXKZB
43. Shustov EB, Okovityi SV. Ex-orphan receptors as targets for potential medicines. *Journal biomed.* 2015;(2):15–29. (In Russ.) EDN: TYYPPH
44. He W, Miao FJ-P, Lin DC-H, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004;429(6988):188–193. doi: 10.1038/nature02488
45. Peti-Peterdi J. High glucose and renin release: The role of succinate and GPR91. *Kidney International.* 2010;78(12):1214–1217. doi: 10.1038/ki.2010.333
46. Peti-Peterdi J. Mitochondrial TCA cycle intermediates body fluid and acid-base balance. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2788–2790. doi: 10.1172/JCI68095
47. Robben JH, Fenton RA, Vargas SL, et al. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells. *Kidney International.* 2009;76(12):1258–1267. doi: 10.1038/ki.2009.360
48. Okovityi SV, Rad'ko SV, Shustov EB. Succinate receptors (SUCNR1) as a potential target for pharmacotherapy. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2015;49(9):3–7. (In Russ.) EDN: ULGYVH doi: 10.30906/0023-1134-2015-49-9-3-7
49. Högborg C, Gidlöf O, Tan C, et al. Succinate independently stimulates full platelet activation via cAMP and phosphoinositide 3-kinase- β signaling. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):361–372. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04158.x
50. Aguiar CJ, Rocha-Franco JA, Sousa PA, et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation. *Cell Commun Signal.* 2014;12(1):78. doi: 10.1186/s12964-014-0078-2
51. Tonack S, Tang C, Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304(4):H501–H513. doi: 10.1152/ajpheart.00641.2012
52. Deen PMT, Robben JH. Succinate receptors in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1416–1422. doi: 10.1681/ASN.2010050481
53. Ariza AC, Deen PMT, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol.* 2012;3:22. doi: 10.3389/fendo.2012.00022
54. Lukyanova LD. *Signaling mechanisms of hypoxia.* Moscow: RAS; 2019. 215 p. (In Russ.)
55. Lukyanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2011;(1):3–19. (In Russ.) EDN: PUPAXB
56. Pozhilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik of the Smolensk State medical academy.* 2015;14(4):35–41. (In Russ.) EDN: VNVYFZ
57. Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: impact on quality of life and cognitive functions. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):87–93. (In Russ.) EDN: WXEUGT doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-87-93
58. Levchenkova OS, Novikov VE, Pogilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik of the Smolensk State medical academy.* 2014;13(4):24–33. (In Russ.) EDN: TNHKB

59. Fisher M, Takano K. *Ballier's clinical neurology, cerebrovascular disease*. Hachinski V, editor. London; 1995. P. 279–296.
60. Amcheslavskii VG. Peculiarities of monitoring and intensive therapy of critical states in acute cerebral damage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;109(7):43–56. (In Russ.) EDN: LBEXNH
61. Agaf'ina A, Kovalenko A, Rumyantseva S, et al. Efficacy of the neurometabolic protector cytoflavin in ischemic stroke patients in the early recovery period (multicenter randomized trial). *The Doctor*. 2006;(1):60–65. (In Russ.) EDN: KXFJYD
62. Vertkin AL, Knorrning GYu, Semenov FA. Neuroprotective therapy: meet the drug Cytoflavin. *Outpatient treatment*. 2016;2(3):14–18. (In Russ.) EDN: XGSCXH
63. Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):28–39. (In Russ.) EDN: YJVPJT doi: 10.17116/jnevro20171173128-39
64. Markevich PS, Danilenko SJ, Yankin AV. The priority directions of use of cytoflavin. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(3):109–113. (In Russ.) EDN: OOPOLL
65. Fedin AI, Rumyantseva SA, Piradov MA, et al. Efficacy of the neurometabolic protector cytoflavin in cerebral infarcts (multicenter randomized trial). *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2007;(1):15–17. (In Russ.) EDN: YTAZJY
66. Fedin AI, Rumyantseva SA. Cytoflavin use in patients with acute disorders of cerebral blood circulation. *Newsletter of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2005;6(2):119–122. (In Russ.) EDN: NRTINT
67. Fedin AI, Rumyantseva SA, Piradov MA, et al. Clinical efficacy of cytoflavin in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter placebo-controlled randomized trial). *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2007;(4):29–34. (In Russ.) EDN: YSHJBE
68. Yudenkova O, Zhukov V. Cytoflavin use in the first hours of acute cerebrovascular ischemia development. *The Doctor*. 2006;(5):67–70. (In Russ.) EDN: JVNQVF
69. Suslina ZA, Klocheva EG, Piradov MA, et al. Efficacy of cytoflavin in chronic cerebral ischemia. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2010;88(3):50–53. (In Russ.) EDN: MTHCKJ
70. Kamchatnov PR, Chugunov AV, Osmaeva ZKh. Cytoflavin: Metabolic therapy in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Doctor.Ru*. 2019;(1):14–19. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19
71. Bolevich SB, Rumiantseva SA, Silina EV, et al. Influence of early correction power and free-radical homeostasis on a clinical and morphological picture of the ischemic stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009;(4):108–111. (In Russ.) EDN: KYKNCZ
72. Luk'yanova LD. Proceedings of the symposium: New possibilities of mitochondrial dysfunction correction in the treatment of neurologic diseases. Pharmacology of mitochondrial dysfunction. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):102–103. (In Russ.) EDN: REKLJN
73. Maevskii EI, Grishina EV, Rozenfel'd AS, et al. Anaerobic formation of succinate and facilitation of its oxidation. Possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation. *Medline.ru*. 2000;1:32–36. (In Russ.) EDN: AOKPTO
74. Kan TV, Simonova NV, Kan ACh. Efficacy of cytoflavin in optimizing the pharmacotherapy of traumatic brain injury. *Russian neurological journal*. 2022;27(2):85–92. (In Russ.) EDN: NRYQJZ doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-2-85-92
75. Deryugina AV, Polozova AV, Nikol'skii VO, Boyarinov GA. Indices of erythrocyte functioning and cerebral microcirculation on the background of cytoflavin action in the post-traumatic period of craniocerebral injur. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(1):13–18. (In Russ.) EDN: TFXPGM doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-13-18
76. Dzhumagaziev AA, Rakhimova LR. Use of metabolic agents in rehabilitation of newborns with cerebral ischemia. *Doctor.Ru*. 2015;(5–6):63–66. (In Russ.)
77. Kotel'nikova MA, Simonova NV. Efficacy of cytoflavin in correction of psychoemotional status of patients with mild to moderate rosacea diagnosis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2021;84(9):39–44. (In Russ.) EDN: UGKCPY doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-39-44
78. Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, et al. The efficacy of cytoflavin in the treatment of burnout syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):66–70. (In Russ.) EDN: VHCWIJ doi: 10.17116/jnevro201511510166-70
79. Vostrikov VV. The use of cytoflavin in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):193–201. (In Russ.) EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969
80. Belov VG, Parfenov IuA, Okovityi SV. Treatment of alcohol addiction syndrome with cytoflavin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(6–2):54–57. (In Russ.) EDN: QYLYFF
81. Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, et al. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *General reanimatology*. 2021;17(3):78–98. (In Russ.) EDN: CJNOKI doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-78-98
82. Orlov YuP, Afanasyev VV, Khilenko IA, et al. The prospects of succinates' use under hypoxic conditions in COVID-19. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1–2):65–74. (In Russ.) EDN: KQGGIX doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74
83. Shapovalov KG, Tsydenpilov GA, Luk'yanov SA, et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(10):40–43. (In Russ.) EDN: RQIGSB doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43
84. Vassiliou AG, Kotanidou A, Dimopoulou I, Orfanos SE. Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8793. doi: 10.3390/ijms21228793
85. Ivanov MB, Shustov EB, Litvinov BS, et al. Endothelial dysfunction as a link in COVID-19 pathogenesis. *Medline.ru*. 2020;21:884–903. (In Russ.) EDN: RWFBOX
86. Tereshin AE, Kiryanova VV, Reshetnik DA. Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):25–29. (In Russ.) EDN: TJZMSC doi: 10.17116/jnevro202112108125
87. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51(6):613–628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3
88. Badawy AAB. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: Starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20202856. doi: 10.1042/BSR20202856
89. Filippova NV, Shul'dyakov AA, Baryl'nik YuB, et al. Metabolic support for patients with mild cognitive (dodecamental) impairment in the outcome of COVID-19. *Experimental and*

clinical pharmacology. 2021;84(12):3–8. (In Russ.) EDN: BTVECJ doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-3-8

90. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce "Brain Fog" and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930886. doi: 10.12659/MSM.930886

91. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(1):14–26. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002

92. Budnevskiy AV, Semenkova GG, Chernov AV, Kokoreva LV. Evaluating the effectiveness of citoflavini in patients with chronic heart failure. *Applied and IT research in medicine*. 2013;16(2):85–88. (In Russ.) EDN: SBIODF

93. Vasilenko VS, Lopatin ZV. Experience of using cytoflavin for prevention of cardiomyopathy of overstrain in athletes of team sports. *Crimean journal of internal diseases*. 2019;(1):72–76. (In Russ.) EDN: GTTMO

94. Ivanov AP, Elgardt IA. Cytoflavin's place in complex therapy for patients with ischemic heart disease with arterial hypertension. *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;10(5):16–19. (In Russ.) EDN: WVZZZH doi: 10.17116/kardio201710516-19

95. Nikonov VV, Pavlenko AY, Beletsky AV, Krivobok VI. Cytoflavin in correction of homeostasis in patients in acute period

of polytrauma. *Emergency medicine*. 2012;(1):47–51. (In Russ.) EDN: RBPKEHJ

96. Markevich PS. *The use of cytoflavin in the complex therapy of diabetic foot syndrome complicated by trophic ulcers* [dissertation abstract]. Ulan-Ude; 2013. 21 p. (In Russ.)

97. Ganapolskiy VP, Matysin VO, Grinchuk SS, et al. Opportunities and perspectives of the use of cytoflavin for increasing the adaptational reserves of experts working in the mountain conditions. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):49–53. (In Russ.) EDN: IEVKEV doi: 10.24411/0235-2990-2019-100031

98. Okovityi SV, Rad'ko SV. The application of succine in sports. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2015;92(6):59–65. (In Russ.) EDN: VIYYBB doi: 10.17116/kurort2015659-65

99. Buznik VG, Rodichkin PV. Pharmacological correction of adaptive asthenia in high-class athletes. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2023;21(3):263–271. (In Russ.) EDN: PAPZVC doi: 10.17816/RCF567787

100. Krylova IB, Selina EN. Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):97–104. (In Russ.) EDN: LDOCYR doi: 10.17816/phbn501570

101. Kosinets VA, Stolbitsky VV, Shturich IP. The use of cytoflavin in sports nutrition. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2012;90(7):56–59. (In Russ.) EDN: RBINKP

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Евгеньевич Ким**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6Ж; ORCID: 0000-0003-4591-2997; SPIN: 7148-1566; e-mail: alexpann@mail.ru

Евгений Борисович Шустов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-5895-688X; eLibrary SPIN: 9665-6670; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Вячеслав Павлович Ганапольский, доктор медицинских наук, доцент; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Aleksey E. Kim**, MD, Cand. Sci. (Medicine); Associate Professor, Kirov Military Medical Academy; address: 6Zh, Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4591-2997; eLibrary SPIN: 7148-1566; e-mail: alexpann@mail.ru

Evgeny B. Shustov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-5895-688X; eLibrary SPIN: 9665-6670; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-7685-5126; eLibrary SPIN: 9872-8841; e-mail: ganvp@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.035.1:616-005.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

Обзорная статья

Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы

В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

Проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению возможностей фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга. Одним из стратегических направлений специфической фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности является нейропротекция. Возможны разные подходы к проведению фармакологической нейропротекции с учетом основных патогенетических путей ишемического каскада и физиологических механизмов нейропротекции. Основные цели фармакологической нейропротекции могут быть достигнуты 2 путями: блокадой патогенетических звеньев ишемического каскада (прежде всего глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса) и путем индукции физиологических процессов, ассоциированных с явлениями нейропластичности и нейротрофики. Обсуждаются вопросы применения различных фармакотерапевтических групп лекарственных средств в целях первичной и вторичной нейропротекции. Оптимальный выбор патогенетических и физиологических мишеней для проведения первичной и вторичной фармакологической нейропротекции представляет собой важную составляющую разработки стратегий фармакотерапии ишемических поражений головного мозга, так как позволяет последовательно повысить устойчивость клеток головного мозга к ишемии/гипоксии и стимулировать репаративно-восстановительные процессы в центральной нервной системе. Рационально выбранные пути и лекарственные средства для проведения фармакологической нейропротекции определяют ее эффективность при ишемических поражениях головного мозга.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; фармакологическая нейропротекция; глутаматная эксайтотоксичность; оксидантный стресс.

Как цитировать

Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 23–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

Review Article

Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: Possible approaches

Vasiliy E. Novikov, Elena V. Pozhilova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

This review analyzed the literature data and results of our research on the experimental and clinical studies of the possibilities of pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions. Neuroprotection is one of the strategic directions of specific pharmacotherapy for cerebrovascular insufficiency. Different approaches to pharmacological neuroprotection are possible, considering the main pathogenetic pathways of the ischemic cascade and physiological mechanisms of neuroprotection. Pharmacological neuroprotection can be achieved by blocking the pathogenetic links of the ischemic cascade (primarily glutamate excitotoxicity and oxidant stress) and inducing physiological processes associated with neuroplasticity and neurotrophs. The issues related to the use of various pharmacotherapeutic groups for primary and secondary neuroprotection are discussed. The optimal choice of pathogenetic and physiological targets for primary and secondary pharmacological neuroprotection is an important component in the development of pharmacotherapy strategies for ischemic brain lesions because it consistently increases the resistance of brain cells to ischemia/hypoxia and stimulates reparative recovery processes in the central nervous system. Rationally selected pathways and drugs for pharmacological neuroprotection determine their effectiveness in ischemic brain lesions.

Keywords: cerebral ischemia; pharmacological neuroprotection; glutamate excitotoxicity; oxidant stress.

To cite this article

Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: possible approaches. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):23–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626125>

Received: 14.12.2023

Accepted: 23.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

В мире регистрируются высокие показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации, вызванные цереброваскулярными нарушениями. Постоянно увеличивается количество пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). По данным литературы [1], в Российской Федерации ежегодно развивается около 500 тыс. новых случаев ОНМК, с летальностью в течение года до 50 %. Недостаточное кровоснабжение вызывает гипоксию, что крайне опасно для нейронов и других клеток головного мозга, может привести к необратимым нарушениям и гибели нейронов. При ишемии мозга в клетках развиваются функциональные и структурные изменения, которые клинически проявляются развитием различных симптомов и заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [2, 3].

В патогенезе индуцированных ишемией/гипоксией заболеваний ЦНС имеет место сложное сочетание многих патофизиологических и патохимических реакций, развивающихся в головном мозге в условиях цереброваскулярной недостаточности [4–7]. Каскады этих реакций обычно обозначают как ишемические каскады. При поражениях головного мозга, вызванных различными этиологическими факторами (гипоксия, ишемия, травма, интоксикация), отмечаются схожие патологические реакции, приводящие к нарушениям церебральной гемодинамики и развитию нейротоксичности. Прослеживается определенная последовательность развития патологических реакций ишемического каскада, что позволило выделить ключевые патогенетические факторы, которые выступают при ишемическом поражении мозга индукторами развития дальнейших функциональных и структурных нарушений ЦНС.

В настоящее время принято считать, что одним из стратегических направлений специфической терапии ОНМК является нейропротекция [1]. Среди возможных методов нейропротекции наиболее подходящим и обоснованным методом считается защита нейронов от ишемического поражения с использованием фармакологических средств [8–10]. Во многих научных работах эффективность фармакологической нейропротекции имеет теоретическое обоснование и научно-экспериментальное подтверждение. Показано, что лекарственные средства различных фармакотерапевтических групп проявляют нейропротективные свойства [11–13]. Однако их применение в качестве нейропротекторов в клинической практике далеко не всегда подтверждает результаты экспериментального изучения и не позволяет достичь должного терапевтического эффекта. Возможно, расхождение результатов экспериментального и клинического изучения нейропротекторного действия лекарственных средств объясняется тем, что эффективность фармакологической нейропротекции во многом зависит от адекватности выбранных подходов к ее проведению и средств реализации.

Нейропротективный эффект может быть достигнут несколькими путями. Например, путем блокады патологических реакций ишемического каскада фармакологическими средствами. Наиболее значимыми потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологического воздействия при ишемии мозга являются структурные и функциональные компоненты глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Эти процессы ишемического каскада выступают индукторами последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности [14, 15]. В последние годы для успешной нейропротекции рекомендуется задействовать механизмы эндогенной (физиологической) адаптации нейронов к ишемии/гипоксии путем активации процессов нейропластичности и нейротрофики [16–18]. Фармакологическая регуляция процессов нейротрофики и нейропластичности позволяет ускорить адаптацию нейронов к функционированию в условиях цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, для проведения фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга предложены разные подходы, периоды и большое количество лекарственных средств с нейропротекторной активностью. Цели нейропротекции меняются в динамике ишемического процесса, что необходимо учитывать при выборе средств и путей фармакотерапии в различные периоды ишемического поражения головного мозга.

Цель работы — фармакотерапевтический анализ возможных подходов к проведению первичной и вторичной фармакологической нейропротекции с учетом основных патогенетических путей ишемического поражения мозга и физиологических механизмов нейропротекции.

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

В фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности, особенно ОНМК, выделяют базисную терапию, направленную на поддержание жизненно важных функций организма, и патогенетическую. Цель патогенетической терапии — подавление индуцированных ишемией/гипоксией патофизиологических реакций. Именно патогенетическая терапия призвана защитить нейроны от повреждения, обеспечить их выживание и функционирование, т. е. оказать нейропротективное действие. В связи с этим патогенетическая фармакотерапия острого нарушения мозгового кровообращения в первые дни заболевания должна быть интенсивной и рекомендуется начинать ее как можно раньше (в первые 3–6 ч). Адекватная и своевременно начатая патогенетическая фармакотерапия ишемии мозга вносит наибольший вклад в нейропротективный эффект всех проводимых терапевтических мероприятий, так как позволяет ограничить зону инфаркта, уменьшить функциональные нарушения нейронов вокруг

ишемического ядра, тем самым способствуя повышению их выживаемости [9, 19–21].

В качестве основных патогенетических мишеней для реализации эффекта нейропротективных препаратов рассматриваются различные звенья ишемического каскада: глутаматная эксайтотоксичность, ионный дисбаланс вследствие массивного притока в нейроны ионов кальция, свободные радикалы и продукты свободно-радикального окисления (СРО), активация каспаз и др. [22–25]. Исходя из этого, для достижения нейропротективного эффекта предпринимаются попытки применения лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп: антагонисты основного возбуждающего нейромедиатора глутамата конкурентного и неконкурентного типа действия, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых и натриевых каналов, антиоксидантные препараты, предшественники фосфолипидов, блокаторы NO-опосредованного сигнального пути и многие другие [7, 26, 27].

Основной целью фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности является обеспечение выживаемости нейронов в гипоксических условиях. Для фармакологической защиты клеток головного мозга от ишемического повреждения предлагаются следующие подходы:

- блокада патофизиологических реакций ишемического каскада;
- снижение активности метаболизма в зоне ишемии;
- активация физиологических механизмов нейропротекции.

Блокада индуцированных ишемией патофизиологических реакций, на наш взгляд, должна быть приоритетной, так как направлена на конкретные патогенетические

мишени, позволяет уменьшить гибель нейронов в очаге ишемии и снизить апоптоз клеток в зоне пенумбры. Такая стратегия фармакологической нейропротекции предполагает снижение выброса глутамата и его возбуждающего воздействия на ионотропные глутаматные рецепторы, удаление и блокаду образования свободных радикалов кислорода, уменьшение вторичной воспалительной реакции и других нарушений [28–31]. Одним из фундаментальных факторов, требующих обязательного устранения при ишемическом поражении мозга, является гипоксия [32–35].

Эффективность стратегии фармакологической защиты клеток головного мозга путем снижения активности метаболизма в зоне ишемии весьма дискуссионна [8, 36]. Известно, что снижение метаболической активности клеток повышает их толерантность к ишемии/гипоксии. При применении средств для наркоза, барбитуратов, бензодиазепинов активность метаболических процессов в нейронах снижается, и это, вероятно, играет определенную роль в нейропротективном эффекте этих групп лекарственных средств [9, 28].

ПЕРИОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

При многообразии факторов, определяющих эффективность фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности и требующих внимания при выборе средств фармакотерапии, следует учитывать, прежде всего, временной фактор. Другими словами, от времени, прошедшего с момента патологического воздействия этиологического фактора (ишемия, гипоксия, травма), зависит выбор подхода к проведению нейропротекции и средств

Таблица 1. Периоды фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга и процессы, требующие коррекции в эти периоды
Table 1. Pharmacological neuroprotection periods in cerebral ischemia and processes requiring correction during these periods

Периоды нейропротекции	Первичная нейропротекция	Вторичная нейропротекция
Процессы, регулируемые при первичной и вторичной фармакологической нейропротекции	Снижение глутаматной эксайтотоксичности	–
	Устранение ионного дисбаланса в нейронах	–
	Восстановление баланса нейромедиаторных систем	–
	Восстановление функциональной активности ионных каналов	
	Устранение митохондриальной дисфункции	
	Снижение образования свободных радикалов кислорода, продуктов СРО и ПОЛ	
	Регуляция активности нейрональной и индуцибельной синтазы NO	
	Восстановление церебральной микроциркуляции	
	–	Блокада образования провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов
	–	Восстановление нейрометаболических процессов
	–	Активация нейротрофических процессов
	–	Устранение эндотелиальной дисфункции
	–	Восстановление иммунного баланса

Примечание: СРО — свободно-радикальное окисление; ПОЛ — перекисное окисление липидов; NO — оксид азота.
Note: SRO — free-radical oxidation; POL — lipid peroxidation; NO — nitric oxide.

ее фармакологического обеспечения. С этой точки зрения фармакологическую нейропротекцию можно представить двумя периодами (этапами, видами) — первичная и вторичная нейропротекция (табл. 1). Для каждого периода имеется свой выбор патогенетических и физиологических мишеней, позволяющих воздействовать на конкретные патологические реакции или физиологические процессы с помощью нейропротекторных средств. Ряд патофизиологических процессов ишемического каскада требует фармакологической коррекции в оба периода нейропротекции.

Цель первичной нейропротекции — блокада быстрых механизмов поражения нейронов, индуцированных этиологическим фактором, и нормализация баланса нейромедиаторных систем. Первичная нейропротекция предполагает прежде всего прерывание глутамат-кальциевого каскада, а также других патологических механизмов, индуцированных ишемией и охватывающих сложные биохимические процессы клетки, увеличивающих тяжесть первичного повреждения, вызывающих дисфункцию и гибель нейронов. Первичную нейропротекцию начинают с первых минут ишемии и наиболее активно проводят в первые 12 ч. В результате своевременного и комплексного блокирования патофизиологических реакций ишемического каскада уменьшаются нейрональные потери. При остром ишемическом поражении мозга подобный вид нейропротекции предотвращает гибель нейронов в зоне пенумбры (вокруг ишемического ядра), где существует угроза гибели клеток, но их еще можно спасти [19, 37]. Этот период фармакологической нейропротекции призван нивелировать эффекты различных звеньев ишемического каскада, что считается одним из важнейших направлений в лечении ишемического инсульта. Для реализации цели первичной нейропротекции были предложены антагонисты NMDA-рецепторов. В условиях экспериментальных исследований

они оказывали выраженный нейропротективный эффект, повышали выживаемость нейронов в зоне ишемической полутени. Положительный эффект был отмечен при применении неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (препараты магния). Вместе с тем в клинических условиях при лечении ишемического инсульта подавляющее большинство применяемых нейропротекторных препаратов подобного механизма действия не продемонстрировало убедительной эффективности в этот период нейропротекции [21, 37, 38].

Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов поражения клеток мозга, которые формируются в динамике ишемического поражения. Реализуется она путем угнетения избыточного синтеза NO, блокады развития оксидативного стресса и локального воспаления, устранения нарушений микроциркуляции и функции гематоэнцефалического барьера, восстановления трофической функции и иммунного баланса. Вторичную нейропротекцию рекомендуется начинать через 6–12 ч после ОНМК и продолжать не менее 7 дней. В качестве фармакологических средств для вторичной нейропротекции используются антиоксиданты и антигипоксанты, антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, нейротрофины и регуляторные нейропептиды [3, 39, 40].

ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Если временной фактор позволяет делить фармакологическую нейропротекцию на первичную и вторичную, то с точки зрения механизма ее реализации ее можно достичь 2 путями (табл. 2). Первый — блокада

Таблица 2. Пути фармакологической нейропротекции и механизмы их реализации

Table 2. Pharmacological neuroprotection and mechanisms of its implementation

Основные пути фармакологической нейропротекции	Блокада патофизиологических реакций, индуцированных ишемией	Стимуляция механизмов физиологической нейропротекции
Механизмы реализации	Снижение выброса глутамата	Восстановление метаболических процессов в нейронах
	Блокада внесинаптических ионотропных рецепторов глутамата	Активация нейротрофических процессов
	Регуляция активности ионных каналов	Восстановление баланса нейромедиаторных систем
	Снижение образования свободных радикалов кислорода, продуктов СРО и ПОЛ	Восстановление баланса прооксидантных/антиоксидантных систем
	Блокада индуцибельной синтазы NO, провоспалительных цитокинов, эндоперексидей, кининов	Фармакологическое прекондиционирование
	Устранение нарушений церебральной микроциркуляции и функции ГЭБ	Устранение эндотелиальной дисфункции

Примечание: СРО — свободно-радикальное окисления; ПОЛ — перекисное окисление липидов; NO — оксид азота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

Note: SRO — free-radical oxidation; LPO — lipid peroxidation; NO — nitric oxide; BBB, blood-brain barrier.

патофизиологических реакций, индуцированных ишемией и развивающихся в динамике ишемии (ишемических каскадов). Этот путь приемлем для первичной и вторичной нейропротекции. Второй путь — активация механизмов естественной нейропротекции (физиологической) и усиление репаративных процессов. Он больше подходит для вторичной нейропротекции и предполагает использование препаратов нейротрофических факторов, регуляторных пептидов и других средств, способных активировать нейротрофические и нормализовать нейромедиаторные процессы в мозге. Своевременная стимуляция физиологических механизмов нейропластичности и нейротрофики ведет к структурной и функциональной нейрорепарации, что является залогом быстрой и успешной клинической реабилитации после перенесенных ишемических (гипоксических, травматических) поражений головного мозга [41–44].

Таким образом, фармакологическую нейропротекцию (первичную и вторичную) можно реализовать 2 путями: блокируя патофизиологические каскады, развивающиеся в условиях ишемии, и стимулируя физиологические механизмы нейропротекции. Патофизиология ишемии мозга позволяет выделить довольно много ключевых точек (мишеней) для реализации этих путей фармакологической нейропротекции. Например, для блокады ишемических каскадов могут быть предложены нейропротекторы со следующими механизмами действия:

- антагонисты рецепторов NMDA;
- модуляторы кальциевых каналов;
- модуляторы натриевых каналов;
- агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты;
- антиоксиданты и антигипоксанты;
- корректоры митохондриальной дисфункции;
- антагонисты молекул адгезии;
- ингибиторы синтеза NO, провоспалительных цитокинов, эндоперекисей, кининов и другие.

Для стимуляции физиологических механизмов нейропротекции могут быть рекомендованы:

- нейротрофические факторы и вещества подобного действия;
- ноотропные средства;
- средства, потенцирующие эффект прекондиционирования.

Нейродеструктивные процессы в мозге, вызванные ишемией, тесно связаны с иммунной системой организма [45]. Потому в период вторичной нейропротекции для повышения эффективности фармакотерапии и восстановления функциональной активности ЦНС необходимо системное воздействие с учетом иммунного статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При цереброваскулярной недостаточности формируется несколько каскадов патофизиологических реакций, способных вызывать функциональные и структурные

изменения в нейронах и приводить к гибели клеток. Для них характерна разная последовательность развития и выраженность в динамике ишемического процесса, что имеет важное значение для выбора режима фармакотерапии. Эффективная фармакологическая нейропротекция предполагает выбор рациональной комбинации лекарственных средств и определенной последовательности применения препаратов, действующих на различные звенья сложной цепи патофизиологических событий по мере эволюции повреждения мозга (первичная и вторичная нейропротекция). При ОНМК наиболее важным из них считается борьба с проявлениями гипоксии, глутаматной эксайтотоксичности и окислительного стресса.

С учетом молекулярно-клеточных взаимодействий в патогенезе ишемического поражения и эндогенных механизмов нейропротекции успешная фармакологическая защита нейронов и других клеток мозга должна включать два пути: блокаду инициированных повреждающим фактором патофизиологических каскадов (эксайтотоксичность, ионный дисбаланс, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.) и активацию эндогенных механизмов адаптации (синтез нейротрофических факторов, экспрессия белков, поддерживающих выживание нейронов и др.). Нейротрофические факторы и их аналоги оказывают воздействие как на патологический каскад повреждения, так и на процессы восстановления в последующем.

Для достижения требуемых терапевтических целей при проведении фармакологической нейропротекции в условиях цереброваскулярной недостаточности необходим адекватный выбор патогенетических и физиологических мишеней для фармакологического воздействия, оптимально подобранные комбинации лекарственных средств и последовательность их назначения в периоды первичной и вторичной нейропротекции. Фармакологическая нейропротекция, проводимая с учетом этих факторов, является залогом ее эффективности как при ОНМК, так и при хронической цереброваскулярной недостаточности и позволяет реализовать стратегию защиты ЦНС при ишемических поражениях головного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.Е. Новиков — разработка общей концепции; В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors. Hereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each

author: V.E. Novikov — general concept discussion; V.E. Novikov, E.V. Pozhilova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 10. С. 117–122. EDN: SIQGGT doi: 10.17116/jnevro2021121101117
2. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. Москва: ИД «Третьяковъ». 2022. 370 с.
3. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н., Воробьева В.В. Митохондриальные дисфункции и антигипоксиканты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 31–42. EDN: SHCYZM doi: 10.17816/RCF17431-42
4. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического preconditionирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16, № 2. С. 15–21. EDN: YPCMXH
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Пономарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 6. С. 3–8. EDN: WCOGFF doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-6-3-8
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13, № 4. С. 24–33. EDN: TNHKBV
7. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. 2014. № 5. С. 132–138. EDN: TKZNBL
8. Йенари М., Китагава К., Лиден П., Перез-Пинзон М. Подавление метаболизма — ключ к успешной нейропротекции // Stroke (инсульт). 2008. № 6. Режим доступа: <http://stroke-journal.ru>
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 1. С. 16–24. EDN: VPLXBD doi: 10.15690/vramn626
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое preconditionирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19, № 2. С. 36–49. EDN: OMTYRF doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6
11. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Фарматека. 2010. № 13. С. 119–123. EDN: MWCMLP
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксиканты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2011. Т. 10, № 4. С. 43–57. EDN: PBSYIX
13. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. Т. 22, № 2. С. 133–143. EDN: SIVUYD
14. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: Н-Л, 2010. 912 с.
15. Namura S., Ooboshi H., Liu J., et al. Neuroprotection after cerebral ischemia // Ann NY Acad Sci. 2013. Vol. 1278, N. 1. P. 25–32. doi: 10.1111/nyas.12087
16. Локтин Е.М., Кохно В.Н., Шмаков А.Н., и др. Нейропротективная терапия инфаркта мозга в остром периоде. Эффективность применения препарата Целлекс // Нервные болезни. 2023. № 1. С. 60–65. EDN: VHAFBV doi: 10.24412/2226-0757-2023-12846
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Содержание эритропозтина и фактора роста эндотелия сосудов в условиях нормоксии и при ишемии головного мозга под действием фармакологического и гипоксического preconditionирования // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66, № 4. С. 339–344. EDN: XDTCGU doi: 10.18097/PBMC20206604339
18. Marmolejo-Martínez-Artesero S., Casas C., Romeo-Guitart D. Endogenous mechanisms of neuroprotection: To boost or not to boost // Cells. 2021. Vol. 10, N. 2. ID 370. doi: 10.3390/cells10020370
19. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18, № 8. С. 441–445. EDN: PIQBVD
20. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 4. С. 86–91. EDN: YQQMKV doi: 10.17116/jnevro20171174186-91
21. Ford G.A. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies // Br J Clin Pharmacol. 2008. Vol. 153, N. S1. P. 112–119. doi: 10.1038/sj.bjp.0707654
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13, № 2. С. 48–54. EDN: SXSRQH
23. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 2. С. 38–46. EDN: WFETDV doi: 10.17816/RCF14238-46
24. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник

Смоленской государственной медицинской академии. 2015. Т. 14. № 4. С. 35–41. EDN: VNVYFZ

25. Grupke S., Hall J., Dobbs M., et al. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview // *Clin Neurol Neurosurg*. 2015. Vol. 129. P. 1–9. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013

26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016. Т. 15, № 1. С. 14–22. EDN: VVVMDB

27. Ginsberg M.D. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation // *Progr Neurobiol*. 2016. Vol. 145–146. P. 46–77. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.002

28. Клыпа Т.В., Еременко А.А., Шепелюк А.Н., Антонов И.О. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. Т. 60, № 4. С. 43–49. EDN: UBYXNN

29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. Т. 12, № 2. С. 28–35. EDN: SNYXNN

30. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Пожилова Е.В. Акваторины в физиологии и патологии ЦНС и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022. Т. 21, № 3. С. 49–61. EDN: CBDCNC doi: 10.37903/vsgma.2022.3.6

31. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015. Т. 14, № 2. С. 13–22. EDN: UNOVR

32. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного preconditionирования при ишемии головного мозга // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. Т. 162, № 8. С. 173–177. EDN: WHNGMP

33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 1. С. 37–44. EDN: PHNAKT doi: 10.7816/RCF17137-44

34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // *Эксперименталь-*

ная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 4. С. 9–11. EDN: SVZUBT

35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.

36. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007. Т. 7, № 2. С. 1500–1509. EDN: HZUPNJ

37. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды // *Русский медицинский журнал*. 2010. Т. 18, № 26. С. 1521–1526. EDN: PYFFFF

38. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview // *Stroke*. 2009. Vol. 40, N. 3S1. P. 111–114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877

39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКГГ₄₋₁₀ // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 76–86. EDN: IUZEXY doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10

40. Понамарёва Н.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Перспективы фармакологической регуляции функции аквапоринов при заболеваниях центральной нервной системы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023. Т. 21, № 1. С. 35–48. EDN: UNKYAO doi: 10.17816/RCF21135-48

41. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1997. Т. 60, № 1. С. 59–61. EDN: MOXYUL

42. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998. Т. 61, № 2. С. 65–68. EDN: MPBBTV

43. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксанта в лечении митохондриальных дисфункций // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 19, № 1. С. 41–55. EDN: TMVTOL

44. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // *Фармакология и токсикология*. 1991. Т. 54, № 6. С. 44–46.

45. Bodhankar S., Chen Y., Vandenbark A.A., et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke // *Metab Brain Dis*. 2013. Vol. 28, N. 3. P. 375–386. doi: 10.1007/s11011-013-9413-3

REFERENCES

1. Belskaya GN. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):117–122. (In Russ.) EDN: SIQGGT doi: 10.17116/jnevro202112110117

2. Mirzoyan RS, Ganshina TS. *Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraine*. Moscow: Tretiakov; 2022. 370 p. (In Russ.)

3. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN, Vorobieva VV. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on clinical*

pharmacology and drug therapy. 2019;17(4):31–42. (In Russ.) EDN: SHCYZM doi: 10.17816/RCF17431-42

4. Levchenkova OS, Kulagin KN, Novikov VE. Cerebroprotective action of pharmacological and hypoxic preconditioning in brain ischemia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(2):15–21. (In Russ.) EDN: YPCMX

5. Levchenkova OS, Novikov VE, Kulagin KN, Ponomareva NS. Influence of combined pharmacological and hypoxic preconditioning

- on animal survival and functional activity of CNS during model cerebral ischemia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2016;79(6):3–8. (In Russ.) EDN: WCOGFF doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-6-3-8
6. Levchenkova OS, Novikov VE, Pogilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2014;13(4):24–33. EDN: TNHKB
7. Novikov VE, Levchenkova OS. Perspectives of use of inducers of the hypoxia adaptation factor in therapy of ischemic diseases. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014;(5):132–138. EDN: TKZNBL
8. Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M. Metabolic suppression is the key to successful neuroprotection. *Stroke*. 2008;(6). Available from: <http://stroke-journal.ru> (In Russ.)
9. Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):16–24. (In Russ.) EDN: VPLXBD doi: 10.15690/vramn626
10. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):36–49. (In Russ.) EDN: OMTYRF doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6
11. Duma SN. Evaluation of clinical effectiveness of gaba-ergic neuroprotectors in the treatment of cognitive disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy I-II stage. *Farmateka*. 2010;(13):119–123. (In Russ.) EDN: MWCMLP
12. Levchenkova OS, Novikov VE. Antihypoxants: possible mechanisms of action and their clinical uses. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2011;10(4):43–57. (In Russ.) EDN: PBSYIX
13. Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation. *I.P. Pavlov Russian medical biological herald*. 2014;22(2):133–143. (In Russ.) EDN: SIVUYD
14. Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. *Pharmacological correctors of hypoxia*. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: N-L, 2010. 912 p. (In Russ.)
15. Namura S, Ooboshi H, Liu J, et al. Neuroprotection after cerebral ischemia. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1278(1):25–32. doi: 10.1111/nyas.12087
16. Loktin EM, Kokhno VN, Shmakov AN, et al. Neuroprotective treatment of acute stroke. The efficacy of Cellex application. *Nervous diseases*. 2023;(1):60–65. (In Russ.) EDN: VHAFBV doi: 10.24412/2226-0757-2023-12846
17. Novikov VE, Levchenkova OS. Erythropoietin and vascular endothelial growth factor level in normoxia and in cerebral ischemia under pharmacological and hypoxic preconditioning. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2020;66(4):339–344. (In Russ.) EDN: XDXXGU doi: 10.18097/PBMC20206604339
18. Marmolejo-Martínez-Artesero S, Casas C, Romeo-Guitart D. Endogenous mechanisms of neuroprotection: To boost or not to boost. *Cells*. 2021;10(2):370. doi: 10.3390/cells10020370
19. Sergeyev DV, Piradov MA. Neuroprotection – a strategic direction in the treatment of ischemic stroke. *RMJ*. 2010;18(8):441–445. (In Russ.) EDN: PIQBVD (In Russ.)
20. Sergeev DV, Domashenko MA, Piradov MA. Pharmacological neuroprotection in stroke in clinical practice: new perspectives. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):86–91. (In Russ.) EDN: YQQMKB doi: 10.17116/jnevro20171174186-91
21. Ford GA. Clinical pharmacological issues in the development of acute stroke therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;153(S1):112–119. doi: 10.1038/sj.bjp.0707654
22. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its modulators in cell adaptation to hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2014;13(2):48–54. (In Russ.) EDN: SXSQRH
23. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(2):38–46. (In Russ.) EDN: WFETDV doi: 10.17816/RCF14238-46
24. Pogilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2015;14(4):35–41. (In Russ.) EDN: VNVYFZ
25. Grupke S, Hall J, Dobbs M, et al. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;129:1–9. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013
26. Novikov VE, Levchenkova OS, Pogilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase in mechanisms of cell adaptation and its pharmacological regulation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(1):14–22. (In Russ.) EDN: VVVMDB
27. Ginsberg MD. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation. *Progr Neurobiol*. 2016;145-146:46–77. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.002
28. Klipa TYaV, Eremenko AA, Shepelyuk AN, Antonov IO. Pharmacological neuroprotection in cardiosurgery (part I): drugs for general anesthesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(4):43–49. (In Russ.) EDN: UBYSXN
29. Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2014;12(2):28–35. (In Russ.) EDN: SNYXNN
30. Novikov VE, Ponamareva NS, Pogilova EV. Aquaporins in the physiology and pathology of the central nervous system and prospects for their use as pharmacological targets. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2022;21(3):49–61. (In Russ.) EDN: CBDCNC doi: 10.37903/vsgma.2022.3.6
31. Pogilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2015;14(2):13–22. (In Russ.) EDN: UHOVFR
32. Levchenkova OS, Novikov VE, Parfenov EA, Kulagin KN. Neuroprotective effect of antioxidants and moderate hypoxia as combined preconditioning in cerebral ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(8):173–177. (In Russ.) EDN: WHHGMP
33. Novikov VE, Levchenkova OS, Klimkina EI, Kulagin KN. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2019;17(1):37–44. (In Russ.) EDN: PHNAKT doi: 10.7816/RCF17137-44
34. Novikov VE, Maslova NN. The effect of mexidol on the course of posttraumatic epilepsy treatment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(4):9–11. (In Russ.) EDN: SVZUBT
35. Novikov VE, Ponamareva NS, Shabanov PD. *Aminothiol antihypoxants in traumatic cerebral edema*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb; 2008. 176 p. (In Russ.)
36. Novikov VE. Potentialities of pharmacological neuroprotection in traumatic brain injury. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(2):1500–1509. (In Russ.) EDN: HZUPNJ

37. Sergeyev DV. Neuroprotection in ischemic stroke: are hopes justified. *RMJ*. 2010;18(26):1521–1526. (In Russ.) EDN: PYFFFF
38. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke*. 2009;40;(3S1):111–114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877
39. Pogilova EV, Novikov VE. Pharmacodynamics and clinical application of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. (In Russ.) EDN: IUZEXY doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10
40. Ponamareva NS, Novikov VE, Pogilova EV. Prospects of pharmacological regulation of aquaporin function in CNS diseases. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2023;21(1):35–48. (In Russ.) EDN: UNKYAO doi: 10.17816/RCF21135-48
41. Novikov VE, Kovaleva LA. The effect of agents with nootropic activity on oxidative phosphorylation in brain mitochondria in acute craniocerebral trauma. *Experimental and clinical pharmacology*. 1997;60(1):59–61. (In Russ.) EDN: MOXYUL
42. Novikov VE, Kovaleva LA. The effect of nootropics on the function of brain mitochondria during the course of craniocerebral trauma in the age aspect. *Experimental and clinical pharmacology*. 1998;61(2):65–68. (In Russ.) EDN: MPBBTV
43. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):41–55. (In Russ.) EDN: TMVTOL
44. Novikov VE, Sharov AN. Effect of GABAergic agents on oxidative phosphorylation in brain mitochondria in traumatic brain edema. *Pharmacology and Toxicology*. 1991;54(6):44–46. (In Russ.)
45. Bodhankar S, Chen Y, Vandenbark AA, et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke. *Metab Brain Dis*. 2013;28(3):375–386. doi: 10.1007/s11011-013-9413-3

ОБ АВТОРАХ

***Василий Егорович Новиков**, д-р мед. наук, профессор, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: nau@sgmu.info

Елена Васильевна Пожилова, канд. мед. наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Vasiliy E. Novikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, Smolensk State Medical University; address: 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia; ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: nau@sgmu.info

Elena V. Pozhilova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.035.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

Обзорная статья

Эритропоэтин как антигипоксический цитокин

А.В. Любимов, Д.Д. Быкова, А.С. Тарахтеев, Е.В. Ивченко, С.В. Ефимов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена потенциальной возможности широкого использования эритропоэтина — основного антигипоксического цитокина, продуцируемого клетками почечной паренхимы, а также возможным осложнениям, связанным с его применением. Эритропоэтин представляет собой гликопротеиновый гетеродимер, одной из главных функций которого является регуляция образования и дифференцировки клеток эритроидного ростка и формирование первичной физиологической реакции на гипоксию. В статье суммированы основные эффекты данного цитокина, освещены основные точки приложения гормона, механизмы регуляции содержания и его применение в медицине в качестве естественного фармакологического агента в методе фармакологического прекондиционирования. Также авторы обращают внимание на возрастающую роль гипоксии — одного из наиболее опасных типовых патологических процессов, в формировании жизнеугрожающих состояний организма, который, однако, нашел свое применение в медицине, в частности в качестве физиологического агента при борьбе с сосудистыми заболеваниями, приобретающими колоссальное значение в наше время.

Ключевые слова: гипоксия; эритропоэтин; фармакологическое прекондиционирование; эритроциты; гипоксия-индуцируемый фактор 1.

Как цитировать

Любимов А.В., Быкова Д.Д., Тарахтеев А.С., Ивченко Е.В., Ефимов С.В. Эритропоэтин как антигипоксический цитокин // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

Review Article

Erythropoietin as antihypoxic cytokine

Andrei V. Lyubimov, Diana D. Bykova, Anton S. Tarakhteev, Evgeniy V. Ivchenko, Semen V. Efimov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This study analyzed the potential for the widespread use of erythropoietin, the main antihypoxic cytokine produced by renal parenchyma cells, and possible complications associated with its use. Erythropoietin is a glycoprotein heterodimer whose main function is the regulation of the formation and differentiation of erythroid germ cells and formation of the primary physiological response to hypoxia. The main effects of this cytokine are summarized, and the main points of application of the hormone, mechanisms of content regulation, and its use in medicine as a natural pharmacological agent in pharmacological preconditioning are highlighted. Attention is also drawn to the increasing role of hypoxia — one of the most dangerous typical pathological processes in the formation of life-threatening conditions, which has found its use in medicine, particularly as a physiological agent in combating vascular diseases, which are gaining enormous importance in our time.

Keywords: hypoxia; erythropoietin; pharmacological preconditioning; erythrocyte; hypoxia-inducible factor 1.

For citation

Lyubimov AV, Bykova DD, Tarakhteev AS, Ivchenko EV, Efimov SV. Erythropoietin as antihypoxic cytokine. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):33–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn624233>

Received: 06.12.2023

Accepted: 16.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит кислорода является фундаментом для развития многих патологий при разнообразных заболеваниях и критических состояниях. Как правило, кислородная недостаточность служит основным патогенетическим звеном ишемического повреждения сердца [1–3], головного мозга, коллаптоидных и шоковых состояний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2000 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 млн и в 2019 г. достигло почти 9 млн. На долю болезней сердца сегодня приходится 16 % всех случаев смерти в мире (данные ВОЗ) [4, 5]. Также дефицит кислорода является ключевым компонентом развития полиорганной недостаточности, многих инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Гипоксия (греч. *hupo* — под, ниже, *лат.* *oxy* от *Oxygenium* — кислород) представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся недостаточным

снабжением тканей организма кислородом или сниженной его утилизацией в окислительно-восстановительных реакциях организма. Однако гипоксия может рассматриваться не только как патологическое явление: в физиологических процессах, в частности при интенсивной работе скелетной мускулатуры, в головном мозге при чрезмерной умственной нагрузке развивается быстрая гипоксия [6].

Общепринятая классификация гипоксии (рис. 1–3) основывается на различии в происхождении, патогенезе, степени тяжести и распространенности, а также скорости ее развития [7].

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ: ПРОГИПОКСАНТЫ ИЛИ АНТИГИПОКСАНТЫ?

Несмотря на свою «патологичность», такое явление, как гипоксия, нашло свое применение в медицине, в частности в качестве физического фактора

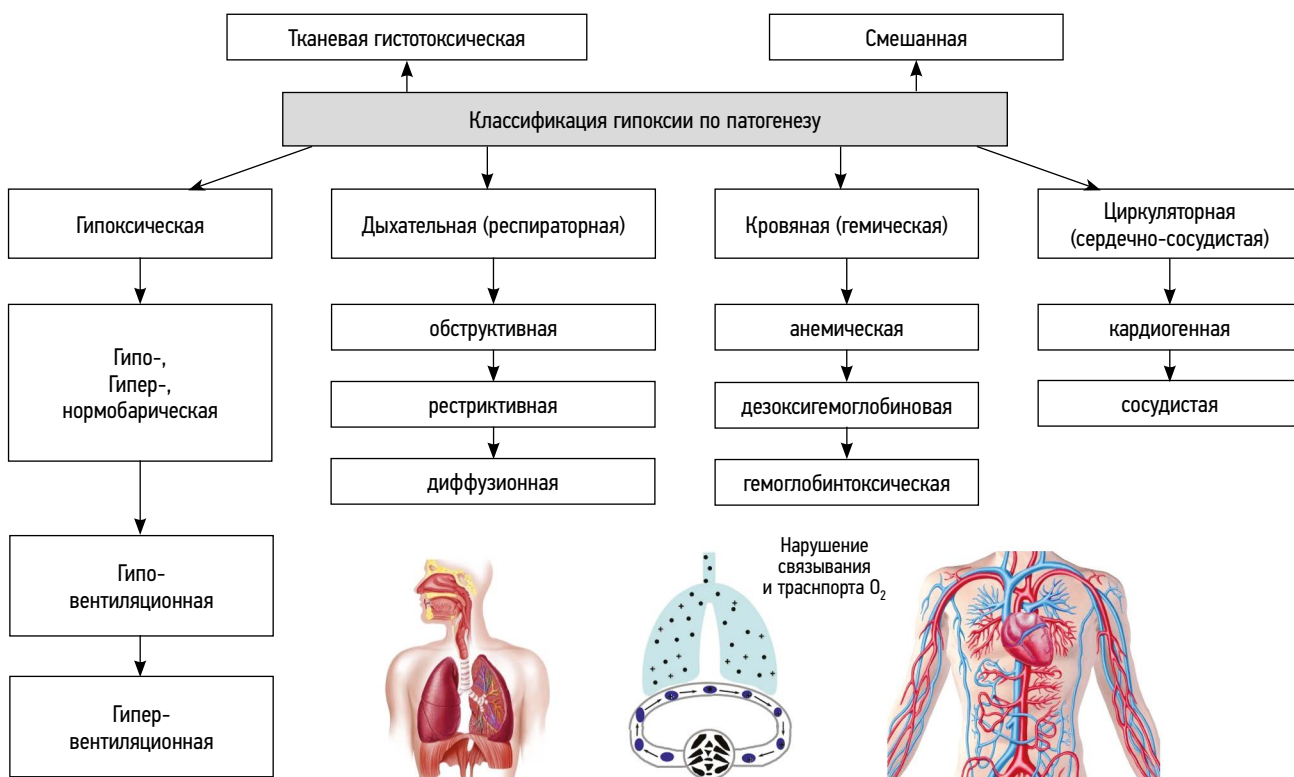


Рис. 1. Классификация гипоксии по патогенезу

Fig. 1. Classification of hypoxia according to the pathogenesis

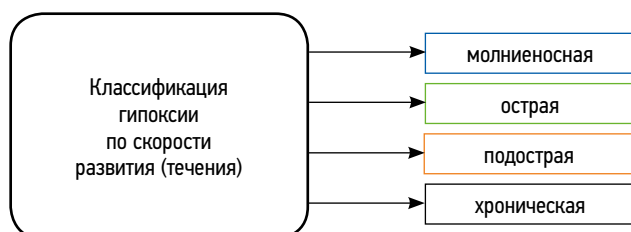


Рис. 2. Классификация гипоксии по скорости развития (течения)

Fig. 2. Classification of hypoxia according to the speed of development

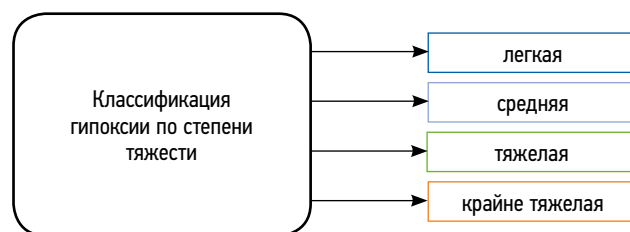


Рис. 3. Классификация гипоксии по степени тяжести

Fig. 3. Classification of hypoxia according to the degree of severity

в прекодиционировании. В целом прекодиционирование представляет собой предварительное воздействие на организм факторами умеренной интенсивности, приводящее к повышению его адаптационных возможностей. Безусловным условием прекодиционирования является именно его неповреждающее действие, определяемое либо подпороговой дозировкой патогенного фактора, либо его экспозицией. Ключевым механизмом данной методики является активация эндогенных защитных процессов, направленных на минимизацию повреждений, в случае возникновения последующих негативных воздействий большей интенсивности. Отмечают два основных направления прекодиционирования: немедикаментозное — с применением физических факторов умеренной интенсивности (гипоксия, температурный стресс) и медикаментозное, или фармакологическое, — с применением фармакологических агентов — ингаляционных анестетиков, антибиотиков, опиоидов, а также агентов эндогенного и бактериального происхождения: липополисахариды, дефероксамин, тромбин, стероидные гормоны, эритропоэтин и др. [8].

Эритропоэтин (ЕРО) представляет собой гликопротеин, молекулярная масса которого достигает 30 400 дальтон, причем 40 % приходится на углеводы, также содержит до 14 % сиаловых кислот. В 1990 г. в исследованиях Вего N по воздействию хлорида кобальта на почечную паренхиму было выявлено 2 типа факторов, связывающихся с 5'-фланкирующей областью кодирующего эритропоэтин гена. Также исследованы 4 вида РНК, взаимодействующих с геном ЕРО. Идентифицировано 3 элемента регуляции гена: позитивный элемент, необходимый для индукции его экспрессии в печени, негативный элемент, а также регуляторный элемент, требующийся для индуцибельной экспрессии гена ЕРО в почках [9]. У здорового человека концентрация ЕРО в сыворотке крови составляет 5–25 мМЕ/мл. Основными продуцентами ЕРО в эмбриональном периоде являются клетки печени, в постнатальном — перитубулярные интерстициальные фибробласты коры и тубулярные клетки почек. ЕРО синтезируется в ответ на снижение кислорода в клетках, это происходит за счет активации чувствительных к кислороду пролилгидроксилаз, которые трансктивируют активный ингибитор транскрипции белковой гипоксии — гипоксия-индуцируемый фактор 1 (HIF-1) [10, 11].

HIF-1 представляет собой гетеродимер, который состоит из двух субъединиц — альфа (HIF-1 α или HIF-2 α) и бета (HIF-1 β). При отсутствии гипоксии (наличии кислорода) альфа-субъединица разрушается. Экспериментальным путем обнаружено, что HIF-1 α экспрессируется в большей степени эпителиальными клетками почек, а HIF-2 α — фибробластами и эндотелиальными клетками [12, 13].

ЕРО лишен нервной и гуморальной регуляции [14]. Основная функция данного цитокина заключается

в регуляции образования эритроцитов в организме посредством регуляции синтеза ДНК и РНК, делении клеток и образовании гемоглобина, также он участвует в формировании первичной физиологической реакции на гипоксию, однако основная задача ЕРО — контроль пролиферации и дифференцировки клеток эритроидного ростка, при этом значительно более выраженное влияние цитокин оказывает на клетки-предшественницы и менее выраженное — на морфологически идентифицируемые (проэритробласты и нормобласты), не оказывая влияния на зрелые клетки ввиду отсутствия на них рецепторов к ЕРО. Другим механизмом регуляции эритроидного роста и дифференцировки эритроидных предшественников является подавление их фагоцитоза макрофагами.

Основной механизм регуляции уровня ЕРО в плазме крови — возрастающий уровень числа эритроцитов. Имеется обратная связь между содержанием гемоглобина и уровнем ЕРО в плазме крови [15]. При гипоксии или после кровопотери уровень ЕРО возрастает в 100–1000 раз.

Поскольку именно почечная ткань отвечает за синтез ЕРО, его можно рассматривать как маркер почечной патологии. Данный феномен был изучен в клиническом исследовании с пациентами, страдающими хронической болезнью почек (ХБП). В исследовании было доказано повышение уровня ЕРО в соответствии со стадией ХБП, что свидетельствует о вовлеченности исследуемого цитокина в выявлении ишемии почечной ткани [16].

ПОТЕНЦИАЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА

Экспериментально было доказано, что ЕРО выступает в роли противовоспалительного модулятора. При исследовании крыс с дилатационной кардиомиопатией было выявлено, что введение им мезенхимальных стволовых клеток с трансфецированным геном ЕРО подавляло воспаление за счет снижения белка P38 и димерного протеина NF-kB [15], а противовоспалительный эффект у животных с поврежденными ожогом нервами обусловлен подавлением активности микроглии, экспрессии синтазы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2) в спинном мозге [17].

Свойства ЕРО как тканезащитного и антиапоптотического гормона нашли применение в защите органов центральной и периферической нервной системы, что в свою очередь было рассмотрено в исследованиях на белых крысах, когда применение ЕРО в суммарной дозе 15 000 ЕД/кг (вес животного варьировал в среднем от 250 до 300 г) в экспериментальной ишемии спинного мозга приводило к восстановлению привычной

поведенческой активности спустя несколько суток, это достигалось увеличением количества нормальных нейронов, кровеносных сосудов и глиальных клеток, снижением представительства нервных клеток с хроматолизом и клеток тканей; сетчатки, миокарда, легких, почек, поджелудочной железы, печени. Кроме того, рецепторы к ЕРО были обнаружены на клетках яичников, матки, гладкомышечных волокнах стенки сосудов, взаимодействие ЕРО с рецепторами в этих органах запускает ряд метаболических реакций, таких как ангиогенез, мобилизация внутриклеточного кальция, митогенез [19]. Некоторые из представленных клеток способны к самостоятельному синтезу ЕРО α [20, 21].

Таким образом, кроме регуляции эритропоэза ЕРО имеет множество плеiotропных эффектов. Однако наиболее перспективной в отношении применения в медицине является его антигипоксическая функция, в частности, экспериментально доказано, что предварительное введение ЕРО в дозе 5000 ЕД за 30 мин до моделирования фокальной ишемии значительно уменьшало размеры очага инфаркта у экспериментальных крыс [22]. Кроме того, введение данного цитокина при трансплантации мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток крови значительно снижало сердечную недостаточность при инфаркте миокарда [23], что достигалось помимо активации эритропоэза повышением скорости пролиферации и дифференцировки эндотелиальных колоний стимулирующих клеток, это также стимулировало увеличение плотности капилляров при экспериментальной ишемии конечностей [24]. Рассмотренный пример демонстрирует способность ЕРО предотвращать циркуляторную гипоксию. Рекомбинантный ЕРО оказывает цитопротективное действие посредством воздействия на АТФ-зависимые калиевые каналы, данный эффект рассматривается в эксперименте с белыми крысами, подвергшимися оперативным вмешательствам, а позднее моделированию на конечности изолированного кожного лоскута на питающей ножке. Таким образом, предполагается возможность использования фармакологического preconditionирования с введением ЕРО для предотвращения проявлений циркуляторной гипоксии как следствие оперативных вмешательств в хирургической практике [25]. Эти опыты демонстрируют огромный потенциал применения исследуемого гормона для предупреждения угрожающих жизни гипоксических состояний в нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной системах. Кроме того, ЕРО является разрешенным препаратом и его использование не связано с техническими и этическими проблемами. Применение ЕРО в качестве

препарата, повышающего адаптационные возможности организма в естественных или искусственных гипоксических условиях, при повышенных физических нагрузках, в послеоперационном периоде с целью предупреждения ишемических процессов в тканях носит дискуссионный характер и требует адресных трансляционных исследований. Однако использование ЕРО сопряжено с рядом нежелательных для организма реакций, в частности, повышение уровня исследуемого гормона в крови увеличивает ее вязкость в связи с возрастанием количества преобладающих форменных элементов — эритроцитов, что является предпосылкой к образованию тромбов и развитию тромбоэмболий. Также необходимо помнить о косвенном негативном вазопрессорном эффекте. Стратегия применения данного гормона должна базироваться на балансе его положительных и отрицательных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.В. Любимов — разработка общей концепции; А.В. Любимов, Д.Д. Быкова, А.С. Тарактеев, Е.В. Ивченко, С.В. Ефимов — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.V. Lyubimov — general concept discussion; A.V. Lyubimov, D.D. Bykova, A.S. Tarakhteev, E.V. Ivchenko, S.V. Efimov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6, № 8. С. 598–601. EDN: WJJMFH
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина, 2001. 328 с.
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Питер, 2000. 218 с.
4. Кулагин В.К., Болдина И.Г. Основные принципы борьбы с гипоксией при шоке // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1981. Т. 25, № 4. С. 10–15.
5. Мазуркевич Г.С., Джурко Б.И., Ельский В.Н. Шок: Теория, клиника, организация противошоковой помощи / под ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. Санкт-Петербург: Политехника, 2004. 539 с.
6. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Москва: GEOTAR, 2003.
7. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // *Современные наукоемкие технологии*. 2006. № 5. С. 23–25. EDN: JRGOLR
8. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Фармакологическое прекондиционирование // *Интегративная физиология*. 2020. Т. 1, № 1. С. 32–39. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39
9. humbio.ru/humbio/physiology [Электронный ресурс]. База знаний по биологии человека: физиология [дата обращения: 08.10.2023]. Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/physiology>
10. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010. Vol. 299, N. 1. P. F1–13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010
11. Zhu H., Jackson T., Bunn H.F. Detecting and responding to hypoxia // *Nephrol Dial Transplant*. 2002. Vol. 17, N. 1. P. 3–7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_1.3
12. Maxwell P. Hif-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14, N. 11. P. 2717–2722. doi: 10.1097/01.asn.0000092792.97122.e0
13. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia // *Semin Oncol*. 2001. Vol. 28, N. S8. P. 7–14. doi: 10.1016/s0093-7754(01)90206-4
14. Скобин В.Б. Ингибирующее действие факторов некроза опухоли на синтез эритропоэтина // VII Российский национальный конгресс: «Человек и лекарство». Москва: 2000. 430 с.
15. Lappin T.R., Maxwell A.P., Johnston P.J. Epo's alter ego: erythropoietin has multiple actions // *Stem cells*. 2002. Vol. 20, N. 6. P. 482–492. doi: 10.1634/stemcells.20-6-485
16. Lin H., Ling Y., Pan J., Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat // *Biochem Biophys Res Commun*. 2019. Vol. 517, N. 4. P. 575–580. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.07.053
17. Wu S.-H., Lu I.-C., Lee S.-S., et al. Erythropoietin attenuates motor neuron programmed cell death in a burn animal model // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N. 1. ID e0190039. doi: 10.1371/journal.pone.0190039
18. Бородулин В.Б., Бычков Е.Н., Протопопов А.А., и др. Эритропоэтин – маркер хронической болезни почек на доклинической стадии // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 11–1. С. 22–26. EDN: RQRURR
19. Осиков М.В., Володченко А.М., Гиниатуллин Р.У. Нейропротекторный эффект эритропоэтина при экспериментальной ишемии спинного мозга // *Человек. Спорт. Медицина*. 2017. Т. 17, № 2. С. 40–51. EDN: YRPRND doi: 10.14529/hsm170204
20. Осиков М.В., Ахматов К.В., Кривожикина В.Ю., Ахматов В.Ю. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2009. № 20. С. 79–82. EDN: KUDFSD
21. Осиков М.В., Ахматов К.В., Федосов А.А. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 7–1. С. 140–145. EDN: PBAGBB
22. Maeda Y., Sakaguchi M., Naiki Y., et al. Possible involvement of soluble erythropoietin receptor in resistance to erythropoietin in patients with renal anemia // *Am J Nephrol*. 2001. Vol. 21, N. 5. P. 426. doi: 10.1159/000046289
23. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симоненкова А.В. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010. Т. 4, № 3. С. 29–35. EDN: LNETGG
24. Santoso T., Irawan C., Alwi I., et al. Safety and feasibility of combined granulocyte colony stimulating factor and erythropoietin based-stem cell therapy using intracoronary infusion of peripheral blood stem cells in patients with recent anterior myocardial infarction: one-year follow-up of a phase 1 study // *Acta Medica Indonesiana*. 2011. Vol. 43, N. 2. P. 112–121.
25. Bennis Y., Sarlon-Bartoli G., Guillet B., et al. Priming of late endothelial progenitor cells with erythropoietin before transplantation requires the CD131 receptor subunit and enhances their angiogenic potential // *J Thromb Haemost*. 2012. Vol. 10, N. 9. P. 1914–1928. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04835.x

REFERENCES

1. Boyko AN, Sidorenko TV, Kabanov AA. Khronicheskaya ishemiya mozga (distsirkulyatornaya entsefalopatiya). *Consilium medicum*. 2004;6(8):598–601. EDN: WJJMFH
2. Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. Moscow: Meditsina Publ.; 2001. 328 p. (In Russ.)
3. Pal'chik AB, Shabalov NP. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn: A guide for physicians*. Saint Petersburg: Piter Publ.; 2000. 218 p. (In Russ.)
4. Kulagin VK, Boldina IG. Basic principles of hypoxia control in shock. *Pathological physiology and experimental therapy*. 1981;25(4):10–15. (In Russ.)
5. Mazurkevich GS, Dzhurko BI, El'skii VN. *Shock: Theory, clinic, organization of shock treatment*. Mazurkevicha GS, Bagненко SF, editors. Saint Petersburg: Politehnika Publ.; 2004. 539 p. (In Russ.)
6. Litvitskii PF. *Pathophysiology*. Moscow: GEOTAR; 2003. (In Russ.)

7. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Modern conceptions of hypoxia pathogenesis. Hypoxia classification and the starters of its development. *Modern high-tech technologies*. 2006;(5):23–25. EDN: JRGOLR
8. Zenko MYu, Rybnikova EA. Pharmacological preconditioning. *Integrative physiology*. 2020;1(1):32–39. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39
9. humbio.ru/humbio/physiology [Internet]. Human biology knowledge base: physiology [cited 2023 Oct 8]. Available at: <http://humbio.ru/humbio/physiology> (In Russ.)
10. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(1):F1–13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010
11. Zhu H, Jackson T, Bunn HF. Detecting and responding to hypoxia. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(1):3–7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_1.3
12. Maxwell P. Hif-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2717–2722. doi: 10.1097/01.asn.0000092792.97122.e0
13. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol*. 2001;28(S8):7–14. doi: 10.1016/s0093-7754(01)90206-4
14. Skobin VB. Inhibitory effect of tumor necrosis factors on erythropoietin synthesis. VII Russian National Congress: «*Human and medicine*». Moscow; 2000. 430 p. (In Russ.)
15. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PJ. Epo's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem cells*. 2002;20(6):482–492. doi: 10.1634/stemcells.20-6-485
16. Lin H, Ling Y, Pan J, Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;517(4):575–580. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.07.053
17. Wu S-H, Lu I-C, Lee S-S, et al. Erythropoietin attenuates motor neuron programmed cell death in a burn animal model. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190039. doi: 10.1371/journal.pone.0190039
18. Borodulin VB, Bychkov EN, Protopopov AA, et al. Erythropoietin is a marker of chronic kidney disease at the pre-clinical stage. *Fundamental Research*. 2013;(11-1):22–26. EDN: RQRURR
19. Osikov MV, Volodchenko AM, Giniatullin RU. Neuroprotective effect of erythropoietin at experimental spinal cord ischemia. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(2):40–51. EDN: YRPRND doi: 10.14529/hsm170204
20. Osikov MV, Krivohizhina LV, Akhmatov KV, Akhmatov VJu. Hematological effects of erythropoietin in dialysed patients with chronic renal failure. *Bulletin of the South Ural State University. Series: education, health care, physical culture*. 2009;(20):79–82. EDN: KUDFSD
21. Osikov MV, Akhmatov KV, Fedosov AA. On the mechanism of erythropoietin effect on affective status in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Fundamental Research*. 2012;(7-1):140–145. EDN: PBAGBB
22. Maeda Y, Sakaguchi M, Naiki Y, et al. Possible involvement of soluble erythropoietin receptor in resistance to erythropoietin in patients with renal anemia. *Am J Nephrol*. 2001;21(5):426. doi: 10.1159/000046289
23. Shmonin AA, Panov IYu, Simonenkova AV. Endogenous neuroprotection in cerebral ischemia: erythropoietin, pre- and postconditioning. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2010;4(3):29–35. EDN: LNETGG (In Russ.)
24. Santoso T, Irawan C, Alwi I, et al. Safety and feasibility of combined granulocyte colony stimulating factor and erythropoietin based-stem cell therapy using intracoronary infusion of peripheral blood stem cells in patients with recent anterior myocardial infarction: one-year follow-up of a phase 1 study. *Acta Medica Indonesiana*. 2011;43(2):112–121.
25. Bennis Y, Sarlon-Bartoli G, Guillet B, et al. Priming of late endothelial progenitor cells with erythropoietin before transplantation requires the CD131 receptor subunit and enhances their angiogenic potential. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1914–1928. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04835.x

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Владимирович Любимов**, канд. мед. наук, преподаватель, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ORCID: 0000-0001-9829-4681; eLibrary SPIN: 5307-4186; e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Диана Дмитриевна Быкова, врач, ORCID: 0009-0009-7450-6411

Евгений Викторович Ивченко, д-р мед. наук, ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527;

Семен Валерьевич Ефимов, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832; e-mail: sve03helper@rambler.ru

Антон Сергеевич Тарактеев, врач, ORCID: 0009-0006-4294-1839; e-mail: Anton.Tarakhteev@mail.ru

AUTHORS' INFO

Andrey V. Lyubimov, Cand. Sci. (Medicine), Lecturer, Kirov Military Medical Academy, address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-9829-4681; eLibrary SPIN: 5307-4186; e-mail: lyubimov_av@mail.ru

Diana D. Bykova, medical doctor, ORCID: 0009-0009-7450-6411

Evgeniy V. Ivchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Semen V. Efimov, Cand. Sci (Medicine), ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832; e-mail: sve03helper@rambler.ru

Anton S. Tarakhteev, medical doctor, ORCID: 0009-0006-4294-1839; e-mail: Anton.Tarakhteev@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.214.2:615.015.16-092.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

Обзорная статья

Аквариумные рыбки и температурная нейрофармакология. Обновление

А.Л. Ураков^{1,2}, Е.Л. Фишер², А.А. Лебедев³, П.Д. Шабанов³¹ Институт термологии, Ижевск, Россия;² Ижевский государственный медицинский университет, Ижевск, Россия;³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В конце XX в. в России были начаты исследования температурной зависимости специфической фармакологической активности антигипоксантов и некоторых нейротропных лекарственных средств при нормо- и гипотермии различных биологических объектов в экспериментальных и клинических условиях. В начале XXI в. была разработана оригинальная биологическая модель острой гипоксии аквариумных рыбок. Это дало возможность изучить устойчивость рыбок к гипоксии, осуществить скрининг биологически активных веществ и оценить активность антигипоксантов при нормо- и гипотермии. Первые результаты использования этой модели позволили заключить, что динамика двигательной активности рыбок в условиях острой гипоксии аналогична динамике двигательной активности плода внутри матки при диагностической внутриутробной гипоксии, создаваемой добровольным апноэ у беременной женщины. Было установлено, что продолжительность периода неподвижного состояния рыбок и плодов при гипоксии прямо пропорциональна величине их устойчивости к гипоксии. Снижение в условиях острой гипоксии температуры воды с плавающими в ней рыбками на 10 °С увеличивает продолжительность периода неподвижного состояния рыбок и периода сохранения их жизнеспособности более чем в 2 раза, а предварительное введение в воду перекиси водорода в терапевтической дозе в сочетании с гипотермией увеличивает соответствующие периоды в 4 раза. Также было обнаружено, что такие нейротропные лекарственные средства, как спирт этиловый, местные и общие анестетики, полностью исключают болевой синдром, развивающийся при локальной гипотермии в норме. Кроме этого, было показано, что опускание на 2 мин в воду с тающим льдом кистей рук людей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения и/или хирургического наркоза, исключает появление в кистях чувства боли и ускоряет развитие в коже кистей последующей гиперемии в 2 раза по сравнению с нормой.

Ключевые слова: биологическая модель; гипоксия; температура; гипотермия; антигипоксанты; ноотропы; адаптация; перекись водорода.

Как цитировать

Ураков А.Л., Фишер Е.Л., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Аквариумные рыбки и температурная нейрофармакология. Обновление // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

Review Article

Aquarium fish and temperature neuropharmacology: Update

Aleksandr L. Urakov^{1,2}, Evgeniy L. Fisher², Andrei A. Lebedev³, Petr D. Shabanov³¹ Institute of Thermology, Izhevsk, Russia;² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

At the end of the 20th century in Russia, research on temperature dependence of specific pharmacological activity of antihypoxants and some neurotropic drugs under normo- and hypothermia of various biological objects in experimental and clinical conditions was started. At the beginning of the 21st century, an original biological model of acute hypoxia in aquarium fish was developed. This model made it possible to start the study of fish resistance to hypoxia, screen biologically active substances, and evaluate the activity of antihypoxants under normo- and hypothermia. The initial results of using this model allowed us to conclude that the dynamics of motor activity of fish under acute hypoxic conditions are similar to that of motor activity of fetuses inside the uterus under diagnostic intrauterine hypoxia created by voluntary apnea in a pregnant woman. The period of immobility of fish and fetuses under hypoxia was directly proportional to the value of their resistance to hypoxia. The reduction in conditions of acute hypoxic water temperature with floating fish in it at 10°C lengthens the duration of the immobile state of fish and preservation of their viability more than two times, and the preliminary introduction of hydrogen peroxide in the water in therapeutic dose along with hypothermia lengthens the corresponding periods by four times. Neurotropic drugs such as ethyl alcohol and local and general anesthetics will completely eliminate the pain syndrome that develops during local hypothermia in healthy patients. In addition, immersing the hands of people under alcohol intoxication and/or surgical anesthesia in water with melting ice for 2 min alleviates pain in the hands and accelerates the development of subsequent hyperemia in the skin of the hands by two times compared with the norm.

Keywords: biological model; hypoxia; temperature; hypothermia; antihypoxants; nootropics; adaptation; hydrogen peroxide.

To cite this article

Urakov AL, Fisher EL, Lebedev AA, Shabanov PD. Aquarium fish and temperature neuropharmacology: Update. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

Received: 24.12.2023

Accepted: 06.02.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепринятые представления о системных и локальных механизмах адаптации человека к экстремальным состояниям и их лекарственной коррекции ограничиваются значениями функциональной активности органов и тканей, проявляющимися в границах диапазона «нормальной» температуры тела здорового взрослого человека [1–3]. При этом нормальной температурой тела здоровых людей в возрасте 40 лет и моложе считается температура около $37 \pm 0,5$ °C, т. е. в диапазоне 36,5–37,5 °C (97,7–99,5 °F) [4, 5].

Опираясь на указанные представления о температуре тела людей экспериментальные исследования в области физиологии и фармакологии проводятся в основном на теплокровных, но не на пойкилотермных животных. Лидерство по количеству животных, используемых в биомедицинских исследованиях, занимают мыши, крысы и кролики [6–11]. Сообщается, что около 95 % таких исследований было проведено на крысах и мышах. Однако не грызуны, а собаки, свиньи и обезьяны обладают свойствами, делающими их незаменимыми для исследования болезней человека и фармакологической активности лекарств [12–14]. Тем не менее число этих животных составило менее 1 % от всех теплокровных животных, использованных в биомедицинских исследованиях [15–17].

Следовательно, научным обоснованием выбора грызунов для медико-биологических исследований с целью моделирования болезней человека и изучения действия лекарств является температурный гомеостаз животных, похожий на температурный гомеостаз здорового взрослого человека. При этом игнорируется кардинальное отличие анатомии, физиологии, массы тела, образа жизни, средней продолжительности жизни, а также болезней этих грызунов от соответствующих характеристик людей. Более того, в конце XX в. отдельные виды грызунов были специально выведены для моделирования некоторых болезней человека. Однако продолжает умалчиваться тот факт, что основные медико-биологические характеристики этих животных отличаются от соответствующих характеристик взрослых людей в 10 и более раз. Например, мыши болеют несколько дней и живут 1–3 года, тогда как продолжительность болезней у людей может составлять несколько недель, месяцев и лет, а средняя продолжительность жизни людей превысила 70 лет; масса взрослых мышей составляет в среднем 20–25 г, тогда как масса среднестатистического пациента — около 70 кг [18–20]. Иными словами, мелкие грызуны заняли лидерство в биомедицинских исследованиях далеко не по сходству основных анатомо-функциональных и адаптационных характеристик их организма с аналогичными характеристиками организма людей в норме и при болезнях.

С другой стороны, значения реальной температуры многих частей тела человека нередко выходят за рамки температурной нормы. Чтобы убедиться в этом, достаточно

вспомнить, с одной стороны, о турецкой бане хамам и аэрозолях для ингаляций, температура вдыхаемых паров (аэрозолей) в которых может достигать 55 °C [21, 22], а с другой стороны, о погружении тела человека в ледяную воду и выходе человека голым на мороз при температуре воздуха ниже 0 °C. При этом температура среды взаимодействия является важнейшим фактором химических и биохимических реакций, лежащих в основе метаболизма тканей и их реакции на действие лекарств [3]. Сообщалось, что в самом общем виде влияние температуры на скорость течения химических реакций, интенсивность обменных процессов, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств описывается законом Аррениуса [23–25]. Суть этого закона обычно иллюстрируется следующим правилом: скорости всех элементарных реакций увеличиваются в 2–4 раза при повышении температуры взаимодействующих сред на 10 °C. Поэтому исследование фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств не должно ограничиваться температурой тканей и лекарств только в диапазоне от 36,5 до 37,5 °C.

Поскольку допустимое расширение границ локальной температуры органов и тканей пациентов в сторону охлаждения превышает допустимое расширение их в сторону нагревания, проведение фармакологических экспериментов в условиях гипотермии является более важным и многообещающим, чем в условиях гипертермии. В связи с тем, что система поддержания температурного гомеостаза организма теплокровных животных активно препятствует понижению и повышению их температуры, теплокровные животные не совсем пригодны для температурных медико-биологических исследований. Зато незаменимую роль для исследований в области температурной фармакологии могут сыграть пойкилотермные животные, в том числе аквариумные рыбки [26].

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА МЫШАХ, КРЫСАХ И КРОЛИКАХ. ЧТО МЫ НЕ УЧИТЫВАЕМ ПРИ АНАЛИЗЕ ПОЛУЧАЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ?

Особенность медико-биологических экспериментов на мышах, крысах и кроликах, проводимых по стандарту доклинических исследований, заключается в том, что стандарт не включает тепловизионный мониторинг динамики температуры исследуемых лекарств и тел животных при их взаимодействии, равно как и температуры пищи, питьевой воды, воздуха и окружающих предметов в помещениях, где осуществляется экспериментальная лекарственная терапия [11, 12]. В таких условиях вряд ли возможно сохранение температуры всех перечисленных объектов в пределах 36,5–37,5 °C на протяжении многих часов и дней курсовой лекарственной терапии. В связи с этим результаты, полученные в лабораторных

и экспериментальных исследованиях при полном соблюдении принципов надлежащей лабораторной практики (Principles of good laboratory practice), не являются абсолютно точными, поскольку полученные результаты допускают влияние на них неконтролируемого температурного фактора. Это происходит по неведению исследователей о бесконтрольно изменяющейся температуре всех взаимодействующих объектов [27–30].

Очевидность такого заключения станет понятной каждому исследователю, если он ответит на вопрос о том, каков диапазон реальной температуры взаимодействующих лекарств, теплокровных животных, питьевой воды, пищи и окружающих предметов в реальности при современных фармакологических экспериментах, считающихся качественными. Вряд ли кто-то будет спорить с тем, что лекарства, пища, питьевая вода, вводимые в организм животных, а также предметы, с которыми контактируют животные при доклинических исследованиях, не подогреваются до температуры 37 °C. В период фармакологического эксперимента указанные объекты имеют комнатную температуру, а именно около 24–26 °C. Иными словами, они холодные по отношению к нормальной температуре тела теплокровных животных. В связи с этим во всех без исключения экспериментах имела место не учитываемая локальная гипотермия определенных органов и тканей экспериментальных животных. В частности, желудок охлаждали принятые внутрь холодные лекарства, пищевые продукты и питьевая вода, а такие мягкие ткани, как кожа, подкожно-жировая клетчатка, скелетная мышца и кровь, охлаждались холодными лекарственными растворами в местах инъекций. В то же время температура поверхности тела животных, за исключением носа, кончиков ушей и хвостов (у мышей и крыс), находилась в пределах физиологической нормы, т. е. не была холодной, поскольку надежно защищена от охлаждения теплоизоляционным слоем шерсти [32–33].

В отличие от экспериментов на теплокровных животных в клинических и бытовых условиях имели место другие значения локальной температуры частей тела человека при взаимодействии лекарств, пищевых продуктов, воды и окружающих предметов. Дело в том, что в медицинских и бытовых условиях лекарства очень редко подогреваются до 37 °C, поэтому вводятся в организм пациентов при температуре окружающей среды, т. е. холодными. В связи с этим в большинстве случаев лекарства создают зоны локальной гипотермии на путях введения. Но иногда лекарства подогревают до температуры 37–42 °C, и поэтому они поступают в организм теплыми. В таких случаях они могут формировать очаги гипертермии в тканях, с которыми взаимодействуют непосредственно в местах введения. Кроме этого, пищевые продукты и питьевая вода, принимаемые внутрь разными людьми утром, в обед и вечером, могут иметь либо очень низкую температуру (быть холодными), либо температуру тела, либо температуру, превышающую норму (быть горячими).

Поэтому лекарства, пища и питьевая вода могут формировать различные очаги локальной гипо- или гипертермии в различных участках системы пищеварения и в разные периоды курсовой лекарственной терапии. Кроме этого, в условиях комнатной температуры такие части тела людей, как кисти рук, шея и лицо, имеют температуру ниже 36,5 °C, поскольку не имеют естественного теплоизоляционного покрытия. Именно поэтому эти части тела человека во многих случаях имеют температуру ниже нормальной температуры его тела [34–39]. Кроме этого, указанные открытые части тела людей часто соприкасаются с холодными предметами, поэтому охлаждаются ими, а иногда могут получить холодовые повреждения обратимого и/или необратимого характера (обморожения) [40, 41].

Из этого следует, что информация о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, которая была получена в опытах на мышках, крысах и кроликах без мониторинга температуры всех взаимодействующих объектов, не является абсолютно точной, поскольку она получена в условиях, допускающих неконтролируемое изменение локальной температуры различных участков тела животных, лекарств, пищи, питьевой воды и окружающих предметов. В некоторых случаях локальная температура определенных частей тела животных выходила за рамки условной температурной нормы на неизвестную величину и на неопределенный промежуток времени. К тому же исключено сходство изображений используемых в фармакологических экспериментах мышей, крыс и кроликов на экране тепловизора с изображением тел пациентов, особенно при локальном применении холодных предметов в целях достижения терапевтической гипотермии.

Совершенно иная динамика температуры тела экспериментальных животных может быть получена, если использовать не теплокровных, а пойкилотермных животных, чья температура тела меняется под действием внешних теплоносителей практически так же, как температура находящихся рядом лекарств, пищевых продуктов, воды и прочих неживых предметов. Указанные объекты приобретают практически одинаковую температуру через определенный период нахождения в условиях выбранного температурного режима. Благодаря этому взаимодействие лекарств, пищевых продуктов, воды и других объектов с пойкилотермным животным при выбранном и неизменном температурном режиме вызывает минимальное изменение локальной температуры тела животного.

АКВАРИУМНЫЕ РЫБКИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ВЫСОКОТОЧНОЙ ТЕМПЕРАТУРНОЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

Растущая распространенность терапевтической гипотермии повышает значение температурной фармакологии

для роста эффективности и безопасности фармако-холодовой терапии, осуществляемой в медицинской практике [42–44]. Дело в том, что перечень лекарств и медицинских технологий, специально разработанных для фармакохолодовых воздействий при определенных значениях общей и/или локальной температуры органов и тканей пациентов, очень ограничен [25, 45, 46]. Это вызвано тем, что большинство фармакологических исследований было проведено на теплокровных экспериментальных животных в условиях нормотермии [47, 48]. Очень редко систематизированные фармакологические исследования выполнялись в условиях общей и/или локальной гипотермии с использованием холоднокровных животных. В связи с этим современные сведения о фармакокинетике и фармакодинамике лекарств, включая нейротропные средства, относятся к их взаимодействию с теплокровными животными и только в условиях нормотермии [49, 50].

Для уточнения информации о влиянии гипотермии на фармакокинетику и фармакодинамику известных и новых лекарств очень важно использовать подходящие животные модели, которые позволяют имитировать температурные влияния в более «чистом» виде, чем модели на теплокровных животных. Только так можно понять прямую зависимость фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов от температуры в условиях терапевтической гипотермии. Точные сведения о фармакологической активности «старых» и «новых» лекарств в условиях легкой, умеренной и глубокой гипотермии могут повысить эффективность и безопасность терапевтической гипотермии в будущем. Дело в том, что разные уровни гипотермии по-разному влияют на метаболизм и функцию органов и тканей [3]. В частности, сообщалось, что начало умеренного локального охлаждения различных частей тела человека вызывает появление в них чувства боли, тогда как более длительное и/или глубокое охлаждение вызывает локальную анестезию [51–53]. Кроме того, было показано, что динамика кровоснабжения, локальной боли и температуры кистей рук при охлаждении может зависеть не только от степени охлаждения тканей, но и от применяемых нейротропных лекарственных средств, в частности этилового спирта, ингаляционных, внутривенных и/или местных анестетиков [53]. В качестве доказательства сообщалось, что после 2-минутного опускания кистей рук в воду со льдом динамика локальной температуры ладоней и пальцев рук у людей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения или наркоза, повышается до нормальных значений в 2 раза быстрее, чем у трезвых людей.

Было показано, что эксперименты в области температурной нейрофармакологии могут быть выполнены на аквариумных рыбках разных пород (гуппи, голубые неоны, меченосцы и др.) [26]. Тем не менее в настоящее время в медико-биологических исследованиях лидерство

занимают рыбки данио рерио (*Danio rerio* или Zebrafish) [54–58].

Использование аквариумных рыбок в качестве альтернативы дорогостоящим и трудоемким биологическим моделям на теплокровных животных имеет несколько преимуществ. Одно из главных – это то, что модели на рыбках экономически более выгодны и могут быть легко разработаны за короткий период времени [57–61]. Однако самым главным преимуществом аквариумных рыбок для их использования в температурной нейрофармакологии является то, что они холоднокровные, поэтому допускают «беспрепятственное» изменение температуры своего тела, особенно в сторону охлаждения, что очень перспективно для развития терапевтической гипотермии [26, 62].

Другая особенность аквариумных рыбок, выгодно отличающих их от теплокровных животных, — хорошая сохранность двигательной активности в условиях гипотермии, которая может наглядно демонстрировать состояние животных [63]. Именно благодаря этой особенности аквариумные рыбки могут быть использованы для скрининга антигипоксантов в условиях не только умеренной, но и глубокой гипотермии. Первые статьи об этом были опубликованы в 2014 г. [26, 62–64]. В этих статьях сообщалось, что мониторинг динамики двигательной активности аквариумных рыб, а также цвета их плавников и прозрачности воды в условиях острой гипоксии, создаваемой прекращением поступления атмосферного воздуха в воду, в которой плавают рыбки, дает информацию об устойчивости рыб к гипоксии и о резервах адаптации к ней. В частности, было показано, что в норме рыбки находятся в неподвижном состоянии вплоть до исчерпания всех резервов адаптации к гипоксии, после чего плавники приобретают более темную окраску, у рыб внезапно развивается период судорожной двигательной активности, затем в воде появляются фекалии и вскоре рыбки погибают. В указанных исследованиях моделирование острой гипоксии достигалось путем помещения каждой рыбки в 5 или 2,5 мл пресной воды, находящейся в герметичной прозрачной емкости (внутри шприца) при определенной температуре в диапазоне 16–26 °С, отличающейся от серии к серии на 1 °С. Каждая рыбка находилась в воде внутри отдельного прозрачного шприца при стабильной температуре. Регистрировались продолжительность неподвижного состояния рыб, частота дыхательных движений жаберных дуг, открывания рта, частота и амплитуда колебаний плавников, динамика цвета плавников и продолжительность жизни рыбок в условиях прекращения поступления атмосферного воздуха в воду.

Сообщалось, что длительность периодов неподвижности и жизнеспособности рыбок в герметичной емкости после прекращения поступления атмосферного воздуха в воду, в которой находились рыбки, зависела от температуры воды следующим образом: при температуре воды

16 °C рыбки оставались неподвижными и живыми в условиях прекращения поступления воздуха в воду в 2,2–2,3 раза дольше, чем при 26 °C. Установлено, что предварительное введение в воду раствора 3 % перекиси водорода в дозе 0,2 мл/кг рыбы увеличивает соответствующие периоды неподвижности и жизнеспособности рыбок в условиях гипоксии при 16 °C в 4 раза по сравнению с нормой [62–64].

Показано, что выявленная динамика двигательной активности (неподвижности) аквариумных рыбок в условиях острой гипоксии оказалась очень похожей на динамику двигательной активности (неподвижности) плода внутри матки у беременных женщин при апноэ во второй половине беременности [65]. Это позволило предложить аквариумных рыбок для моделирования внутриутробной гипоксии плода внутри матки беременной женщины. Ведь рыбы и плоды плавают в жидкости, не дышат легкими и не нуждаются в системе поддержания температурного гомеостаза своего тела. Сообщалось также, что модель гипоксии на аквариумных рыбках оказалась пригодной для скрининга антигипоксантов, ноотропов и носителей кислорода при разных температурных режимах, включая гипотермию [62–66].

Вряд ли кто-то будет спорить с тем, что аквариумные рыбки имеют преимущества для более точных аэрокосмических исследований, поскольку они, с одной стороны, упрощают и уточняют исследование роли гравитации (невесомости) на состояние организма, а с другой стороны, позволяют повысить точность температурных нейрофармакологических исследований аэрокосмической направленности по сравнению с теплокровными животными [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в конце XX в. в России были начаты исследования температурной зависимости специфической фармакологической активности антигипоксантов и некоторых нейротропных лекарственных средств при нормо- и гипотермии различных биологических объектов в экспериментальных и клинических условиях. В начале XXI в. была разработана оригинальная биологическая модель острой гипоксии аквариумных рыбок. Эта модель позволила изучить устойчивость рыбок к гипоксии, осуществить скрининг биологически активных веществ и оценить активность антигипоксантов при разных температурных режимах. Использование этой модели позволило обнаружить, что динамика двигательной активности рыбок в условиях острой гипоксии аналогична динамике двигательной активности плода при диагностической внутриутробной гипоксии, создаваемой добровольным апноэ у беременной женщины. Было установлено, что значение продолжительности периода неподвижного состояния рыбок и плодов при гипоксии прямо пропорционально величине их устойчивости к гипоксии. Снижение в условиях острой гипоксии температуры воды с плавающими

в ней рыбками на 10 °C увеличивает продолжительность периода неподвижного состояния рыбок и период сохранения их жизнеспособности более чем в 2 раза, а предварительное введение в воду перекиси водорода в терапевтической дозе в сочетании с гипотермией удлинит соответствующие периоды в 4 раза. Также было обнаружено, что такие нейротропные лекарственные средства, как этиловый спирт, местные и общие анестетики, полностью исключают болевой синдром, развивающийся при локальной гипотермии в норме. Кроме этого, было показано, что опускание на 2 мин в воду с тающим льдом кистей рук людей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения и/или хирургического наркоза, исключает появление в кистях чувства боли и ускоряет развитие в коже кистей последующей гиперемии в 2 раза по сравнению с нормой.

Хочется надеяться, что использование в области температурной нейрофармакологии моделей с аквариумными рыбками позволит в ближайшем будущем обновить классические сведения о фармакокинетике и фармакодинамике нейротропных лекарственных средств [68, 69]. Это позволит повысить эффективность и безопасность применения нейротропных лекарственных средств при различных болезнях и экстремальных состояниях. Ожидается прогресс в исследованиях фармакоологической анальгезии, фармакоологической анестезии, фармакоологической кардиопротекции, фармакоологической церебропротекции и даже фармакоологической репродукции [3, 24, 25, 70, 71].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.Л. Ураков, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции; А.Л. Ураков, Е.Л. Фишер, А.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.L. Urakov, P.D. Shabanov — general concept discussion; A.L. Urakov, E.L. Fischer, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guyton and hall textbook of medical physiology. 12th ed. / J.E. Hall, editor. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2022.
2. Ritter J.M., Lewis L.D., Mant T., Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5th ed. London: CRC Press, 2008. 480 p.
3. Ураков А.Л. Рецепт на температуру. Ижевск: Удмуртия, 1988. 76 с.
4. Mackowiak P.A., Wasserman S.S., Levine M.M. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich // JAMA. 1992. Vol. 268, N. 12. P. 1578–1580. doi: 10.1001/jama.1992.03490120092034
5. Ley C., Heath F., Hastie T., et al. Defining usual oral temperature ranges in outpatients using an unsupervised learning algorithm // JAMA Intern Med. 2023. Vol. 183, N. 10. P. 1128–1135. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.4291
6. Spurney C.F., Gordish-Dressman H., Guerron A.D., et al. Preclinical drug trials in the mdx mouse: assessment of reliable and sensitive outcome measures // Muscle Nerve. 2009. Vol. 39, N. 5. P. 591–602. doi: 10.1002/mus.21211
7. Sato M., Goto M., Yamanouchi K., Sakurai H. A new immunodeficient Duchenne muscular dystrophy rat model to evaluate engraftment after human cell transplantation // Front Physiol. 2023. Vol. 14. ID 1094359. doi: 10.3389/fphys.2023.1094359
8. Zarubina I.V., Shabanov P.D. The significance of individual resistance to hypoxia for correction of the consequences of craniocerebral trauma // Neurosci Behav Physiol. 2005. Vol. 35, N. 2. P. 215–219. doi: 10.1007/s11055-005-0016-2
9. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Neuroprotective effects of peptides during ischemic preconditioning // Bull Exp Biol Med. 2016. Vol. 160, N. 4. P. 448–451. doi: 10.1007/s10517-016-3193-9
10. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Streltsov V.F., Pavlenko V.P. P.6.d.002 Involvement of amygdaloid and hypothalamic CRF receptors in the reinforcing effects of psychoactive drugs in rats // Eur Neuropsychopharmacol. 2008. Vol. 18, N. S4. ID S540. doi: 10.1016/S0924-977X(08)70819-8
11. Elmore A.R., Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite // Int J Toxicol. 2003. Vol. 22, N. S1. P. 37–102. doi: 10.1177/1091581803022S115
12. de Almeida E.R.D., Simão A.N.C., Morimoto H.K., et al. PvuII genetic polymorphism of low density lipoprotein receptor in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: possible association with dyslipidemia // J AIDS Clin Res. 2014. Vol. 5, N. 11. P. 362–370. doi: 10.4172/2155-6113.1000362
13. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S., et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? // Curr Opin Lipidol. 2008. Vol. 19, N. 4. P. 362–368. doi: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
14. Usifo E., Leigh S.E., Whittall R.A., et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment // Ann Hum Genet. 2012. Vol. 76, N. 5. P. 387–401. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x
15. Gluck J.P., Bell J. Ethical issues in the use of animals in biomedical and psychopharmacological research // Psychopharmacology (Berl). 2003. Vol. 171, N. 1. P. 6–12. doi: 10.1007/s00213-003-1478-y
16. Andersen M.L., Winter L.M.F. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns // An Acad Bras Cienc. 2019. Vol. 91, N. S1. ID e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238
17. Katkuri M. A mini review: ethical usage of animals in pharmacological research // Res Rev: J Pharmacol Toxicol Stud. 2016. Vol. 43. P. 111–118.
18. Urakov A., Sokolova V., Samorodov A. Perspective chapter: clinical standard of a geriatric patient as a virtual target for correction of pharmacotherapy of hypertension and stroke in the elderly. In: Stroke - management pearls / Agrawal A., editor. Rijeka: IntechOpen, 2023. doi: 10.5772/intechopen.110671
19. Ураков А.Л. Как действуют лекарства внутри нас. Ижевск: Удмуртия, 1993. 432 с. EDN: UCOEQN
20. Urakov A.L. Theoretical and real world in obstetrics and gynecology // Acta Scientific Women's Health. 2023. Vol. 5, N. 12. P. 1–2. doi: 10.31080/ASWH.2023.05.0539
21. Патент РФ на изобретение № 2735502 / 03.11.2020. Бюл. № 31. Самылина И.А., Альес М.Ю., Ураков А.Л., и др. Аэрозоль для ингаляции при обструктивном бронхите.
22. Патент РФ на изобретение № 2742505 / 08.02.2021. Бюл. № 4. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Аэрозоль для инвазивной механической вентиляции легких при COVID-19.
23. Ураков А.Л. История формирования термофармакологии в России // Успехи современного естествознания. 2014. № 12. С. 29–39. EDN: SZTNXV
24. Urakov A.L. How temperature pharmacology was formed: history in personalities // J Drug Deliv Ther. 2020. Vol. 10, N. 4-s. P. 226–231. doi: 10.22270/jddt.v10i4-s.4208
25. Ураков А.Л. Температурная фармакология: история и определение // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 1. С. 87–96. EDN: YIGBEQ doi: 10.17816/RCF19187-96
26. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Способ скрининга антигипоксантов // Успехи современного естествознания. 2014. № 9. С. 24–27. EDN: SJLPQF
27. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Использование тепловизора для оценки постинъекционной и постинфузионной локальной токсичности растворов лекарственных средств // Проблемы экспертизы в медицине. 2009. Т. 9, № 1. С. 27–29. EDN: OKFCCL
28. Ураков А.Л. Инфракрасное тепловидение и термология как основа безопасной лучевой диагностики в медицине // Фундаментальные исследования. 2013. № 9-4. С. 747–751. EDN: RSSDXP
29. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties // Epítőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2015. Vol. 67, N. 1. P. 2–6. doi: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1. 263
30. Urakov A.L. Thermology is the basis of medicine since ancient times // Thermol Int. 2017. Vol. 27, N. 2. P. 78–79.
31. Cilulko J., Janiszewski P., Bogdaszewski M., Szczygalska E. Infrared thermal imaging in studies of wild animals // Eur J Wildl Res. 2012. Vol. 59, N. 1. P. 17–23. doi: 10.1007/s10344-012-0688-1

32. Pereira C.B., Kunczik J., Ziegłowski L., et al. Remote welfare monitoring of rodents using thermal imaging // *Sensors* (Basel). 2018. Vol. 18, N. 11. ID 3653. doi: 10.3390/s18113653
33. Verduzco-Mendoza A., Bueno-Nava A., Wang D., et al. Experimental applications and factors involved in validating thermal windows using infrared thermography to assess the health and thermostability of laboratory animals // *Animals* (Basel). 2021. Vol. 11, N. 12. ID 3448. doi: 10.3390/ani11123448
34. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Влияние кратковременной гипоксии и ишемии на температуру кистей рук и цветовую гамму их изображения на экране тепловизора // *Медицинский альманах*. 2010. № 2. С. 299–301. EDN: MBFRMR
35. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Многоцветность изображения рук на экране тепловизора как показатель эффективности реанимационных мероприятий при клинической смерти // *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2010. № 1. С. 57–59. EDN: LLPJPD
36. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Dementyev V. Temperature and blood rheology in fingertips as signs of adaptation to acute hypoxia // *JOP Conf. Series*. 2017. Vol. 790. ID 012034. doi: 10.1088/1742-6596/790/1/012034
37. Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Ammer K. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock // *Thermol Int*. 2014. Vol. 24, N. 1. P. 5–10.
38. Urakov A.L., Kasatkin A.A., Ammer K., Gurevich K.G. The dynamics of fingertip temperature during voluntary breath holding and its relationship to transcutaneous oximetry // *Thermol Int*. 2019. Vol. 29, N. 2. P. 65–66.
39. Urakova N.A., Urakov A.L. A series of multiple spontaneous pregnancy losses in thrombophilia can be interrupted by infrared diagnosis of hypoxia // *Acta Scientific Women's Health*. 2023. Vol. 5, N. 6. P. 33–34.
40. Urakov A.L., Ammer K., Dementiev V.B., et al. The contribution of Infrared Imaging to designing a “winter rifle” – An observation study // *Thermol Int*. 2019. Vol. 29, N. 1. P. 46.
41. Urakov A.L., Ammer K., Stolyarenko A.P. Effect of insulating material in saxophone keys on the dynamics of fingertip skin temperature of musicians in cold weather // *Thermol Int*. 2022. Vol. 32, N. 2. P. 27–35.
42. Laptok A. The importance of temperature on the neurovascular unit // *Early Hum Dev*. 2014. Vol. 90, N. 10. P. 713–717. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.008
43. Jackson T.C., Kochanek P.M. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis // *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019. Vol. 9, N. 1. doi: 10.1089/ther.2019.0001
44. Urakova N., Urakov A., Shabanov P., Sokolova V. Aerobic brain metabolism, body temperature, oxygen, fetal oxygen supply and fetal movement dynamics as factors in stillbirth and neonatal encephalopathy. Invention review // *Azerbaijan Pharm Pharmacother J*. 2023. Vol. 22, N. 2. P. 105–112. doi: 10.61336/appj/22-2-24
45. Sun Y.-J., Zhang Z.-Y., Fan B., Li G.-Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia // *Front Neurosci*. 2019. Vol. 13. ID 586. doi: 10.3389/fnins.2019.00586
46. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. The «desired» temperature value in the selected area of the body is the main condition for the effectiveness of drugs // *J Bio Innov*. 2020. Vol. 9, N. 4. P. 499–504. doi: 10.46344/JBINO.2020.v09i04.09
47. Church J.T., Alghanem F.A., Deatrick K.B., et al. Normothermic ex vivo heart perfusion: effects of live animal blood and plasma cross circulation // *ASAIO Journal*. 2017. Vol. 63, N. 6. P. 766–773. doi: 10.1097/MAT.0000000000000583
48. Tchouta L., Drake D., Hoenerhoff M., et al. Twenty-four-hour normothermic perfusion of isolated ex vivo hearts using plasma exchange // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022. Vol. 164, N. 1. P. 128–138. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.158
49. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. *Нейрофармакология*. Санкт-Петербург: Изд-во СПбУТДиЭ, 2012. 246 с.
50. Mohs R.C., Greig N.H. Drug discovery and development: Role of basic biological research // *Alzheimers Dement* (NY). 2017. Vol. 3, N. 4. P. 651–657. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005
51. Werner M.U., Lassen B., Pedersen J.L., Kehlet H. Local cooling does not prevent hyperalgesia following burn injury in humans // *Pain*. 2002. Vol. 98, N. 3. P. 297–303. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00030-1
52. East C.E., Begg L., Henshall N.E., et al. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. N. 5. ID CD006304. doi: 10.1002/14651858
53. Уракова Н.А., Касаткин А.А. Влияние анестезирующих средств на динамику температуры пальцев руки после их охлаждения // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. № 1-4. С. 25–27. EDN: TILJPH
54. Zhang L., Zhou J. Zebrafish: A smart tool for heart disease research // *J Fish Biol*. 2023. doi: 10.1111/jfb.15585
55. McBryan T.L., Anttila K., Healy T.M., Schulte P.M. Responses to temperature and hypoxia as interacting stressors in fish: Implications for adaptation to environmental change // *Integr Comp Biol*. 2013. Vol. 53, N. 4. P. 648–659. doi: 10.1093/icb/ict066
56. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Влияние температуры, атмосферного давления, антигипоксантов и химического «аккумулятора кислорода» на жизнеспособность рыб в воде без доступа воздуха // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 8-2. С. 48–52. EDN: SFWCZH
57. Khan F.R., Alhewairini S.S. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism. In: *Current trends in cancer management* / Streba L., Gheonea D.I., Schenker M., editors. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.81517
58. Lim S., Kang H., Kwon B., et al. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism for screening nephrotoxic chemicals and related mechanisms // *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022. Vol. 242. ID 113842. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113842
59. Magalhães F.E.A., Bezerra de Sousa C.Á.P., Rodrigues Santos S.A.A., et al. Adult zebrafish (*Danio rerio*): an alternative behavioral model of formalin-induced nociception // *Zebrafish*. 2017. Vol. 14, N. 5. P. 422–429. doi: 10.1089/zeb.2017.1436
60. Camilo C.J., Leite D.O.D., da S Mendes J.W., et al. Analysis toxicity by different methods and anxiolytic effect of the aqueous extract *Lippia sidoides* Cham // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N. 1. ID 20626. doi: 10.1038/s41598-022-23999-9
61. da Silva Campelo M., Câmara Neto J.F., de Souza Á.L., et al. Clove volatile oil-loaded nanoemulsion reduces the anxious-like behavior in adult zebrafish // *Daru*. 2023. Vol. 31, N. 2. P. 183–192. doi: 10.1007/s40199-023-00473-z

62. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Способ скрининга антигипоксантов // Успехи современного естествознания. 2014. № 9-1. С. 24–27. EDN: SJLPQF
63. Чернова Л.В. Динамика двигательной активности аквариумных рыбок при их гипоксии // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16, № 3. С. 9–11. EDN: RZUZBL
64. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Аналогии поведения рыбок в воде и плодов в утробе беременных женщин при острой гипоксии // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 1-2. С. 83–86. EDN: PZBSYO
65. Shabanov P., Samorodov A., Urakova N., et al. Low fetal resistance to hypoxia as a cause of stillbirth and neonatal encephalopathy // Clin Exp Obstet Gynecol. 2024. Vol. 51, N. 2. ID 33. doi: 10.31083/j.ceog5102033
66. Радзинский В.Е., Уракова Н.А., Ураков А.Л., Никитюк Д.Б. Проба Гаускнехт как способ прогнозирования кесарева сечения и реанимации новорожденного // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1, № 2. С. 14–18. EDN: SYSMHP

REFERENCES

1. Hall JE, editor. *Guyton and hall textbook of medical physiology. 12th ed.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2022.
2. Ritter JM, Lewis LD, Mant T, Ferro A. *A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5th ed.* London: CRC Press; 2008. 480 p.
3. Urakov AL. *Temperature prescription.* Izhevsk: Udmurtiya Publ.; 1988. 76 p. (In Russ.)
4. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA.* 1992;268(12):1578–1580. doi: 10.1001/jama.1992.03490120092034
5. Ley C, Heath F, Hastie T, et al. Defining usual oral temperature ranges in outpatients using an unsupervised learning algorithm. *JAMA Intern Med.* 2023;183(10):1128–1135. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.4291
6. Spurney CF, Gordish-Dressman H, Guerron AD, et al. Preclinical drug trials in the mdx mouse: assessment of reliable and sensitive outcome measures. *Muscle Nerve.* 2009;39(5):591–602. doi: 10.1002/mus.21211
7. Sato M, Goto M, Yamanouchi K, Sakurai H. A new immunodeficient Duchenne muscular dystrophy rat model to evaluate engraftment after human cell transplantation. *Front Physiol.* 2023;14:1094359. doi: 10.3389/fphys.2023.1094359
8. Zarubina IV, Shabanov PD. The significance of individual resistance to hypoxia for correction of the consequences of craniocerebral trauma. *Neurosci Behav Physiol.* 2005;35(2):215–219. (In Russ.) doi: 10.1007/s11055-005-0016-2
9. Zarubina IV, Shabanov PD. Neuroprotective effects of peptides during ischemic preconditioning. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(4):448–451. (In Russ.) doi: 10.1007/s10517-016-3193-9
10. Shabanov PD, Lebedev AA, Streltsov VF, Pavlenko VP. P.6.d.002 Involvement of amygdaloid and hypothalamic CRF receptors in the reinforcing effects of psychoactive drugs in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(S4):S540. (In Russ.) doi: 10.1016/S0924-977X(08)70819-8
11. Elmore AR, Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate,

67. Przybyla A. Space aquaculture: prospects for raising aquatic vertebrates in a bioregenerative life-support system on a lunar base // Front Astron Space Sci. 2021. Vol. 8. ID 699097. doi: 10.3389/fspas.2021.699097
68. Блаженко А.А., Хохлов П.П., Лебедев А.А., и др. Содержание грелина в разных отделах головного мозга у *Danio rerio* после стрессорного воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 3. С. 37–42. EDN: BFOJYK doi: 10.17816/phbn267375
69. Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А., и др. Сравнение анксиолитического действия кисспептинов млекопитающих и костистых рыб у *Danio rerio* // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 85–96. doi: 10.17816/phbn501442
70. Ураков А.Л. Холод в защиту сердца // Успехи современного естествознания. 2013. № 11. С. 32–36. EDN: RCHMBP
71. Urakov A.L., Urakova N.A. Time, temperature and life // Adv Biores. 2021. Vol. 12, N. 2. P. 246–252. doi: 10.15515/abr.0976-4585.12.2.246252

- magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int J Toxicol.* 2003;22(S1):37–102. doi: 10.1177/1091581803022S115
12. de Almeida ERD, Simão ANC, Morimoto HK, et al. PvuII genetic polymorphism of low density lipoprotein receptor in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: possible association with dyslipidemia. *J AIDS Clin Res.* 2014;5(11):362–370. doi: 10.4172/2155-6113.1000362
13. Humphries SE, Norbury G, Leigh S, et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(4):362–368. doi: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
14. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet.* 2012;76(5):387–401. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x
15. Gluck JP, Bell J. Ethical issues in the use of animals in biomedical and psychopharmacological research. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;171(1):6–12. doi: 10.1007/s00213-003-1478-y
16. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(S1):e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238
17. Katkuri M. A mini review: ethical usage of animals in pharmacological research. *Res Rev: J Pharmacol Toxicol Stud.* 2016;43:111–118.
18. Urakov A, Sokolova V, Samorodov A. Perspective chapter: clinical standard of a geriatric patient as a virtual target for correction of pharmacotherapy of hypertension and stroke in the elderly. In: Agrawal A, editor. *Stroke – management pearls.* Rijeka: IntechOpen; 2023. doi: 10.5772/intechopen.110671
19. Urakov AL. How drugs work inside of us. Izhevsk: Udmurtiya Publ.; 1993. 432 p. EDN: UCOEQN (In Russ.)

20. Urakov AL. Theoretical and real world in obstetrics and gynecology. *Acta Scientific Women's Health*. 2023;5(12):1–2. doi: 10.31080/ASWH.2023.05.0539
21. Patent RUS № 2735502 / 03.11.2020. Byul. № 31. Samylina IA, Al'es MYu, Urakov AL, et al. Aerosol for inhalation in obstructive bronchitis. (In Russ.)
22. Patent RUS № 2742505 / 08.02.2021. Byul. № 4. Urakov AL, Urakova NA. Aerosol for invasive mechanical ventilation in COVID-19. (In Russ.)
23. Urakov AL. The history of the formation of thermopharmacology in Russia. *Advances in modern natural science*. 2014;(12):29–39. (In Russ.) EDN: SZTNXV
24. Urakov AL. How temperature pharmacology was formed: history in personalities. *J Drug Deliv Ther*. 2020;10(4-s):226–231. (In Russ.) doi: 10.22270/jddt.v10i4-s.4208
25. Urakov AL. Thermal pharmacology: history and definition. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):87–96. (In Russ.) EDN: YIGBEQ doi: 10.17816/RCF19187-96
26. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. Method of screening antihypoxants. *Advances in modern natural science*. 2014;(9):24–27. (In Russ.) EDN: SJLPQF
27. Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. The use of thermal imaging to assess postinjection and postinfusion local toxicity of drug solutions. *Problems of expertise in medicine*. 2009;9(1):27–29. (In Russ.) EDN: OKFCCL
28. Urakov AL. Infrared thermal imaging and termologiya as the basis of radiation safety in medical diagnosis. *Fundamental Research*. 2013;(9-4):747–751. (In Russ.) EDN: RSSDXP
29. Urakov AL. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties. *Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):2–6. (In Russ.) doi: 10.14382/epitoanyag-jbsbcm.2015.1. 263
30. Urakov AL. Thermology is the basis of medicine since ancient times. *Thermol Int*. 2017;27(2):78–79. (In Russ.)
31. Cilulko J, Janiszewski P, Bogdaszewski M, Szczygalska E. Infrared thermal imaging in studies of wild animals. *Eur J Wildl Res*. 2012;59(1):17–23. doi: 10.1007/s10344-012-0688-1
32. Pereira CB, Kunczik J, Ziegłowski L, et al. Remote welfare monitoring of rodents using thermal imaging. *Sensors (Basel)*. 2018;18(11):3653. doi: 10.3390/s18113653
33. Verduzco-Mendoza A, Bueno-Nava A, Wang D, et al. Experimental applications and factors involved in validating thermal windows using infrared thermography to assess the health and thermostability of laboratory animals. *Animals (Basel)*. 2021;11(12):3448. doi: 10.3390/ani11123448
34. Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. Effect of short-term hypoxia and ischemia for temperature hands and colors of their images on screen thermal. *Medical Almanac*. 2010;(2):299–301. (In Russ.) EDN: MBFRMR
35. Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. Multicolored images of hands on the screen as an indicator of efficiency thermal resuscitation at clinical death. *Journal of Ural medical academic science*. 2010;(1):57–59. (In Russ.) EDN: LLPJPD
36. Urakov A, Urakova N, Kasatkin A, Dementiev V. Temperature and blood rheology in fingertips as signs of adaptation to acute hypoxia. *JOP Conf. Series*. 2017;790:012034. doi: 10.1088/1742-6596/790/1/012034
37. Urakov AL, Kasatkin AA, Urakova NA, Ammer K. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock. *Thermol Int*. 2014;24(1):5–10.
38. Urakov AL, Kasatkin AA, Ammer K, Gurevich KG. The dynamics of fingertip temperature during voluntary breath holding and its relationship to transcutaneous oximetry. *Thermol Int*. 2019;29(2):65–66.
39. Urakova NA, Urakov AL. A series of multiple spontaneous pregnancy losses in thrombophilia can be interrupted by infrared diagnosis of hypoxia. *Acta Scientific Women's Health*. 2023;5(6):33–34.
40. Urakov AL, Ammer K, Dementiev VB, et al. The contribution of Infrared Imaging to designing a “winter rifle” – An observation study. *Thermol Int*. 2019;29(1):46.
41. Urakov AL, Ammer K, Stolyarenko AP. Effect of insulating material in saxophone keys on the dynamics of fingertip skin temperature of musicians in cold weather. *Thermol Int*. 2022;32(2):27–35.
42. Laptok A. The importance of temperature on the neurovascular unit. *Early Hum Dev*. 2014;90(10):713–717. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.008
43. Jackson TC, Kochanek PM. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019;9(1). doi: 10.1089/ther.2019.0001
44. Urakova N, Urakov A, Shabanov P, Sokolova V. Aerobic brain metabolism, body temperature, oxygen, fetal oxygen supply and fetal movement dynamics as factors in stillbirth and neonatal encephalopathy. *Invention review. Azerbaijan Pharm Pharmacother J*. 2023;22(2):105–112. doi: 10.61336/appj/22-2-24
45. Sun Y-J, Zhang Z-Y, Fan B, Li G-Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci*. 2019;13:586. doi: 10.3389/fnins.2019.00586
46. Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. The “desired” temperature value in the selected area of the body is the main condition for the effectiveness of drugs. *J Bio Innov*. 2020;9(4):499–504. doi: 10.46344/JBINO.2020.v09i04.09
47. Church JT, Alghanem FA, Deatrick KB, et al. Normothermic ex vivo heart perfusion: effects of live animal blood and plasma cross circulation. *ASAIO Journal*. 2017;63(6):766–773. doi: 10.1097/MAT.0000000000000583
48. Tchouta L, Drake D, Hoenerhoff M, et al. Twenty-four-hour normothermic perfusion of isolated ex vivo hearts using plasma exchange. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(1):128–138. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.158
49. Shabanov PD, Lebedev AA. *Neuropharmacology*. Saint Petersburg: SPbUMTE publ.; 2012. 246 p. (In Russ.)
50. Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement (NY)*. 2017;3(4):651–657. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005
51. Werner MU, Lassen B, Pedersen JL, Kehlet H. Local cooling does not prevent hyperalgesia following burn injury in humans. *Pain*. 2002;98(3):297–303. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00030-1
52. East CE, Begg L, Henshall NE, et al. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD006304. doi: 10.1002/14651858
53. Urakova NA, Kasatkin AA. Influence of anaesthetics on the

dynamics of the temperature of fingers after cooling. *International research journal*. 2015;(1-4):25–27. (In Russ.) EDN: TILJPH

54. Zhang L, Zhou J. Zebrafish: A smart tool for heart disease research. *J Fish Biol*. 2023. doi: 10.1111/jfb.15585

55. McBryan TL, Anttila K, Healy TM, Schulte PM. Responses to temperature and hypoxia as interacting stressors in fish: Implications for adaptation to environmental change. *Integr Comp Biol*. 2013;53(4):648–659. doi: 10.1093/icb/ict066

56. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. The influence of temperature, atmospheric pressure, antihypoxant and chemical "battery oxygen" on the sustainability of fish in the water without air. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(8-2):48–52. (In Russ.) EDN: SFWCZH

57. Khan FR, Alhewairini SS. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism. In: Streba L, Gheonea DI, Schenker M, editors. *Current trends in cancer management*. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.81517

58. Lim S, Kang H, Kwon B, et al. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism for screening nephrotoxic chemicals and related mechanisms. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113842. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113842

59. Magalhães FEA, Bezerra de Sousa CÁP, Rodrigues Santos SAA, et al. Adult zebrafish (*Danio rerio*): an alternative behavioral model of formalin-induced nociception. *Zebrafish*. 2017;14(5):422–429. doi: 10.1089/zeb.2017.1436

60. Camilo CJ, Leite DOD, da S Mendes JW, et al. Analysis toxicity by different methods and anxiolytic effect of the aqueous extract *Lippia sidoides* Cham. *Sci Rep*. 2022;12(1):20626. doi: 10.1038/s41598-022-23999-9

61. da Silva Campelo M, Câmara Neto JF, de Souza ÁL, et al. Clove volatile oil-loaded nanoemulsion reduces the anxious-like behavior in adult zebrafish. *Daru*. 2023;31(2):183–192. doi: 10.1007/s40199-023-00473-z

62. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. Method of screening antihypoxants. *Advances in modern natural science*. 2014;(9):24–27. (In Russ.) EDN: SJLPQF

63. Chernova LV. Dynamics of motor activity of aquarium fishes at their hypoxia. *The journal of scientific articles health and education millennium*. 2014;16(3):9–11. (In Russ.) EDN: RZUZBL

64. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. The analogy of the behavior of fish in the water and fetuses in the womb of pregnant womens with acute hypoxia. *International Journal of Experiential Education*. 2014;(1-2):83–86. EDN: PZBSYO

65. Shabanov P, Samorodov A, Urakova N, et al. Low fetal resistance to hypoxia as a cause of stillbirth and neonatal encephalopathy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(2):33. doi: 10.31083/j.ceog5102033

66. Radzinskiy VE, Urakova NA, Urakov AL, Nikityuk DB. Gausknecht's test: a method for prediction of caesarean section and newborn resuscitation. *V.F. Snegirev archives of obstetrics and gynecology*. 2014;1(2):14–18. (In Russ.) EDN: SYSMHP

67. Przybyla A. Space aquaculture: prospects for raising aquatic vertebrates in a bioregenerative life-support system on a lunar base. *Front Astron Space Sci*. 2021;8:699097. doi: 10.3389/fspas.2021.699097

68. Blazhenko AA, Khokhlov PP, Lebedev AA, et al. Ghrelin levels in different brain regions in *Danio rerio* exposed to stress. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):37–42. (In Russ.) EDN: BFOJYK doi: 10.17816/phbn267375

69. Goltz VA, Lebedev AA, Blazhenko AA, et al. Comparison of anxiolytic effects of mammalian and bony fish kisspeptins in *Danio rerio*. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):85–96. (In Russ.) doi: 10.17816/phbn501442

70. Urakov AL. Cold in protection of the heart. *Advances in modern natural science*. 2013;(11):32–36. (In Russ.) EDN: RCHMBP

71. Urakov AL, Urakova NA. Time, temperature and life. *Adv Biores*. 2021;12(2):246–252. doi: 10.15515/abr.0976-4585.12.2.246252

ОБ АВТОРАХ

***Александр Ливиевич Ураков**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Ижевского государственного медицинского университета; адрес: 426034, ул. Коммунаров, 281. Ижевск, Россия; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Евгений Леонидович Фишер, аспирант; e-mail: elfischer@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7319-9872; eLibrary SPIN: 6102-5539

AUTHORS' INFO

***Aleksandr L. Urakov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head, Dept of General and Clinical Pharmacology, Izhevsk State Medical Academy; address: 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Evgeniy L. Fisher, postgraduate student; e-mail: elfischer@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7319-9872; eLibrary SPIN: 6102-5539

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0297-0425;
eLibrary SPIN: 4998-5204

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Andrei A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology);
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacy), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

Antihypoxic effect of almid-containing metal-complex compounds in the experiment

Andrey V. Evseev¹, Oleg A. Mosin¹, Marina A. Evseeva¹, Vladimir A. Pereverzev²,
Vitaly A. Pravdivtsev¹, Dmitry V. Stepanov¹, Sergey V. Aleksashkin¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: To increase resistance to hypoxia, various methods of hypoxic training, mental effects, and use of pharmacological antihypoxants are employed.

AIM: To test new metal-complex compounds containing the antihypoxant almid in mice under conditions of acute hypoxia to determine their protective properties.

MATERIALS AND METHODS: In the first stage of the study, four new metal-complex compounds of magnesium, calcium, titanium, and vanadium containing the antihypoxant almid were screened in experiments on mice ($n = 550$) under acute hypoxic conditions with hypercapnia. The antihypoxants almid and amtizole were used as comparison substances. Acute hypoxia was induced by placing the animals in pharmacy glasses with a volume of 0.25 L with closed lapped stoppers. The substances were administered intraperitoneally at doses of 25, 50, and 100 mg/kg previously dissolved in 0.3 mL of NaCl solution. The incubation period was 60 min. The antihypoxic effect was considered confirmed if the lifespan increased by $\geq 20\%$. "Lifespan" refers to the time interval from the moment the mice were placed in a pharmacy glass to the development of the first agonal inhalation, after which the animals were quickly removed to preserve life. The rectal temperature of the animals was measured before the introduction of substances, immediately before being exposed to acute hypoxic conditions with hypercapnia, and after removal. Twenty-four hours after the first stage of the experiment, mice of the control group and mice that proved their ability to resist acute hypoxia with hypercapnia were repeatedly exposed to acute hypoxic conditions with hypercapnia after the use of substances.

RESULTS: A distinct antihypoxic effect exceeding the effectiveness of the comparison substances was obtained only in one substance — $\pi Q2460$ with titanium as a metal-complexing agent — and a ligand in the form of fumaric acid. After the administration of $\pi Q2460$, a dose-dependent decrease in rectal temperature was observed in mice. The lifespan of animals increased with an increase in the dosage of $\pi Q2460$, i.e., by 43.9%, 103.1%, and 152.8% for doses of 25, 50, and 100 mg/kg, respectively. The results of the second stage of the experiment confirmed the stable protective effect of $\pi Q2460$ but with an equalization of the effect of the studied doses, which increased the lifespan under acute hypoxic conditions with hypercapnia to an average of 60–70 min (control group, 40.5 min).

CONCLUSION: Among the compounds containing the antihypoxant almid in the complex molecule, $\pi Q2460$ (metal, titanium; ligand, fumaric acid) was found to have a stable protective dose-dependent effect on the development of acute hypoxia with hypercapnia in mice exceeding that for almid and the reference antihypoxant amtizole. The antihypoxic effect of $\pi Q2460$ persisted 24 h after its administration but leveled off for the studied doses — 25, 50, and 100 mg/kg. Considering the data obtained during the comparison of the indicators of resistance to acute hypoxia in the control group, a hypothesis was proposed regarding the possibility of forming a preconditioning effect in animals from the primary effects of acute hypoxia.

Keywords: mice; acute hypoxia; almid-containing metal-complex compounds; antihypoxants; preconditioning.

To cite this article

Evseev AV, Mosin OA, Evseeva MA, Pereverzev VA, Pravdivtsev VA, Stepanov DV, Aleksashkin SV. Antihypoxic effect of almid-containing metal-complex compounds in the experiment. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

УДК 616-001.8:615.35

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте

А.В. Евсеев¹, О.А. Мосин¹, М.А. Евсеева¹, В.А. Переверзев², В.А. Правдивцев¹,
Д.В. Степанов¹, С.В. Алексашкин¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия;

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В наши дни для повышения устойчивости к гипоксии практикуют различные способы гипоксической тренировки, психического воздействия, а также применение фармакологических средств — антигипоксантов.

Цель — испытать в опытах на мышах новые, содержащие антигипоксикант алмид, металлокомплексные соединения в условиях острой гипоксии для обнаружения защитных свойств.

Материалы и методы. На 1-м этапе исследования в опытах на мышах ($n = 550$) осуществляли скрининг 4 новых металлокомплексных соединений магния, кальция, титана и ванадия, содержащих антигипоксикант алмид, в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. В качестве веществ сравнения использовали антигипоксанты алмид и амтизол. Состояние острой гипоксии вызывали, помещая животных в стеклянные аптечные штанглазы с притертой пробкой объемом 0,25 л. Субстанции вводили внутривентриально в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, предварительно растворив в 0,3 мл физиологического раствора NaCl. Период инкубации составлял 60 мин. Антигипоксический эффект считали доказанным при увеличении продолжительности жизни на 20 % и более. Под «продолжительностью жизни» подразумевали интервал времени от момента помещения мышей в штанглаз до развития первого агонального вдоха, после чего животных быстро извлекали с целью сохранения жизни. До введения веществ, непосредственно перед помещением в условия острой гипоксии с гиперкапнией и после извлечения у животных измеряли ректальную температуру. Через 24 ч после 1-го этапа эксперимента мышей контрольной группы и мышей, доказавших способность противостоять острой гипоксии с гиперкапнией после применения веществ, повторно подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией.

Результаты. Отчетливое антигипоксическое действие, превышающее эффективность веществ сравнения, было выявлено лишь у одного вещества — пQ2460 с титаном в качестве металла-комплексобразователя и лигандом в виде фумаровой кислоты. После введения пQ2460 у мышей наблюдали дозозависимое снижение ректальной температуры. Продолжительность жизни животных возрастала по мере увеличения дозировки вещества пQ2460 — на 43,9; 103,1 и 152,8 % в соответствии с дозами 25, 50 и 100 мг/кг. Результаты 2-го этапа эксперимента подтвердили устойчивый защитный эффект пQ2460, но с выравниванием эффекта для изученных доз, обеспечивавших увеличение продолжительности жизни в условиях острой гипоксии с гиперкапнией в среднем до 60–70 мин (в контроле — 40,5 мин).

Заключение. Среди соединений, содержащих антигипоксикант алмид в составе комплексной молекулы, выявлено вещество пQ2460 (металл — титан, лиганд — фумаровая кислота), обладающие устойчивым защитным дозозависимым действием при развитии у мышей острой гипоксии с гиперкапнией, превышающим таковое для алмида и эталонного антигипоксиканта амтизола. Антигипоксический эффект вещества пQ2460 сохранялся спустя 24 ч после введения, но выравнивался для изученных доз — 25, 50, 100 мг/кг. С учетом данных, полученных в ходе сравнения показателей резистентности к острой гипоксии в группе контроля, высказана гипотеза о возможности формирования прекодиционирующего эффекта у животных от первичного воздействия острой гипоксии.

Ключевые слова: мыши; острая гипоксия; алмидсодержащие металлокомплексные соединения; антигипоксанты; прекодиционирование.

Как цитировать

Евсеев А.В., Мосин О.А., Евсеева М.А., Переверзев В.А., Правдивцев В.А., Степанов Д.В., Алексашкин С.В. Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

BACKGROUND

Oxygen is crucial for the vital activity of most organisms. The need for oxygen increases with physical exertion, especially in extreme situations, and in conditions of high altitude or confinement. Disruption and dissociation of oxidative phosphorylation processes can lead to acute exogenous hypoxia [1, 2].

Currently, various methods are used to increase resistance to hypoxia, including hypoxia training, mental conditioning, and the use of antihypoxants such as aminothiols derivatives (e.g., gutimin, almid, etomersol, and amtizole), which have been proven to be highly effective. The abovementioned substances significantly enhance the resistance of experimental animals to various forms of acute hypoxia. They induce a considerable increase in life expectancy (acute hypoxia with hypercapnia) and reserve time (acute hypobaric hypoxia). These substances positively affect the stability of oxidative phosphorylation processes in the mitochondrial compartment of cells and mechanisms of redox regulation in the cytosol in cases of excessive free-radical reactions [2–4].

However, toward the end of the 20th century, a group of metal-complex substances, initially determined as physiologically compatible antioxidants, drew the attention of scientists. The newly synthesized compounds exhibited high redox activity in both living and artificial environments. This activity was attributed to the presence of a metal of variable valence in the substance formula, which significantly increased ligand activity [1, 4]. Subsequently, labeled with the cipher πQ , the metal-complex compounds proved to be equally effective in hypoxia models, often competing with antihypoxants of aminothiol origin.

In 2005, E.A. Parfenov synthesized the metal-complex compounds $\pi Q2456$, $\pi Q2458$, $\pi Q2460$, and $\pi Q2461$, which included a molecule of aminothiol antihypoxant — almid as one of the ligands. The metal-complexing agents used were magnesium, calcium, titanium, and vanadium, respectively.

The antihypoxant almid (2-allylthiobenzimidazole hydrochloride) is a derivative of bemityl (2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide monohydrate) (Fig. 1). Both substances have a moderate psychostimulant effect that enhances physical and mental performance [3]. They activate antioxidant systems, reduce asthenic phenomena of different

origins, and have an antihypoxic effect that protects the brain, myocardium, and liver.

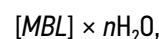
This study aimed to examine and compare the protective effects of four newly synthesized metal-complex compounds containing almid with those of amide and the reference antihypoxant amtizole.

MATERIALS AND METHODS

Male CBF1 mice ($n = 550$) weighing 20–30 g were used to screen four new metal-complex compounds of magnesium, calcium, titanium, and vanadium containing the antihypoxant almid under conditions of acute hypoxia with hypercapnia (AH + Hc). Acute hypoxia was induced in the mice by placing the animals in glass pharmacy calipers of 0.25 L with lapped plugs [5].

Almid-containing substances ($\pi Q2456$, $\pi Q2458$, $\pi Q2460$, and $\pi Q2461$) and comparison substances (almid and amtizole) were administered intraperitoneally at doses of 25, 50, and 100 mg/kg. The substances were pre-dissolved in 0.3 ml of physiological sodium chloride solution. The control group received an equal volume of solvent, and the incubation period was 60 minutes. Antihypoxic effect was confirmed by an increased life expectancy of 20% or more in comparison with the control. Lifespan was defined as the period from the moment of placing the mice in the sealed syringe until the first agonal breath, after which the animals were quickly removed to preserve their lives.

The studied compounds can each be represented by the following formula:



where M is a metal-complexing agent, B is a base (almid), L is a ligand, and n is the number of water molecules. Table 1 presents the characteristics of the studied almid-containing metal-complex compounds.

Rectal temperature was measured three times in animals using an electrothermometer TPEM-1 during the experiment: before administering substances, before being placed in AH + Hc conditions, and after retrieval from the pharmacy calipers.

Two groups of mice were exposed to AH + Hc: the control group and group administered with a metal-complex compound to test its antihypoxic effect. After 24 hours,

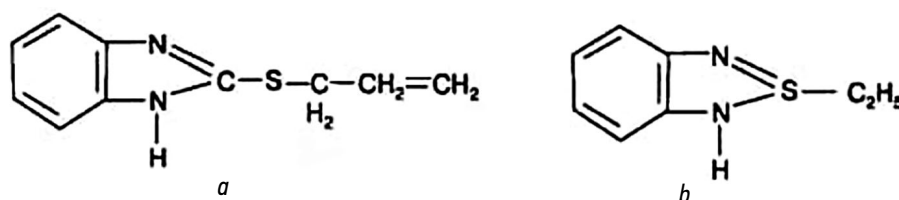


Fig. 1. Chemical formulas of almid (a) and bemityl (b)

Рис. 1. Химические формулы алмида (a) и бемитила (b)

Table 1. Characteristics of the studied almid-containing metal-complex compounds

Таблица 1. Характеристика исследованных алмидсодержащих металлокомплексных соединений

Cipher of chemical compounds	Base, <i>B</i>	Ligand, <i>L</i>	Metal-complexing agent, <i>M</i>
πQ2456	Almid	Phenylacetic acid	Magnesium
πQ2458	Almid	GHB	Calcium
πQ2460	Almid	Fumaric acid	Titanium
πQ2461	Almid	Dichloroacetic acid	Vanadium (II)

both groups were reexposed to AH + Hc to determine the duration of the antihypoxic effect. In the second stage of the experiment, the mice were kept in sealed conditions until death.

All results were processed statistically. Data comparison was performed by calculating the second-order error and power of *t*-criterion in pharmacological samples using modern information technologies in the public domain. This method was based on automating integration operations of Student's distribution and non-central Student's distribution. The comparison results were statistically significant at $p < 0.05$ [6].

RESULTS AND DISCUSSION

Table 2 summarizes the effects of almid-containing substances and comparison substances on rectal temperature and longevity in AH + Hc mice and shows that the initial core body temperature of the control group animals averaged 36.9°C and remained stable until they were placed in AH + Hc conditions. The animals' life expectancy was 40.53 ± 3.25 min under acute hypoxia conditions, which is typical for this technique [1, 7]. At the end of the experiment, 7 of 10 animals in the control group survived.

Table 2. Effect of almid-containing metal-complex compounds and comparison substances on rectal temperature and lifespan of mice exposed to acute hypoxic conditions with hypercapnia 1 h after administration

Таблица 2. Влияние алмидсодержащих металлокомплексных соединений и веществ сравнения на ректальную температуру и продолжительность жизни мышей, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 1 ч после введения

Groups, <i>n</i> = 10 in each	Dose, mg/kg	Rectal temperature before injection (<i>M</i> ± <i>m</i>), °C	Rectal temperature 1 h after injection (<i>M</i> ± <i>m</i>), °C	Temperature difference, °C	Lifespan, min (<i>M</i> ± <i>m</i>)	Number of survivors in a group
Control (1 group)	—	36.9 ± 1.7	36.8 ± 2.0	−0.1	40.53 ± 3.50	7
πQ2456 (3 groups)	25	36.5 ± 2.2	36.5 ± 1.8	0	35.44 ± 2.96	8
	50	37.1 ± 3.6	36.3 ± 12.6	−0.8	47.76 ± 3.61	7
	100	36.2 ± 2.8	35.2 ± 2.5	−1.0	50.20 ± 3.73*	7
πQ2458 (3 groups)	25	37.0 ± 2.4	34.2 ± 2.2*	−2.8	39.48 ± 3.59	5
	50	36.1 ± 3.3	33.5 ± 3.0*	−2.6	34.51 ± 3.74	3
	100	36.6 ± 2.5	31.0 ± 2.4**	−5.6	29.03 ± 2.88*	3
πQ2460 (3 groups)	25	37.2 ± 2.1	34.0 ± 1.9*	−3.2	58.33 ± 4.01*	10
	50	36.4 ± 2.3	32.4 ± 2.6*	−4.0	82.30 ± 4.49**	10
	100	36.7 ± 3.5	29.5 ± 3.7**	−7.2	102.46 ± 5.27**	9
πQ2461 (3 groups)	25	36.4 ± 3.1	35.7 ± 2.8	−0.7	38.77 ± 3.03	9
	50	36.7 ± 3.4	34.9 ± 2.2*	−1.8	40.07 ± 3.21	8
	100	36.7 ± 3.7	33.2 ± 3.1*	−3.5	42.85 ± 3.92	8
Almid (3 groups)	25	37.2 ± 2.7	34.3 ± 2.7	−2.9	39.44 ± 1.63	9
	50	37.2 ± 2.5	32.6 ± 2.4**	−4.6	63.20 ± 3.11*	10
	100	36.5 ± 3.7	31.1 ± 2.3**	−5.4	79.25 ± 3.81**	8
Amtizole (3 groups)	25	37.4 ± 2.2	34.2 ± 2.5*	−3.2	48.99 ± 3.12	10
	50	36.9 ± 2.6	33.6 ± 2.9**	−3.3	57.32 ± 3.40*	10
	100	37.2 ± 2.7	31.3 ± 2.6**	−5.9	87.59 ± 4.79**	8

Note: $p < 0.05$; ** — $p < 0.005$.
Примечание: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.005$.

Other metal-complex agents containing almid were ineffective, such as π Q2456 (magnesium and phenylacetic acid) and π Q2461 (vanadium and dichloroacetic acid), or had negative effects on animal longevity under acute hypoxia, including π Q2458 (calcium and gamma-oxybutyric acid). However, all newly studied compounds induced a statistically significant hypothermic effect, except π Q2456. This raises questions whether a direct correlation exists between a decrease in rectal temperature in animals exposed to a pharmacological agent and the antihypoxic effect of said substance. Nonetheless, studies have reported a correlation between the dynamics of these parameters [2, 4].

The negative impact of π Q2458 on the survival rate of animals under AH + Hc conditions should be noted. Among the 30 mice that received intraperitoneal injections of the substance, only 11 survived. Additionally, all animals that received doses of 50 and 100 mg/kg died within the next 24 hours of observation before the beginning of the second stage of the experiment, making them unusable for the final stage. The results may be attributed to the high toxicity of π Q2458, which is a characteristic of metal-complex compounds [4].

During the study, the comparison substances almid and amtizole were found to be reliable antihypoxants. However, Table 2 shows that their efficacy was weaker than that of π Q2460, which provided superior protection against hypoxia according to all evaluated criteria. Almid increased animal lifespan only at doses of 50 and 100 mg/kg by 55.9% ($p < 0.05$) and 95.5% ($p < 0.005$), respectively. The effect of amtizole was qualitatively similar to the protective effect of almid.

In the second stage of the study, the resistance of surviving mice to AH + Hc was reevaluated 24 hours after administration of the substances (Table 3).

Table 3 reveals that in most animals, rectal temperature gradually returned to normal 24 hours after substance administration. This can be considered an indicator of the termination of the effect of the studied metal-complex compounds [10]. However, even 1 day after the injections, the resistance of mice to AH + Hc remained high (π Q2460, almid, and amtizole). In groups where the effect was doubtful or absent (π Q2456 and π Q2461), a significant increase in resistance was observed in some doses compared to the 1 h control group (exposure of mice to AH + Hc on intact mice, stage 1).

Table 3. Effect of almid-containing metal-complex compounds and comparison substances on rectal temperature and lifespan of mice experiencing acute hypoxia (AH + Hc) with hypercapnia 24 h after administration

Таблица 3. Влияние алмидсодержащих металлокомплексных соединений и веществ сравнения на ректальную температуру и продолжительность жизни мышей, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 24 ч после введения

Groups	Dose received 24 h ago, mg/kg	Number of survivors in the group, <i>n</i>	Rectal temperature before AH + Hc (<i>M</i> ± <i>m</i>), °C	Lifespan, min (<i>M</i> ± <i>m</i>)
1 h Control (1 group)	—	10	36.9 ± 1.7	40.53 ± 3.50
24 h Control (1 group)	—	7	36.2 ± 4.4	54.57 ± 4.30 [#]
π Q2456 (3 groups)	25	8	35.8 ± 3.7	52.16 ± 3.15
	50	7	35.2 ± 4.9	52.23 ± 5.88 [#]
	100	7	35.1 ± 3.8	54.31 ± 5.13 ^{**}
π Q2458 (3 groups)	25	5	—	—
	50	3	—	—
	100	3	—	—
π Q2460 (3 groups)	25	10	35.4 ± 2.8	60.28 ± 3.01 [#]
	50	10	36.1 ± 2.7	67.34 ± 3.82 ^{**}
	100	9	34.6 ± 2.5	70.20 ± 4.10 ^{**}
π Q2461 (3 groups)	25	9	36.2 ± 3.5	46.52 ± 3.39
	50	8	36.1 ± 3.5	52.98 ± 4.27 [#]
	100	8	35.8 ± 4.3	49.64 ± 4.53
Almid (3 groups)	25	9	36.5 ± 3.6	49.10 ± 3.02
	50	10	37.1 ± 2.2	52.46 ± 3.29 [#]
	100	8	37.0 ± 4.2	57.41 ± 5.14 [#]
Amtizole (3 groups)	25	10	37.2 ± 3.7	50.24 ± 3.03
	50	10	36.3 ± 2.4	53.39 ± 3.63 [#]
	100	8	36.1 ± 4.5	61.88 ± 4.40 ^{**}

Note: [#] — $p < 0.05$ compared to the 1 h Control group, * — $p < 0.05$ compared to the 24 h Control group.

Примечание: [#] — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль 1 ч», * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль 24 ч».

The antihypoxic effect of the titanium metal complex $\pi Q2460$ was the most significant among all doses tested. The substance showed statistical significance when compared to the 1 h control group for three doses and to the 24 h control group for the 50 and 100 mg/kg doses. The efficacy of almid and amtizole was considerably lower than that of the metal-complex compound (Table 3).

During stage 2 of the experiment, an increased resistance to AH + Hc was detected even in the control group. The lifespan of animals subjected to repeated acute hypoxia (after 24 hours) was 34.6% longer than at the first stage, which was statistically significant ($p < 0.05$).

The results in stage 2 of the experiment confirmed the stable protective effect of $\pi Q2460$. After 1 day, the effect of $\pi Q2460$ leveled off for all studied doses, with increased lifespan under OH + Gk conditions ranging from 60 to 70 minutes. Based on the data obtained from comparing life expectancy in the control group, a hypothesis regarding the possibility of a preconditioning effect resulting from the primary effect of acute hypoxia on animal organisms was generated. Repeated exposure to acute hypoxic hypoxia has been shown to significantly increase the endurance of animals and humans to hypoxic conditions [1, 11, 12]. Antihypoxants may have a mitigating effect on the formation of the preconditioning effect, as confirmed by the presented

experiments, which showed increased resistance of mice to AH + Hc upon administration of low doses of metal complexes and antihypoxants.

The paradoxical effect mentioned was noticeable in relation to $\pi Q2456$. An increase in the protective effect of magnesium metal-complex compound was observed 1 day after its intraperitoneal administration, especially in doses of 25 and 50 mg/kg.

CONCLUSIONS

Among the compounds containing the antihypoxant almid as part of the complex molecule, $\pi Q2460$ (metal: titanium; ligand: fumaric acid) was found to have a distinct, dose-dependent protective effect in AH + Hc. This effect surpassed the effectiveness of almid and the reference antihypoxant amtizole. Moreover, the antihypoxic effect of $\pi Q2461$ persists for 24 hours after intraperitoneal administration, but is equalized for the studied doses of 25, 50, and 100 mg/kg. Additionally, repeated exposure to AH + Hc revealed a preconditioning effect of acute hypoxia, increasing the resistance of mice even with a single exposure to the hypoxic factor after 24 hours. Antihypoxic substances have a mitigating effect on the preconditioning effect of AH + Hc.

REFERENCES

- Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2018;17(1):69–79. (In Russ.) EDN: YXHXPI
- Shabanov PD. Adaptogens and antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2003;2(3):50–81. (In Russ.) EDN: HVYJHL
- Vislobokov AI, Marysheva VV, Shabanov PD. Membrane mechanisms of the antihypoxant effect of bemithyl and almid studied on mollusk neurons. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(6):9–11. (In Russ.) EDN: SVZXKH
- Evseev AV, Shabanov PD, Parfenov EhA, Pravdivtsev VA. *Acute exogenous hypoxia. Mechanisms of development and pharmacological correction*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2007. 224 p. (In Russ.)
- Luk'yanova LD, editor. *Methodological recommendations for experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic agents*. Moscow; 1990. 19 p. (In Russ.)
- Lyamets LL, Evseev AV. Methodology of descriptive statistical analysis of the nominal characteristics in the small sample sizes obtained a results of pharmacological studies. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):44–56. (In Russ.) EDN: ZYPZWP
- Kokovkin AV, Shevtsov VV, Shevtsov AV. Increasing the body's resistance to hypoxia and hypercapnia. In: Bugaev GV, Popova IE, editor. *Medico-biological and pedagogical bases of adaptation, sports activity and healthy lifestyle. Proceedings of the VI All-Russian distance science and practice conference with international participation*; 2017 Apr 27; Voronezh. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2017. P. 380–384. (In Russ.)
- Zholnin AV, Ovchinnikov AA, Nosova RL, et al. Titan phosphorus-containing complexonates on the organism physiological peculiarities in the Ural environmentally unfriendly situation. *Human. Sport. Medicine*. 2008;(19):101–104. (In Russ.) EDN: JUBYXH
- Shakhmardanov SA, Gulevskaya ON, Khananashvili YaA, et al. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases. *Journal of fundamental medicine and biology*. 2016;(3):16–30. (In Russ.) EDN: XQSIDV
- Evseev AV, Surmenev DV, Evseeva MA, et al. Comparative analysis of metal-complex and aminothiols antihypoxants efficiencies in the experiment. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;16(2):18–24. (In Russ.) EDN: UVETVO doi: 10.17816/RCF16218-24
- Oliynyk S, Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Bimolecular Therapy (Seoul)*. 2012;20(5):446–456. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446
- Shabanov PD. Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):263–284. (In Russ.) EDN: BEXXZK doi: 10.17816/phbn623094

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т. 17, № 1. С. 69–79. EDN: YXHXPI
2. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксанта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, № 3. С. 50–81. EDN: HVYJHL
3. Вислобоков А.И., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Мембранные механизмы действия антигипоксанта бемитила и алмида на нейроны моллюсков // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 6. С. 9–11. EDN: SVZXKH
4. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая экзогенная гипоксия. Механизмы развития и фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 224 с.
5. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / под ред. Л.Д. Лукьяновой. Москва, 1990. 19 с.
6. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18, № 2. С. 44–56. EDN: ZYPZWP
7. Коковкин А.В., Шевцов В.В., Шевцов А.В. Повышение устойчивости организма к гипоксии и гиперкапнии. В кн.: Сборник научных статей VI Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием: «Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни»; 27 апрель 2017; Воронеж / под ред. Г.В. Бугаева, И.Е. Поповой. Воронеж: Научная книга, 2017. С. 380–384.
8. Жолнин А.В., Овчинников А.А., Носова Р.Л., и др. Влияние фосфорсодержащих комплексонов титана на физиологические особенности организма в экологически неблагоприятных условиях Урала // Человек. Спорт. Медицина. 2008. № 19. С. 101–104. EDN: JUBYXH
9. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 3. С. 16–30. EDN: XQSIDV
10. Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., и др. Сравнительный анализ эффективности металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксанта в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 2. С. 18–24. EDN: UVETVO doi: 10.17816/RCF16218-24
11. Oliyunk S., Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance // Bimolecular Therapy (Seoul). 2012. Vol. 20, N. 5. P. 446–456. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446
12. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 263–284. EDN: BEXXZK doi: 10.17816/phbn623094

AUTHORS' INFO

***Andrey V. Evseev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Smolensk State Medical University; address: 303-28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia; ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712; e-mail: hypoxia@yandex.ru

Oleg A. Mosin, student; ORCID: 0009-0001-4427-6194; e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Marina A. Evseeva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-4048-5260; eLibrary SPIN: 6291-8901; e-mail: marinaevseyeva@yandex.ru

Vladimir A. Pereverzev, MD, Dr. Sci. (Medicine) Professor; eLibrary SPIN: 8210-9406; e-mail: pereverzev2010@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Викторович Евсеев**, д-р мед. наук, профессор, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28-303; ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712; e-mail: hypoxia@yandex.ru

Олег Алексеевич Мосин, студент; ORCID: 0009-0001-4427-6194; e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Марина Анатольевна Евсеева, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-4048-5260; eLibrary SPIN: 6291-8901; e-mail: marinaevseyeva@yandex.ru

Владимир Алексеевич Переверзев, д-р мед. наук, профессор; eLibrary SPIN: 8210-9406; e-mail: pereverzev2010@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Vitaly A. Pravdivtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1053-7795; eLibrary SPIN: 1918-7778;
e-mail: pqrstvap@mail.ru

Dmitry V. Stepanov, Senior Lecturer, Researcher;
ORCID: 0000-0003-2383-4166; e-mail: dima-st@mail.ru

Sergey V. Aleksashkin, Researcher;
ORCID: 0009-0000-3161-0416; e-mail: alexashkin1000@gmail.com

Виталий Андреевич Правдивцев, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1053-7795; eLibrary SPIN: 1918-7778;
e-mail: pqrstvap@mail.ru

Дмитрий Владимирович Степанов, старший преподаватель,
научный сотрудник; ORCID: 0000-0003-2383-4166;
e-mail: dima-st@mail.ru

Сергей Викторович Алексашкин, научный сотрудник;
ORCID: 0009-0000-3161-0416; e-mail: alexashkin1000@gmail.com

УДК 615.03: 616-005.4

DOI <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

Научная статья

Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции

Е.Н. Якушева, А.В. Шулькин, Ю.В. Абаленихина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Расстройство, вызванное употреблением алкоголя (этанолa), это разрушительное состояние, при котором отмечается нарушение энергетических и метаболических процессов, а также активизация процессов свободно-радикального окисления. Именно поэтому патогенетически обосновано в комплексной терапии данной патологии применение антиоксидантов, в частности оригинального отечественного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината.

Цель — изучить эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината при внутривенном, внутримышечном и внутрижелудочном способах введения мышам-самцам ICR при моделировании алкогольной абстиненции.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на здоровых, свободных от патогенной флоры мышах-самцах аутбредного стока ICR в возрасте 9–10 нед. средней массой $25,4 \pm 0,2$ г. Алкогольную зависимость у животных моделировали постепенным повышением этанола в поилке с 1 до 3, 6, 10 % через каждые 2 дня. При достижении концентрации 10 % животным давали 1 бутылку спирта с 1 бутылкой воды через день и 2 бутылками спирта в промежуточные дни. Положение бутылок (слева / справа) меняли между каждым сеансом доступа к алкоголю. Спустя 6 нед. у животных убирали раствор 10 % спирта. Начинали введение этилметилгидроксипиридина сукцината и физраствора (группа контроля) 2 раза в день в течение 7 дней. Препарат вводили внутривенно (50 и 100 мг/кг), внутримышечно (50 и 100 мг/кг) и внутрижелудочно (100 и 150 мг/кг).

Результаты. В настоящем исследовании установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол® при внутривенном (50 и 100 мг/кг), внутримышечном (50 и 100 мг/кг) и внутрижелудочном (100 и 150 мг/кг) введении 2 раза в день в течение 7 дней при проявлениях алкогольной абстиненции на модели алкогольной зависимости у мышей ICR, обладает выраженной фармакологической активностью, которая проявляется в снижении объема потребления алкоголя, улучшении горизонтальной и вертикальной активности в тесте «открытое поле», улучшении координации движений, уменьшении выраженности абстинентного синдрома, выявленного в тесте на способность к гнездованию.

Заключение. Таким образом, этилметилгидроксипиридин сукцинат при внутривенном (50 и 100 мг/кг), внутримышечном (50 и 100 мг/кг) и внутрижелудочном (100 и 150 мг/кг) введении мышам самцам ICR оказывал выраженное терапевтическое воздействие при моделировании алкогольной абстиненции.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; хроническая алкогольная интоксикация; здоровые SPF мыши стока ICR.

Как цитировать

Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Абаленихина Ю.В. Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

DOI <https://doi.org/10.17816/phbn625395>
Research Article

Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal

Elena N. Yakusheva, Alexey V. Shchulkin, Yulia V. Abalenikhina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Alcohol (ethanol) use disorder is a destructive condition with alterations in impaired energy and metabolic processes and activation of free radical oxidation processes. Therefore, the use of antioxidants in the complex therapy of this pathology is pathogenetically justified, one of which is the original domestic drug ethylmethylhydroxypyridine succinate.

AIM: To examine the effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in intravenous, intramuscular, and intragastric methods of administration to male ICR mice in modeling alcohol withdrawal.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on 9- to 10-week-old male specific pathogen-free mice of the ICR outflow with an average weight of 25.4 ± 0.2 g. Alcohol dependence in animals was modeled by a gradual increase in ethanol in the drinker from 1% to 3%, 6%, and 10% every 2 days. Upon reaching a concentration of 10%, the animals were given one bottle of alcohol and one bottle of water every other day and two bottles of alcohol on intermediate days. The position of the bottles (left/right) was changed between each alcohol access session. After 6 weeks, 10% alcohol was removed. The administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate and saline solution (control group) was started twice a day for 7 days. Ethylmethylhydroxypyridine succinate was administered intravenously (50 and 100 mg/kg), intramuscularly (50 and 100 mg/kg), and intragastrically (100 and 150 mg/kg).

RESULTS: Ethylmethylhydroxypyridine succinate was administered intravenously (50 and 100 mg/kg), intramuscularly (50 and 100 mg/kg), and intragastrically (100 and 150 mg/kg) two times a day for 7 days resulted in the manifestations of alcohol withdrawal in ICR mice with alcohol dependence. It had pronounced pharmacological activity, which manifested in a decrease in alcohol consumption, improvement of horizontal and vertical activities, improvement of movement coordination, and a decrease in the severity of withdrawal syndrome detected in the nesting ability test.

CONCLUSION: When administered intravenously (50 and 100 mg/kg), intramuscularly (50 and 100 mg/kg), and intragastrically (100 and 150 mg/kg) to male mice, ICR had a pronounced therapeutic effect in modeling alcohol withdrawal.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; chronic alcohol intoxication; ICR drain mouse SPF.

To cite this article

Yakusheva EN, Shchulkin AV, Abalenikhina YuV. Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):61–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625395>

Received: 14.11.2023

Accepted: 23.01.2024

Published: 14.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Расстройство, вызванное употреблением алкоголя (этанола), — это разрушительное состояние, от которого страдают более 280 млн человек во всем мире [1]. Нарушение контроля над употреблением алкоголя приводит к физиологической зависимости, однако люди продолжают им злоупотреблять, несмотря на пагубные последствия для своего здоровья, личной и профессиональной жизни. Злоупотребление алкоголем часто сочетается с другими нервно-психическими расстройствами, включая расстройства настроения, такие как депрессия [2], биполярное расстройство [3] и тревожные расстройства [4]. Пациенты с этими множественными диагнозами хуже реагируют на лечение и имеют негативные исходы заболевания [5].

Доступные в настоящее время лекарства от алкогольной зависимости, такие как баклофен, имеют ограниченную эффективность, серьезные побочные эффекты и высокую частоту рецидивов [6]. Поэтому существует острая необходимость выявления новых биологических мишеней и разработки терапевтических и профилактических стратегий борьбы с алкогольной зависимостью. Учитывая высокую частоту сопутствующих расстройств центральной нервной системы, предпочтение стоит отдавать лекарственным веществам с полимодальным действием.

Учитывая важную роль нарушений энергетических и метаболических процессов, а также активизации процессов свободно-радикального окисления в развитии алкогольного повреждения нейронов [7], патогенетически обосновано в комплексной терапии данной патологии применение антиоксидантов. Эти препараты снижают скорость окислительных процессов, блокируют отрицательное действие свободных радикалов, тем самым повышая порог возбуждения в головном мозге. Одним из высокоактивных антиоксидантов, обладающим также антигипоксической и нейропротекторной активностью, является оригинальный отечественный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС, Мексидол®).

Цель исследования — изучение эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) при внутривенном, внутримышечном и внутривентрикулярном введении мышам-самцам ICR при моделировании алкогольной абстиненции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на здоровых, свободных от патогенной флоры мышах самцах аутбредного стока ICR в возрасте 9–10 нед. средней массой $25,4 \pm 0,2$ г и было одобрено биоэтической комиссией (протокол № 32 от 12.04.2023 г.). Животные при моделировании алкогольной зависимости содержались группами по 10 мышей. Концентрацию этанола в поилке (ОАО «Флора Кавказа»,

серия 830820, срок годности: до 08.2025) в течение срока моделирования медленно повышали (1, 3, 6, 10 %). Повышение концентрации производили через каждые 2 дня. При достижении концентрации этанола 10 % животные были помещены в индивидуальные клетки до конца исследования [8, 9]. После этого мышам из групп моделирования давали 1 бутылку спирта с 1 бутылкой воды через день и 2 бутылками спирта в промежуточные дни. Положение бутылок (слева/справа) меняли перед каждым сеансом доступа к алкоголю. Мышам из группы 1 давали 2 бутылки воды на протяжении всего исследования.

Спустя 6 нед. у животных убирали раствор 10 % спирта. Начинали введение препарата ЭМГПС и физраствора (группа контроля) 2 раза в день в выбранных дозах в течение 7 дней.

Животные были разделены на 10 групп ($n = 10$ в каждой группе):

1 группа — интактные животные;

2, 3, 4 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутривенно, внутримышечно или внутривентрикулярно вводили физиологический раствор;

5, 6 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутривенно вводили ЭМГПС в дозе 50 или 100 мг/кг соответственно 2 раза в день в течение 7 дней;

7, 8 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутримышечно вводили ЭМГПС в дозе 50 или 100 мг/кг соответственно 2 раза в день в течение 7 дней;

9, 10 группы — животные, которым после моделирования алкогольной абстиненции внутривентрикулярно вводили ЭМГПС в дозе 100 или 150 мг/кг соответственно 2 раза в день в течение 7 дней.

После окончания введения, во время периода отмены, у животных регистрировали потребление алкоголя и выполняли следующие функциональные тесты.

Тест локомоторной активности животных «открытое поле» проводили через 24 ч после начала периода отмены. В течение 3 мин регистрировали параметры горизонтальной и вертикальной активности;

Тест на координацию грызунов проводили с помощью прибора «Dual Species Economex Rota-Rod» (Германия). За 3 дня до окончания моделирования начинали обучение тесту (тестирование через 24 ч после начала периода отмены). Установка представляет собой приподнятый на высоту 60 см вращающийся стержень диаметром 6 см. Обучение на установке «Rota-Rod» проводили в течение 3 дней (за 3 дня до начала периода отмены), начиная с неподвижного стержня (5–30 с), затем вращающийся стержень с постоянной скоростью 5 об/мин, далее ускоряющийся стержень. На 5-й день после начала обучения (через 24 ч после начала периода отмены) проводили заключительное тестирование. Фиксировали время падения животного по таймеру. Способность животных сохранять

равновесие и увеличивать время нахождения на вращающемся стержне под действием изучаемого вещества, вводимого на фоне этанола, рассматривали как способность уменьшать токсическое действие этанола и восстанавливать координацию движения.

Обогащающая среда. После функциональных тестирований (на следующие сутки после отмены этилового спирта) животным в клетки давали обогащающую среду в виде материала для гнездования. Клетки осматривали 1 раз в сутки, отсутствие гнезд или собранного материала в одном углу говорит о степени выраженности абстинентного синдрома.

После выполнения функциональных тестов животным возобновляли алкогольную мотивацию на 1 сут с регистрацией потребления алкоголя (49-й день исследования).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.1. Полученные количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Достоверность различий между более чем двумя группами оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с post-hoc Duncan. Для сравнения двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента. Для анализа частотных показателей использовался критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 42–43-й день исследования при сравнении потребления воды и 10 % спирта внутри каждой группы, были найдены достоверные отличия в группах 2–10. Спустя 6 нед. потребления раствора 10 % спирта все животные стали отдавать предпочтение 10 % спирту, что говорит об успешном моделировании у животных алкогольной зависимости (табл. 1).

На 49–50-й день исследования после возобновления алкогольной мотивации количество потребления воды между всеми группами было одинаковым. При сравнении количества потребления воды и спирта внутри каждой группы были найдены достоверные отличия в контрольных

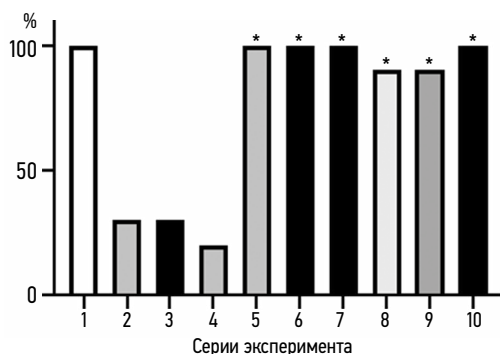


Рис. 1. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на гнездование мышей * $p < 0,05$ — достоверные различия с группой 1 (интактные животные)

Fig. 1. The effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on mouse nesting * $p < 0.05$ — significant differences in group 1 (intact animals)

группах 2–4, эти животные потребляли больше спирта, чем воды, на 104, 90 и 119 % соответственно ($p < 0,05$). При сравнении количества потребления спирта между группами выявлены отличия у всех экспериментальных групп 5–10 от их парной контрольной группы, животные экспериментальных групп потребляли спирта на 40, 44, 43, 47, 50 и 55 % меньше соответственно. Внутри экспериментальных групп отличий в потреблении воды и спирта отмечено не было (табл. 1).

В тесте открытое поле были получены следующие результаты (табл. 2). На 2-й день отмены алкоголя животные из групп положительного контроля 2–4 проявляли статистически меньшую горизонтальную активность и вертикальную активность относительно группы 1. Горизонтальная активность уменьшилась на 21, 19 и 18 % ($p < 0,05$), а вертикальная активность уменьшилась на 55, 40 и 41 % относительно группы 1 ($p < 0,05$). Животные из групп 5, 6, 8, 9, 10 проявляли статистически большую вертикальную активность по сравнению с животными из групп положительного контроля при аналогичных способах введения. Эта разница составляет 94, 156, 34, 25 и 44 % ($p < 0,05$) соответственно вышеуказанным группам животных. Животные из группы 7 проявляли статистически большую горизонтальную активность на 16 % относительно животных из группы 3 (см. табл. 2).

Показатели локомоторной активности представлены в таблице 2.

Относительно группы 1 животные из группы положительного контроля 2–4 находились на вращающемся стержне меньше времени на 23, 23 и 21 % ($p < 0,05$) соответственно. В показателе координации движений группы животных 5, 6, 9, 10, получавшие ЭМГПС внутривенно и перорально, держались на вращающемся стержне статистически дольше, чем группы положительного контроля. При внутривенном способе введения ЭМГПС относительно контрольной группы 2 животные из групп 5 и 6 находились на стержне дольше на 26 % ($p < 0,05$). При внутримышечном способе введения ЭМГПС относительно контрольной группы 3 время нахождения на вращающемся стержне животных из групп 7 и 8 было продолжительнее на 14 и 19 % соответственно ($p < 0,05$). При пероральном способе введения ЭМГПС зондом в желудок относительно контрольной группы 4 время нахождения на вращающемся стержне животных из групп 9 и 10 было дольше на 18 % ($p < 0,05$).

Влияние ЭМГПС на гнездование представлено на рисунке 1. Все животные из группы 1, потреблявшие воду на протяжении всего исследования, делали гнезда за 1 сут (с 44-го на 45-й день исследования). Продолжительное потребление раствора спирта способствовало тому, что далеко не все животные из групп 2–4 делали гнезда. В группе 2 сделали домик всего 3 животных, в группе 3 — 3 животных и в группе 4 — 2 животных, в то время как все животные из групп 5–7, 10 сделали гнезда за 1 сут. Животные из групп 8, 9 за 1 сут сделали гнезда в 9 из 10 возможных случаев.

Таблица 1. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на потребление воды и этанола, г/кг/сут, $M \pm SD$
Table 1. Effect of ethylmethylhydroxyuridine succinate on water and alcohol consumption (g/kg/day, $M \pm SD$)

Показатели потребления	Серии эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Потребление воды, 42–43-й день	135,5 ± 31,0	112,9 ± 19,1	100,7 ± 25,0	113,4 ± 35,4	110,6 ± 30,6	102,4 ± 31,9	110,3 ± 29,5	107,8 ± 22,0	109,7 ± 20,6	85,5 ± 21,6
Потребление этанола, 42–43-й день	118,6 ± 31,9	183,0 ± 57,2 [#]	195,7 ± 50,8 [#]	180,5 ± 56,7 [#]	179,6 ± 15,9 [#]	202,8 ± 48,9 [#]	194,9 ± 35,0 [#]	193,6 ± 43,6 [#]	214,0 ± 27,8 [#]	204,3 ± 41,1 [#]
Потребление воды, 49–50-й день	121,1 ± 48,1	98,3 ± 14,8	98,0 ± 14,0	85,8 ± 36,2	116,1 ± 50,1	109,5 ± 33,4	116,5 ± 39,0	103,1 ± 43,4	116,6 ± 37,9	103,9 ± 33,4
Потребление этанола, 49–50-й день	198,2 ± 44,1	200,2 ± 28,6 [#]	186,1 ± 37,3 [#]	188,0 ± 51,7 [#]	120,6 ± 41,4 [^]	111,9 ± 41,5 [^]	106,2 ± 37,8 [^]	99,0 ± 36,0 [^]	109,8 ± 63,3 [^]	98,6 ± 29,3 [^]

Примечание: [^] $p < 0,05$ — относительно своей парной контрольной группы (t -критерий Стьюдента); [#] $p < 0,05$ — для отличий в потреблении воды и этанола внутри одной группы (t -критерий Стьюдента).
Note: [^] $p < 0,05$ — relative to their paired control group (Student's t -test); [#] $p < 0,05$ — for differences in water and ethanol consumption within the same group (Student's t -test).

Таблица 2. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на поведение животных, $M \pm SD$
Table 2. Effect of ethylmethylhydroxyuridine succinate on animal behavior, $M \pm SD$

Показатели поведения	Серии эксперимента									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Горизонтальная активность, л	389 ± 30	307 ± 42 [#]	317 ± 54 [#]	318 ± 48 [#]	339 ± 39	345 ± 42	367 ± 37 [*]	354 ± 38	356 ± 41	337 ± 33
Вертикальная активность, л	36,8 ± 8,5	16,4 ± 7,0 [#]	22,2 ± 5,8 [#]	21,6 ± 5,3 [#]	31,8 ± 8,9 [*]	42 ± 6,4 [*]	26,0 ± 6,1	29,8 ± 6,9 [*]	27,0 ± 3,9 [*]	31,2 ± 4,8 [*]
Координация движений, с	178,2 ± 2,8	138,1 ± 31,7 [#]	137,8 ± 32,7 [#]	141,7 ± 23,6 [#]	174,2 ± 7,5 [*]	174,2 ± 7,4 [*]	157,4 ± 17,7	163,6 ± 15,8	167,6 ± 13,8 [*]	167,3 ± 14,0 [*]

Примечание: ^{*} $p < 0,05$ — относительно группы положительного контроля при аналогичном введении тестируемого вещества (t -критерий Стьюдента); [#] $p < 0,05$ — относительно группы 1 отрицательный контроль (ANOVA, post hoc Duncan).
Note: ^{*} $p < 0,05$ — relative to the positive control group with similar administration of the test substance (Student's t -test); [#] $p < 0,05$ —relative to group 1 negative control (ANOVA, post hoc Duncan).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе расстройств, вызванных злоупотреблением алкоголя. Например, показано, что метаболизм этанола в первичных нейронах человека алкогольдегидрогеназой или цитохромом P450-2E1 сопровождается генерацией активных форм кислорода [10]. Выявлено нарушение митохондриального тканевого дыхания после острого и хронического воздействия этанола, приводящее к снижению продукции аденозинтрифосфата и усиленному образованию активных форм кислорода [11]. Дисбаланс между выработкой свободных радикалов и антиоксидантными системами клетки, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, запускает перекисное окисление липидов (ПОЛ), инактивацию белков и повреждение ДНК, приводящее к митохондриальной дисфункции, гибели клеток и развитию воспалительной реакции. Мозг особенно уязвим к воздействию алкоголя, поскольку он быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и изменяет нейротрансмиссию. Все вышеизложенное приводит к изменению передачи сигналов нейронов и ингибированию нейрогенеза [12, 13].

В развитии алкогольной зависимости особенно важным является мезолимбический путь дофамина, который проецируется от вентральной покрышки в среднем мозге к прилежащему ядру в переднем мозге [14]. В рамках настоящего исследования оценивалась эффективность оригинального российского лекарственного препарата ЭМГПС при развитии алкогольной абстиненции.

В ходе исследования было установлено, что внутривенное, внутримышечное и внутривентрикулярное введение ЭМГПС оказывает выраженное терапевтическое воздействие, которое проявлялось в снижении объема потребления алкоголя, улучшении горизонтальной и вертикальной активности в тесте «открытое поле», а также координации движений, уменьшении выраженности абстинентного синдрома, выявленного в тесте на способность к гнездованию.

В многочисленных исследованиях было показано, что ЭМГПС обладает способностью связывать свободные радикалы (супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал), повышает активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы), подавляет развитие глутаматной эксайтотоксичности, усиливает экспрессию транскрипционных факторов Nrf2 и HIF1a [15]. Таким образом, благодаря прямой и непрямой антиоксидантной активности ЭМГПС может предотвращать повреждение биомолекул, вызванное активацией ПОЛ, при алкогольной интоксикации.

Сукцинат, входящий в состав ЭМГПС, поддерживает работу II комплекса дыхательной цепи [15], и, таким образом, может улучшать энергопродукцию в нейронах при алкогольной интоксикации. Недавно было

показано, что сукцинат активирует специфические сукцинатные рецепторы, что также вносит вклад в реализацию нейропротекторной активности тестируемого вещества [16].

ЭМГПС оказывает мембраностабилизирующее действие, модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, ГАМК-бензодиазепиновый [17], что может опосредовать его терапевтическое действие при развитии алкогольной зависимости [18].

ВЫВОД

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что ЭМГПС (Мексидол®) при внутривенном (50 и 100 мг/кг), внутримышечном (50 и 100 мг/кг) и внутривентрикулярном (100 и 150 мг/кг) введении 2 раза в день в течение 7 дней при проявлениях алкогольной абстиненции на модели алкогольной зависимости у мышей ICR обладает выраженной фармакологической активностью, которая проявляется в снижении объема потребления алкоголя, улучшении горизонтальной и вертикальной активности, а также координации движений, уменьшении выраженности абстинентного синдрома, что позволяет достоверно уменьшить или полностью устранить отслеживаемые симптомы, вызванные алкогольным абстинентным синдромом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Е.Н. Якушева — разработка общей концепции, написание статьи; А.В. Щулькин — анализ полученных результатов; Ю.В. Абаленихина — статистическая обработка результатов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: E.N. Yakusheva — development of a general concept, writing an article; A.V. Shchulkin — analysis of the results; Yu.V. Abalenikhina — statistical processing of the results.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glantz M.D., Bharat C., Degenhardt L., et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys // *Addict Behav.* 2020. Vol. 102. ID 106128. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106128
2. Brière F.N., Rohde P., Seeley J.R., et al. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood // *Compr Psychiatry.* 2014. Vol. 55, N. 3. P. 526–533. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.10.007.
3. Farren C.K., Hill K.P., Weiss R.D. Bipolar disorder and alcohol use disorder: A Review // *Curr Psychiatry Rep.* 2012. Vol. 6, N. 14. P. 659–666. doi: 10.1007/s11920-012-0320-9
4. Schneier F.R., Foose T.E., Hasin D.S., et al. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Psychol Med.* 2010. Vol. 40, N. 6. P. 977–988. doi: 10.1017/S0033291709991231
5. Prior K., Mills K., Ross J., Teesson M. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population // *Drug Alcohol Rev.* 2017. Vol. 36, N. 3. P. 317–324. doi: 10.1111/dar.12419
6. Beraha E.M., Saleminck E., Goudriaan A.E., et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26, N. 12. P. 1950–1959. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006
7. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanisms of cocaine and ethanol // *Neurotox Res.* 2015. Vol. 28, N. 3. P. 253–267. doi: 10.1007/s12640-015-9536-x
8. Vranjkovic O., Winkler G., Winder D.G. Ketamine administration during a critical period after forced ethanol abstinence inhibits the development of time-dependent affective disturbances // *Neuropsychopharmacology.* 2018. Vol. 43, N. 9. P. 1915–1923. doi: 10.1038/s41386-018-0102-0
9. Holleran K.M., Wilson H.H., Fetterly T.L., et al. Ketamine and MAG lipase inhibitor-dependent reversal of evolving depressive-like behavior during forced abstinence from alcohol drinking // *Neuropsychopharmacology.* 2016. Vol. 41, N. 8. P. 2062–2071. doi: 10.1038/npp.2016.3
10. Haorah J., Ramirez S.H., Floreani N., et al. Mechanism of alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury // *Free Radic Biol Med.* 2008. Vol. 45, N. 11. P. 1542–1550. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.030
11. Bailey S.M., Cunningham C.C. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes // *Hepatology.* 1998. Vol. 28, N. 5. P. 1318–1326. doi: 10.1002/hep.510280521
12. Tsermpini E.E., Plemenitaš I.A., Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review // *Antioxidants (Basel).* 2022. Vol. 11, N. 7. ID 1374. doi: 10.3390/antiox11071374
13. Hernández J.A., López-Sánchez R.C., Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage // *Oxid Med Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. ID 1543809. doi: 10.1155/2016/1543809
14. Sun M., Wu C., Liu L., et al. Interplay between the renin angiotensin system and oxidative stress contributes to alcohol addiction by stimulating dopamine accumulation in the mesolimbic pathway // *Biochem Pharmacol.* 2023. Vol. 212. ID 115578. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115578
15. Щулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 12-2. С. 87–93. EDN: PPTGEP doi: 10.17116/jnevro201811812287
16. Sanchez M., Hamel D., Bajon E., et al. The succinate receptor SUCNR1 resides at the endoplasmic reticulum and relocates to the plasma membrane in hypoxic conditions // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 14. ID 2185. doi: 10.3390/cells11142185
17. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрогенные эффекты и механизм действия // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2001. Т. 1, № 1. С. 2–12.
18. Востриков В.В. Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023. Т. 14, № 3. С. 193–201. EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969

REFERENCES

1. Glantz MD, Bharat C, Degenhardt L, et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addict Behav.* 2020;102:106128. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106128
2. Brière FN, Rohde P, Seeley JR, et al. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry.* 2014;55(3):526–533. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.10.007.
3. Farren CK, Hill KP, Weiss RD. Bipolar disorder and alcohol use disorder: A Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;6(14):659–666. doi: 10.1007/s11920-012-0320-9
4. Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, et al. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2010;40(6):977–988. doi: 10.1017/S0033291709991231
5. Prior K, Mills K, Ross J, Teesson M. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population. *Drug Alcohol Rev.* 2017;36(3):317–324. doi: 10.1111/dar.12419
6. Beraha EM, Saleminck E, Goudriaan AE, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(12):1950–1959. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006
7. Pereira RB, Andrade PB, Valentão P. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanisms of cocaine and ethanol. *Neurotox Res.* 2015;28(3):253–267. doi: 10.1007/s12640-015-9536-x
8. Vranjkovic O, Winkler G, Winder DG. Ketamine administration during a critical period after forced ethanol abstinence inhibits the development of time-dependent affective disturbances. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(9):1915–1923. doi: 10.1038/s41386-018-0102-0
9. Holleran KM, Wilson HH, Fetterly TL, et al. Ketamine and MAG lipase inhibitor-dependent reversal of evolving depressive-like

behavior during forced abstinence from alcohol drinking. *Neuro-psychopharmacology*. 2016;41(8):2062–2071. doi: 10.1038/npp.2016.3

10. Haorah J, Ramirez SH, Floreani N, et al. Mechanism of alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(11):1542–1550. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.030

11. Bailey SM, Cunningham CC. Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998;28(5):1318–1326. doi: 10.1002/hep.510280521

12. Tsermpini EE, Plemenitaš IA, Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: a systematic review. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1374. doi: 10.3390/antiox11071374

13. Hernández JA, López-Sánchez RC, Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1543809. doi: 10.1155/2016/1543809

14. Sun M, Wu C, Liu L, et al. Interplay between the renin angiotensin system and oxidative stress contributes to alcohol

addiction by stimulating dopamine accumulation in the mesolimbic pathway. *Biochem Pharmacol*. 2023;212:115578. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115578

15. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2018;118(12-2):87–93. EDN: PPTGEP doi: 10.17116/jnevro201811812287

16. Sanchez M, Hamel D, Bajon E, et al. The succinate receptor SUCNR1 resides at the endoplasmic reticulum and relocates to the plasma membrane in hypoxic conditions. *Cells*. 2022;11(14):2185. doi: 10.3390/cells11142185

17. Voronina TA. Antioxidant mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):2–12. (In Russ.)

18. Vostrikov VV. The use of cytoflavin in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):193–201. EDN: FNEBZH doi: 10.17816/phbn567969

ОБ АВТОРАХ

***Елена Николаевна Якушева**, д-р мед. наук, профессор; Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9, Россия; ORCID: 0000-0001-6887-4888; eLibrary SPIN: 2865-3080; e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

Алексей Владимирович Шулькин, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-1688-0017; eLibrary SPIN: 2754-1702; e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Юлия Владимировна Абаленихина, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-0427-0967; eLibrary SPIN: 4496-9027; e-mail: abalenihiina88@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Elena N. Yakusheva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; Ryazan State Medical University; address: 9, Vysokovoltynaya str. , Ryazan, 390026, Russia; ORCID: 0000-0001-6887-4888; eLibrary SPIN: 2865-3080; e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

Aleksey V. Shchulkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-1688-0017; eLibrary SPIN: 2754-1702; e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Yuliya V. Abalenikhina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-0427-0967; eLibrary SPIN: 4496-9027; e-mail: abalenihiina88@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625963>

Research Article

Role of bioenergetic hypoxia in the morphological transformation of the myocardium during vibration disease

Victoria V. Vorobyova^{1, 2}, Olga S. Levchenkova³, Karina V. Lenskaya¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Analysis of literature on the structural changes in the heart in patients with vibration disease using echocardiographic research methods revealed a concentric type of remodeling of the left ventricular chambers, which is associated with a high risk of cardiovascular complications, including sudden cardiac death, in people of working age.

AIM: To determine the role of bioenergetic hypoxia in the development of morphological transformation of the myocardium to substantiate the efficacy of pharmacotherapy for vibration disease.

MATERIALS AND METHODS: The energy production activity of cellular systems of heart tissue in vitro was analyzed by the polarographic method using a closed galvanic-type oxygen sensor (Clark electrode). The stressful effects of vibration were confirmed by the dynamics of the morphohistological picture of changes in the myocardial tissue of the left ventricle in the apical region after standard alcohol–paraffin wiring and staining of histological preparations with hematoxylin and eosin.

RESULTS: Evaluation of the morphometric and bioenergetic parameters of cardiomyocytes under various experimental vibration modes (7, 21, and 56 sessions with a frequency of 8 and 44 Hz) confirmed the relationship between the provision of tissue with energy potential and morphological signs of pathological structural changes in the myocardial tissue, such as hypertrophy of cardiomyocytes, development of fibrosis, restructuring of the vascular bed, and necrosis.

CONCLUSION: Analysis of the relationship between energy metabolism and morphohistological transformation of heart tissue allows us to resolve the role of universal and specific mechanisms in cardiac remodeling in the presence of vibration and pathogenetically substantiate the choice of drugs that not only have a vibration-protective effect but also inhibit pathological structural changes in the myocardial tissue.

Keywords: vibration; hypoxia; energy metabolism; hypertrophy and fibrosis of cardiomyocytes; myocardial remodeling.

For citation

Vorobyova VV, Levchenkova OS, Lenskaya KV. Role of bioenergetic hypoxia in the morphological transformation of the myocardium during vibration disease. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):69–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625963>

Received: 10.12.2023

Accepted: 15.01.2024

Published: 14.03.2024

УДК 616.127:599.325

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625963>

Научная статья

Роль биоэнергетической гипоксии в морфологической трансформации миокарда при вибрационной болезни

В.В. Воробьева^{1, 2}, О.С. Левченкова³, К.В. Ленская¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;³ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Анализ литературных источников, посвященных изучению структурных изменений со стороны сердца у больных вибрационной болезнью с помощью эхокардиографических методов исследования, выявил концентрический тип ремоделирования камер левого желудочка, ассоциированный с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе внезапной кардиальной смерти у лиц трудоспособного возраста.

Цель — определить роль биоэнергетической гипоксии в развитии морфологической трансформации миокарда для обоснования фармакотерапии вибрационной болезни.

Материалы и методы. Изучение активности энергопродукции клеточных систем ткани сердца *in vitro* проводили полярографическим методом с помощью закрытого кислородного датчика гальванического типа (электрод Кларка). Стрессирующее воздействие вибрации подтверждали динамикой морфогистологической картины изменений ткани миокарда левого желудочка в области верхушки после стандартной спиртово-парафиновой проводки и окраски гистологических препаратов гематоксилином и эозином.

Результаты. Оценка морфометрических и биоэнергетических показателей кардиомиоцитов на фоне различных экспериментальных режимов вибрации (7, 21, 56 сеансов с частотой 8, 44 Гц) подтверждает взаимосвязь между обеспеченностью ткани энергетическим потенциалом и формированием морфологических признаков патологической структурной перестройки в виде гипертрофии кардиомиоцитов, развития фиброза, изменения сосудистого русла, а также некроза.

Заключение. Анализ взаимосвязи энергетического обмена и морфогистологической трансформации ткани сердца позволяет поставить вопрос о роли универсальных и специфических механизмов в ремоделировании сердца на фоне вибрации и патогенетически обосновать выбор лекарственных препаратов, не только обладающих вибропротективным, но и тормозящих патологическую структурную перестройку ткани миокарда, действием.

Ключевые слова: вибрация; гипоксия; энергетический обмен; гипертрофия; фиброз кардиомиоцитов; ремоделирование миокарда.

Как цитировать

Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В. Роль биоэнергетической гипоксии в морфологической трансформации миокарда при вибрационной болезни // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 69–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625963>

BACKGROUND

The significant increase in morbidity and disability caused by occupational vibration results in serious social, economic, and medical problems. Therefore, the pathogenesis of hand–arm vibration syndrome (HAVS) and search for pathogenetic therapy should be further studied [1]. The significance of HAVS is increasing in both medical and social contexts owing to the loss of working capacity among young people employed in industries such as aviation, mining, heavy-duty machine operation, and construction equipment.

Clinical data regarding the functional state of the heart in HAVS patients showed that prolonged exposure to vibration leads to the development of myocardial remodeling processes [2]. Concentric left ventricular hypertrophy is observed in 31.8% of HAVS patients and is associated with the highest risk of cardiovascular complications, including sudden cardiac death, myocardial infarction, heart failure, and ventricular arrhythmias [3–5].

Cardiac tissue undergoes pathological structural rearrangement, called remodeling, which is determined by the structural reorganization and adaptive energy metabolism rearrangement of tissues. The assessment of myocardial condition exposed to experimental [6] and industrial pathological factor vibration [7] is complex. It includes the analysis of energy metabolism and morphohistological transformation of heart tissue. This reveals the role of universal [8] and specific mechanisms in remodeling and confirms the choice of drugs that have a vibration-protective effect and inhibit pathological structural rearrangement of myocardial tissue [9].

MATERIALS AND METHODS

The energy production of cardiac tissue cell systems *in vitro* was analyzed using a polarographic method with a closed galvanic-type oxygen sensor (Clark electrode). The detailed methodology and composition of media for tissue homogenate isolation and incubation were revealed in our previous studies [10].

We analyzed the contribution of FAD- and NAD-dependent links of the respiratory chain (RC) to evaluate changes in the function of mitochondria [11] in heart tissue (specifically the left ventricular apex zone) due to exposure to different modes of vibration. Furthermore, we examined the tissue consistency of changes in energy metabolism during incomplete gradation cycles of metabolic states of mitochondria while oxidizing endogenous and exogenous substrates in a “rest → activity in dissociated state” manner and analyzed dysregulatory and low-energy shifts at the mitochondrial level. The effects of vibration irradiation on other levels of biological integration, such as cellular, tissue, and interorgan, were also assessed.

Moreover, a multifactor analysis was used to implement a systems approach [10]. This enabled the characterization of the interaction process between mitochondrial communities and

unfavorable factors by considering all available parameters–responses, while considering the tissue specificity of their functional activity during adaptation to the disturbing factor of vibration [12]. The confirmed effect of vibration on stress was demonstrated through the dynamics of catalase activity in blood plasma and washed erythrocytes, energy status of lymphocytes through succinate dehydrogenase activity, and changes in the morphohistological picture of myocardial tissue [10, 13, 14].

DYSFUNCTION OF BIOENERGETIC APPARATUS AND ISCHEMIC REMODELING OF MYOCARDIAL TISSUE

The myocardium is a highly vulnerable organ owing to its high functional activity and large energy requirements, which are maintained by aerobic processes. Energy metabolism in the myocardium is provided by free fatty acid, glucose, lactic acid, and amino acid metabolism. Beta-oxidation of fatty acids occurs in the mitochondrial matrix under aerobic conditions. The process concludes with FADH₂, NAD(H), and acetyl-coenzyme A production. Then, acetyl-coenzyme A enters the tricarboxylic acid cycle as the primary energy source for adenosine triphosphate (ATP) synthesis through oxidative phosphorylation. Under physiological tissue oxygenation conditions, myocardial demands for oxidation substrates are met by fatty acids, which are efficiently oxidized through the high activity of beta-oxybutyrate oxidase. Additionally, myocardial mitochondria oxidize endogenous substrates such as succinic, malic, isocitronic, fumaric, and ketoglutaric acids and amino acids, ketone bodies, and pyruvate in smaller amounts. The functional load level on the heart determines substrate supply. As the functional load increases, the role of beta-oxidation of fatty acids decreases, whereas the activity of aerobic glycolytic processes increases [15].

The myocardium has high energy metabolism and is susceptible to the impacts of stress, hypoxia, and energy deficiency. The heart muscle is required to generate rapid contractions and continuously alternate between periods of contraction and relaxation. This need forces the tissue and organ to modify its structure and spatial configuration according to changing hemodynamic and non-hemodynamic indices, such as pressure and volume overload, stiffness of the vascular wall, blood viscosity, heart rate, hypoxia, neurohumoral activation, genetic predisposition, altered metabolism, and altered energy metabolism [16, 17].

Epidemiologic studies reveal that workers exposed to vibration hazardous conditions for over 10 years have a higher frequency of myocardial pathology compared to other population groups of similar age and gender [2]. This is because of increased activity of the sympathoadrenal system [18, 19], the formation of a hyperkinetic type of blood circulation [20], decreased myocardial contractility in the preparatory phase, diastolic dysfunction of the left and right

ventricles [21], activation of the lipid peroxidation system [22], myocardiodystrophy development with various heart rhythm disturbances recorded on electrocardiogram, and concentric left ventricle hypertrophy [23].

The formation of concentric left ventricular hypertrophy requires intense energy requirements and mobilization of plastic material. This involves parallel or sequential sarcomeres, which are associated with cardiomyocyte dilation or elongation. Experimental studies have shown that hypoxia develops in myocardial tissue due to vibration exposure, regardless of whether it is general or local. This causes NADH-oxidase link inhibition, which is the most sensitive to the stressing effect of vibration. At level II of the enzyme-substrate complex (FADH-oxidase), the functional activity of the RC leads to endogenous succinate oxidation. This phenomenon is universal and can be measured, including the summation of vibration effects [6, 13, 14].

The protein factor hypoxia-inducible factor (HIF)-1 plays a significant role in the molecular mechanisms of cell adaptation to stress. Research has shown that HIF-1 functions as a transcription factor during pathological tissue remodeling. This triggers the expression of various HIF-1-dependent target genes and synthesis of protective adaptive proteins [24], which counteract the harmful effects of myocardial stress caused by several factors [25].

Under hypoxic stress, the *IF1 OPA1* cascade stabilizes the structure and activity of the ATP synthetase F_1F_0 dimer, causing mitochondria to function in the supercomplex mode [26]. This is due to the ability of the mitochondrial apparatus of cardiomyocytes to form a reticulum, which is a single system of mitochondria [27, 28]. Mitochondria are connected through intermitochondrial contacts, which are disks 0.1–1 μm in diameter. These contacts react to changes in the organism's physiological status by undergoing restructuring and recombination transformations [29].

The disturbance of calcium metabolism in HAVS patients [30, 31] plays a crucial role in the transformation of RC operation toward clotting factor II activity dominance. This is because calcium channels and Ca^{2+} -regulating mechanisms determine the level of free calcium in the myoplasm and are critical for cardiomyocyte functioning [32]. The calcium entry system components, including calcineurin, protein kinase A, and calcium/calmodulin-dependent kinase II, are functionally coupled and their interdependence is influenced by their redox potential. Moreover, these components are involved in myocardial remodeling mechanisms. Disruption of Ca^{2+} ion delivery to the actin–myosin system of cardiomyocytes and delayed decrease of its concentration during repolarization can lead to impaired muscle relaxation during diastole, called diastolic dysfunction.

Owing to the involvement of several biochemical mediators, such as phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase B alpha (product of *AKT1* gene), mammalian target of rapamycin complex 1, and mitogen-activated kinases extracellular signal-regulated kinase 1/2 and AMP-activated

protein kinase, a connection between the regulation of energy metabolism and cell proliferation, growth, and survival and the mechanisms of myocardial structural and geometric reorganization in vibration exists [32, 33]. However, these mechanisms are poorly understood.

MORPHOLOGICAL SIGNS OF ISCHEMIC REMODELING OF MYOCARDIAL TISSUE

Stressful myocardial damage [25] can lead to pathological structural reorganization of the myocardial tissue through molecular and bioenergetic mechanisms. The circulatory system mediates the energy demands of the cell and tissue, which are open thermodynamic systems. The morphofunctional status is regulated by energy supply. From a morphological perspective [34], remodeling involves cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis development, vascular channel remodeling, and cardiomyocyte and stromal cell apoptosis.

Experimental studies have shown that the swelling of cardiomyocyte cells and their nuclei with dystrophic changes of zonal character increases general vibrations of different frequencies (8 and 44 Hz) and durations (7, 21, and 56 sessions). Additionally, an increase was noted in the area of dystrophy zones and their spread from subendocardial to intramural sections.

Signs of persistent compensatory hypertrophy were observed in subendocardial myocytes after 56 sessions of 8 Hz stimulation, and signs of hypertrophy combined with dystrophic changes were found after 56 sessions of 44 Hz stimulation [10]. Myocardial hypertrophy aims to reduce stress on the heart wall; however, it can lead to decreased contractile activity, diastolic dysfunction, and changes in the spatial configuration of the myocardium. Echocardiologic studies have shown that these changes are observed in patients with HAVS [21].

Changes in the quantitative ratio of myocardial parenchymal and stromal tissue are the main indicator of remodeling. An increase in stromal cell reaction with inflammatory tissue infiltration was observed in the intercellular substance. The number of histiocytic and lymphocytic cells increased in the myocardial interstitium in vibration sessions 7–21, and their number decreased by session 56. The remodeling process is characterized by changes in the cellular composition, including neutrophilic granulocytes, lymphocytes, and fibroblastic cells. These changes are observed in the pathological structural rearrangement of the myocardium, primarily of ischemic genesis [35].

The full blood perfusion of the heart muscle increased corresponding to the number of vibration sessions. The most intensive increase was observed in sessions 7 to 21. By session 56, signs of blood circulation stabilization were observed, which were confirmed by reduced full blood flow

Table 1. Pathophysiological manifestations of vibration effects at the cellular and tissue levels**Таблица 1.** Патологические проявления вибрационного воздействия на уровне клеточных структур и тканей

Ultrastructural level of exposure	Result of the vibration effect
Mitochondria	Swelling, matrix enlightenment, reaction of cristae, outer and inner membrane destruction, change of shape, and appearance of a large number of small mitochondria (Sarbaeva N.N., 1987)
Tissue respiration	Phase changes in the intensity of oxidative processes and their energy regulation in myocardial tissue and generalized disorders in the conjugating systems of FAD- and NAD-dependent parts of the mitochondrial respiratory chain indicate a low-energy shift in myocardial energy supply (Vorobieva V.V., Mazina N.K., Shabanov P.D., 2007–2014)
Enzymes	Activation of α - and β -receptor-adenylase complex, key enzymes of glycolysis, glycogenolysis, lipolysis, disturbance of carbohydrate-energy metabolism of the myocardium, and accumulation of intermediate underoxidized metabolic products: pyruvic, lactic, and α -ketoglutaric acids and changes in total and residual nitrogen, creatine, and creatinine (Gogoleva O.I., Malyutina N.N., 2000; Sukharevskaya T.M. et al., 2000; Vorobieva V.V., Shabanov P.D., 2007–2015; Saarkopel L.M. et al., 2017)
Intermitochondrial interaction	Loss of regulatory function in the mitochondrial-reticular network leads to the transformation of interorgan interrelations and functional activity of mitochondria during adaptation. This transformation happens simultaneously with changes in metabolic pathways and results in mitochondrial dysfunction or bioenergetic hypoxia (Mazina N.K., Vorobieva V.V., 2007; Vorobieva V.V., Shabanov P.D., 2020)
Cellular membranes	Vibration-mediated cytopathies and membranopathies reflected by tissue biomarkers (Ishitake T., 1990; Sukharevskaya T.M. et al., 2000; Saxton I.M., 2000; Kiryakov V.A. et al., 2010)
LPO and AOS systems	The serum chemiluminescence of blood serum of HAVS patients is 3.5 times higher than the physiological level (Balan G.M., Kuselevsky S.G., 1987; Allesio H.M., 1988; Sukharevskaya T.M. et al., 2000; Vorobieva V.V., Shabanov P.D., 2015; Malyutina N.N. et al., 2019)
Calcium homeostasis	Violation of calcium homeostasis due to decreased calcium-binding capacity of blood serum, decreased renal clearance of calcium, and increased serum total and especially ionized calcium; formation of the "calcium triad" in HAVS (Kolomiets V.V., Merzon A.K., 1985; Kolomiets V.V., 1987; Kostyuk I.F., Kapustnik V.A., 2004; Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Shabanov P.D., 2023)
Hypoxia and hypoxemia	Venous hyperoxia, reduction of arterio-venous oxygen difference, and oxygen utilization by tissues in HAVS patients. Hypoxia and hypoxemia induce a complex of structural, morphological, and metabolic changes, culminating in dystrophic rearrangements by vibration visceropathy (Okada A. et al., 1987; Sukharevskaya T.M. et al., 2000; Saxton J.M., 2000; Vorobieva V.V., Shabanov P.D., 2009, 2015)

Note: AOS — antioxidant system; HAVS — hand–arm vibration syndrome; LPO — lipid peroxidation.

Примечание: АОС — антиоксидантная система; ВБ — вибрационная болезнь; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

in the venules and decreased diapedesis hemorrhages. The degree of arterial wall edema increased with the vibration dose. Microangiopathies were manifested by edema of vessel walls, their spasm, and rarefaction of arteriolar and capillary network, indirectly indicating dysadaptation with decreased pumping function of the left ventricle. After high-frequency prolonged vibration, swollen endothelium with hyperchromic nuclei is observed in the myocardial capillaries; the system of hollow venules and capillaries is pronounced, arteriolar network is sparse, and architectonics of blood vessels is sharply changed [10, 36]. Changes in the microcirculation and blood supply of tissues were prerequisites for myocardial ischemic hypoxia. Cardiomyocyte hypertrophy developed along with foci of necrosis and destruction of stromal elements, manifesting regenerative–plastic insufficiency of myocardial tissue.

Although the study did not evaluate the informative index of mitochondrial–myofibrillar ratio in cardiomyocytes [35], analysis of morphometric (cell nuclei) and bioenergetic indices of myocardial cells of experimental animals under various modes of vibration confirmed the association between the increase of morphohistological signs of cardiac degeneration and energy potential supply [10]. This indicates the direction of the vector of pharmacological effect on the correction of energy potential.

CONCLUSIONS

The ability of the tissue to maintain energy potential was significantly associated with stable structure, providing an ideal ratio between the spatial configuration of heart cavities and ability to effectively contract and overcome

pre- and post-load on the myocardium during different experimental modes of vibration (7, 21, and 56 sessions with a frequency of 8 and 44 Hz). Functional, morphological, and electrophysiological remodeling are components of a single pathological process and develop in parallel.

During remodeling, compensatory mechanisms, such as the gradual loss of myofibrils by cardiomyocytes, are activated. This reduces the myocardial demand for energy substrates. Additionally, the cell nucleus increases in size, allowing for an increase in contractile cell diameter.

Despite sufficient studies about changes in the morphological structure of myocardial tissue under vibration

[39], up-to-date data on the characterization of changes in the system of synthesis and degradation of collagen filaments, order of collagen bonds between individual cardiomyocytes, state of the system of matrix metalloproteinases [40–42] involved in the process of vibration-mediated remodeling, level of contractile protein expression, and phenotype of cardiomyocytes with reexpression of fetal genes remain absent [16]. Further experimental and clinical studies are warranted for the actualization of directions and target points for pharmacological correction of cardiac structure and function disorders in HAVS [43, 44].

REFERENCES

1. Gorchakova TYu, Churanova AN. Current state of mortality of the working-age population in Russia and Europe. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(11):756–759. EDN: EPVWTD doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-756-759
2. Tret'yakov SV, Shpagina LA. Prospects of studying structural and functional state of cardiovascular system in vibration disease patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(12):30–34. EDN: ZXHFIB
3. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Le TG. Myocardial electrophysiologic remodeling in heart failure and various heart diseases. *Annals of arrhythmology*. 2010;7(4):41–48. (In Russ.) EDN: NWFNTH
4. Desai A. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501–506. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435
5. Korotenko OYu, Filimonov ES. Myocardial deformation and parameters of diastolic function of the left ventricle in workers of coal mining enterprises in the South of Kuzbass with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;(3):151–156. EDN: VJOEKO doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-3-151-156
6. Vorobieva VV, Shabanov PD. Cellular mechanisms of hypoxia development in the tissues of experimental animals under varying characteristics of vibration exposure. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):59–70. EDN: QGQZKH doi: 10.17816/RCF17359-70
7. Shpagina LA, Gerasimenko ON, Novikova II, et al. Clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;(3):146–158. EDN: CNLUQW doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158
8. Sutton MGJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2004;101(25):2981–2986. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981
9. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Shabanov PD. Blockade of rabbit cardiomyocyte calcium channels restores the activity of enzyme-substrate complexes of the respiratory chain in a model of vibration-mediated hypoxia. *Journal biomed*. 2022;18(4):63–73. EDN: TNVZAK doi: 10.33647/2074-5982-18-4-63-73
10. Vorobieva VV, Shabanov PD. Vibration and vibroprotectors. In: Shabanov PD, editor. *Pharmacology of extreme states: in 12 vol. Vol. 6*. Saint Petersburg: Inform-Navigator Publ., 2015. 416 p. (In Russ.)
11. Nicolls D. *Bioenergetics. Introduction to chemiosmotic theory*. Moscow: Mir Publ., 1985. 190 p. (In Russ.)
12. Vorobieva VV, Shabanov PD. Tissue specific peculiarities of vibration-induced hypoxia of the rabbit heart, liver and kidney. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):46–62. EDN: VVEOGN doi: 10.17816/RCF14146-62
13. Vorobieva VV, Shabanov PD. Exposure to whole body vibration impairs the functional activity of the energy producing system in rabbit myocardium. *Biophysics*. 2019;64(2):337–342. doi: 10.1134/2FS0006350919020210
14. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Shabanov PD. Activity of succinate dehydrogenase in rabbit blood lymphocytes depends on the characteristics of the vibration-based impact. *Biophysics*. 2022;67(2):267–273. doi: 10.1134/S0006350922020233
15. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry: in 3 vol. Vol. 2: Bioenergetics and metabolism*. Transl. from eng. NB Gusev. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii Publ., 2014. 636 p. (In Russ.)
16. Atamantchuk AA, Kuzmina LP, Khotuleva AG, Kolyaskina MM. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(12):972–977. EDN: RPZIJJ doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977
17. Shpagina LA, Gerasimenko ON, Novikova II, et al. Clinical, functional and molecular characteristics of vibration disease in combination with arterial hypertension. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;(3):146–158. EDN: CNLUQW doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158
18. Melentev AV, Serebryakov PV, Zheglova AV. Influence of noise and vibration on nervous regulation of heart. *Russian Journal*

of *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(9):19–23. EDN: YJGUST doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-19-23

19. Yamshchikova AV, Fleishman AN, Gidayatova MO, et al. Features of vegetative regulation in vibration disease patients, studied on basis of active orthostatic test. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(6):11–14. EDN: XQMXAL doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-11-15

20. Shpigel AS, Vakurova NV. Neurohumoral dysregulation in vibration disease (response features of hormonal complexes to the introduction of tyroliberin). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;(1):29–35. EDN: DEGJGA doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-129-35

21. Tretyakov SV, Shpagina LA, Vojtovich TV. On remodeling of heart under vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2002;(3):18–23. EDN: MPMTYH

22. Malyutina NN, Bolotova AF, Ereemeev RB, et al. Antioxidant status of blood in patients with vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(12):978–982. EDN: ZPVTXP doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982

23. Bogatyreva FM, Kaplunova VYu, Kozhevnikova MV, et al. Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3140. EDN: EKFOVO doi: 10.15829/1728-8800-2022-3140

24. Grigoriev AI, Tonevitsky AG. Molecular mechanisms of stress adaptation: immediate early genes. *Russian journal of physiology*. 2009;95(10):1041–1057. EDN: OIZSVD

25. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med*. 2008;358:2148–2159. doi: 10.1056/NEJMra0800239

26. Vasin MV, Ushakov IB. Activation of respiratory chain complex II as a hypoxia tolerance indicator during acute hypoxia. *Biophysics*. 2018;63(2):329–333. doi: 10.1134/S0006350918020252

27. Abramicheva PA, Andrianova NV, Babenko VA, et al. Mitochondrial network: electric cable and more. *Biochemistry (Moscow)*. 2023;88(10):1926–1939. EDN: OVONXX doi: 10.31857/S0320972523100147

28. Minkevich IG. The stoichiometry of metabolic pathways in the dynamics of cellular populations. *Computer Research and Modeling*. 2011;3(4):455–475. EDN: OPXYKN doi: 10.20537/2076-7633-2011-3-4-455-475

29. Vorobieva VV, Shabanov PD. A change in the content of endogenous energy substrates in rabbit myocardium mitochondria depending upon frequency and duration of vibration. *Biophysics*. 2021;66(4):720–723. doi: 10.1134/S0006350921040229

30. Kostjuk IF, Kapoustnik VA. Role of intracellular calcium metabolism in vasospasm formation during vibration disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2004;(7):14–18. EDN: OBNWR

31. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Shabanov PD. Biochemical mechanisms of the energy-protective action of blockers of slow high-threshold L-type calcium channels. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(4):395–405. EDN: YECCVH doi: 10.17816/RCF204395-405

32. Dubinin MV, Starinets VS, Chelyadnikova YA, et al. Effect of the large-conductance calcium-dependent K^+ channel activator NS1619 on the function of mitochondria in the heart of dystrophin-deficient mice. *Biokhimiya*. 2023;88(2):228–242. EDN: QFYBNW doi: 10.31857/S0320972523020045

33. Kiryakov VA, Pavlovskaya NA, Lapko IV, et al. Impact of occupational vibration on molecular and cell level of human body. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(9):34–43. EDN: YJGVAD doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-34-43

34. Levchenkova OS, Novikov VE, Korneva YuS, et al. The combined preconditioning reduces the influence of cerebral ischemia on CNS morphofunctional condition. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2021;171(4):507–512. EDN: NAETUN doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-507-512

35. Nepomnyashchikh LM. Principal forms of acute damage to cardiomyocytes according to polarization microscopy data. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1996;121(1):4–13. EDN: WFMEKZ

36. Bondarev OI, Bugaeva MS, Mikhailova NN. Pathomorphology of heart muscle vessels in workers of the main professions of the coal industry. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(6):335–341. EDN: GSSKJG doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-335-341

37. Chistova NP. The role of candidate gene polymorphisms for endothelial dysfunction and metabolic disorders in the development of cardiovascular diseases under the influence of production factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;62(5):331–336. EDN: JDNWU doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336

38. Mykhaylichenko VYu, Samarin SA, Tyukavin AI, Zaharov EA. Comparative assessment of the effect of mesenchymal stem cells and growth factors on angiogenesis and the pumping function of the heart in rats after a myocardial infarction. *Russian biomedical research*. 2019;4(2):8–17. EDN: PZSCYX

39. Vorobieva VV, Shabanov PD. Morphological changes in the myocardium, liver and kidneys of rabbits after exposure of general vibration and pharmacological defense with succinate. *Morphological newsletter*. 2011;(1):16–20. EDN: NMZUUV

40. Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. In: Islam M., editor. *Calcium signaling. Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 740. Springer, Dordrecht. P. 1145–1174. doi: 10.1007/978-94-007-2888-2_52

41. Gerdes AM. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail*. 2002;8(6):264–268. doi: 10.1054/jcaf.2002.129280

42. Wu Q-Q, Xiao Y, Yuan Y, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodeling. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(18):2319–2345. doi: 10.1042/CS201711676

43. Shram SI, Shcherbakova TA, Abramova TV, et al. Natural guanine derivatives exert parp-inhibitory and cytoprotective effects in a model of cardiomyocyte damage under oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*. 2023;88(6):962–972. EDN: EFCJHN doi: 10.31857/S0320972523060064

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горчакова Т.Ю., Чуранова А.Н. Современное состояние смертности населения трудоспособного возраста в России и странах Европы // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 11. С. 756–759. EDN: EPVWTD doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-756-759
2. Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Перспективы изучения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 12. С. 30–34. EDN: ZXHFIB
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца // Анналы аритмологии. 2010. Т. 7, № 4. С. 41–48. EDN: NWFNTN
4. Desai A. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? // Circulation. 2012. 126, N. 4. P. 501–506. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435
5. Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С. Деформация миокарда и параметры диастолической функции левого желудочка у работников с артериальной гипертензией угледобывающих предприятий Кузбасса // Медицина труда и промышленная экология. 2020. № 3. С. 151–156. EDN: VJOEKO doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-3-151-156
6. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Клеточные механизмы формирования гипоксии в тканях экспериментальных животных на фоне варьирования характеристик вибрационного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 3. С. 59–70. EDN: QGQZKH doi: 10.17816/RCF17359-70
7. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Новикова И.И., и др. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией // Медицина труда и промышленная экология. 2022. № 3. С. 146–158. EDN: CNLUQW doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158
8. Sutton M.G.J., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // Circulation. 2004. Vol. 101, N. 25. P. 2981–2986. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981
9. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Блокада кальциевых каналов кардиомиоцитов кролика восстанавливает активность фермент-субстратных комплексов дыхательной цепи в модели вибрационно-опосредованной гипоксии // Биомедицина. 2022. Т. 18, № 4. С. 63–73. EDN: TNVZAK doi: 10.33647/2074-5982-18-4-63-73
10. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрация и вибропротекторы. В кн.: Фармакология экстремальных состояний: в 12 т. Т. 6 / под ред. П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 416 с.
11. Никольс Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию. Москва: Мир, 1985. 190 с.
12. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Тканеспецифические особенности вибрационно-опосредованной гипоксии сердца, печени и почки кролика // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016, Т. 14, № 1. С. 46–62. EDN: VVEOGN doi: 10.17816/RCF14146-62
13. Vorobieva V.V., Shabanov P.D. Exposure to whole body vibration impairs the functional activity of the energy producing system in rabbit myocardium // Biophysics. 2019. Vol. 64, N. 2. P. 337–342. doi: 10.1134/2FS0006350919020210
14. Vorobieva V.V., Levchenkova O.S., Shabanov P.D. Activity of succinate dehydrogenase in rabbit blood lymphocytes depends on the characteristics of the vibration-based impact // Biophysics. 2022. Vol. 67, N. 2. P. 267–273. doi: 10.1134/S0006350922020233
15. Нельсон Д.Л., Кокс М.М. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм / пер. с англ. Н.Б. Гусев. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 636 с.
16. Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов промышленности // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 12. С. 972–977. EDN: RPZIJZ doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977
17. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Новикова И.И., и др. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией // Медицина труда и промышленная экология. 2022. № 3. С. 146–158. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158
18. Мелентьев А.В., Серебряков П.В., Жеглова А.В. Влияние шума и вибрации на нервную регуляцию сердца // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 9. С. 19–23. EDN: YJGUST doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-19-23
19. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гидаева М.О., и др. Особенности вегетативной регуляции у больных вибрационной болезнью на основе активной ортостатической пробы // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 6. С. 11–14. EDN: XQMXAL doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-11-15
20. Шпигель А.С., Вакурова Н.В. Нейрогормональная дисрегуляция при вибрационной болезни (особенности реагирования гормональных комплексов на введение тиролиберина) // Медицина труда и промышленная экология. 2022. № 1. С. 29–35. EDN: DEGJGA doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-129-35
21. Третьяков С.В., Шпагина Л.А., Войтович Т.В. К вопросу ремоделирования сердца при вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2003. № 2. С. 18–23. EDN: MPMYUN
22. Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., и др. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 12. С. 978–982. EDN: ZPVTXP doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982
23. Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., и др. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 3. С. 3140. EDN: EKFOVO doi: 10.15829/1728-8800-2022-3140
24. Григорьев А.И., Тоневский А.Г. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа // Российский физио-

логический журнал им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 10. С. 1041–1057. EDN: OIZSVD

25. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *New Engl J Med*. 2008. Vol. 358. P. 2148–2159. doi: 10.1056/NEJMra0800239

26. Vasin M.V., Ushakov I.B. Activation of respiratory chain complex II as a hypoxia tolerance indicator during acute hypoxia // *Biophysics*. 2018. Vol. 63, N. 2. P. 329–333. doi: 10.1134/S0006350918020252

27. Абрамичева П.А., Андрианова Н.В., Бабенко В.А., и др. Митохондриальная сеть: электрический кабель и многое другое // *Биохимия*. 2023. Т. 88, № 10. С. 1926–1939. EDN: OVONXX doi: 10.31857/S0320972523100147

28. Минкевич И.Г. Стехиометрия метаболических путей в динамике клеточных популяций // *Компьютерные исследования и моделирование*. 2011. Т. 3, № 4. С. 455–475. EDN: OPXYKN doi: 10.20537/2076-7633-2011-3-4-455-475

29. Vorobieva V.V., Shabanov P.D. A change in the content of endogenous energy substrates in rabbit myocardium mitochondria depending upon frequency and duration of vibration // *Biophysics*. 2021. Vol. 66, N. 4. P. 720–723. doi: 10.1134/S0006350921040229

30. Костюк И.Ф., Капустник В.А. Роль внутриклеточного обмена кальция в развитии вазоспастических реакций при вибрационной болезни // *Медицина труда и промышленная экология*. 2004. № 7. С. 14–18. EDN: OWBNWR

31. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Биохимические механизмы энергопротективного действия блокаторов медленных высокопороговых кальциевых каналов L-типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022. Т. 20, № 4. С. 395–405. EDN: YECCVH doi: 10.17816/RCF204395-405

32. Дубинин М.В., Старинец В.С., Челядникова Ю.А., и др. Влияние активатора кальций-зависимого K⁺-канала NS1619 на функцию митохондрий в сердце дистрофин-дефицитных мышей // *Биохимия*. 2023. Т. 88, № 2. С. 228–242. EDN: QFYBNW doi: 10.31857/S0320972523020045

33. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Лапко И.В., и др. Воздействие производственной вибрации на организм человека на молекулярно-клеточном уровне // *Медицина труда и промышленная экология*. 2018. № 9. С. 34–43. EDN: YJGVAD doi: 10.31089/1026-9428-2018-9-34-43

34. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Корнева Ю.С., и др. Комбинированное preconditioning ослабляет негативное влияние церебральной ишемии на морфофункциональное

состояние ЦНС // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021. Т. 171, № 4. С. 507–512. EDN: NAETUN doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-507-512

35. Непомнящих Л.М. Основные формы острых повреждений кардиомиоцитов по данным поляризационной микроскопии миофибрилл // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1996. Т. 121, № 1. С. 4–13. EDN: WFMEKZ

36. Бондарев О.И., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н. Патоморфология сосудов сердечной мышцы у работников основных профессий угольной промышленности // *Медицина труда и промышленная экология*. 2019. № 6. С. 335–341. EDN: GSSKJG doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-335-341

37. Чистова Н.П. Роль полиморфизмов генов кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов // *Медицина труда и промышленная экология*. 2022. Т. 62, № 5. С. 331–336. EDN: JDNIWU doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336

38. Михайличенко В.Ю., Самарин С.А., Тюкавин А.И., Захаров Е.А. Сравнительная оценка действия мезенхимальных стволовых клеток и факторов роста на ангиогенез и насосную функцию сердца после инфаркта миокарда // *Российские биомедицинские исследования*. 2019. Т. 4, № 2. С. 8–17. EDN: PZSCYX

39. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Морфологические изменения миокарда кролика на фоне вибрации и фармакологической защиты // *Морфологические ведомости*. 2011. № 1. С. 16–20. EDN: NMZIUV

40. Lou Q., Janardhan A., Efimov I.R. Remodeling of calcium handling in human heart failure. In: *Calcium signaling. Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 740 / M. Islam, editor. Springer, Dordrecht. P. 1145–1174. doi: 10.1007/978-94-007-2888-2_52

41. Gerdes A.M. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure // *J Card Fail*. 2002, Vol. 8. N. 6. P. 264–268. doi: 10.1054/jcaf.2002.129280

42. Wu Q.-Q., Xiao Y., Yuan Y., et al. Mechanisms contributing to cardiac remodeling // *Clin Sci (Lond)*. 2017. Vol. 131, N. 18. P. 2319–2345. doi: 10.1042/CS201711676

43. Шрам С.И., Щербакова Т.А., Абрамова Т.В., и др. Природные производные гуанина оказывают PARP-ингибиторное и цитопротекторное действие на модели повреждения кардиомиоцитов при окислительном стрессе // *Биохимия*. 2023. Т. 88, № 6. С. 962–972. EDN: EFCJHN doi: 10.31857/S0320972523060064

AUTHORS' INFO

Viktoriya V. Vorobieva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Senior Lecturer, Kirov Military Medical Academy; address: 6, Acad Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6257-7129; eLibrary SPIN: 2556-2770; e-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Ol'ga S. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-9595-6982; eLibrary SPIN: 2888-6150; e-mail: novikov.farm@yandex.ru

Karina V. Lenskaya, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor; ORCID: 0000-0002-6407-0927; e-mail: karinavl@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Виктория Владимировна Воробьева, д-р мед. наук, старший преподаватель; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6257-7129; eLibrary SPIN: 2556-2770; e-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Ольга Сергеевна Левченкова, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-9595-6982; eLibrary SPIN: 2888-6150; e-mail: novikov.farm@yandex.ru;

Карина Владимировна Ленская, д-р биол. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6407-0927; e-mail: karinavl@mail.ru

УДК 53(091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

Историческая статья

Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова)

П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

АННОТАЦИЯ

Василию Михайловичу Виноградову (1924–2003) и его научной школе принадлежит мировой приоритет в создании и изучении двух принципиально новых классов фармакологических препаратов, перспективных для военной медицины, медицины катастроф и экстремальных состояний, а также для гражданского здравоохранения. Речь идет о разработке антигипоксантов — средств, защищающих организм при недостатке кислорода в клетках или нарушениях его утилизации, и актопротекторов (от *лат.* *actus* — движение) — препаратов неистощающего типа действия, повышающих и сохраняющих физическую работоспособность организма в неблагоприятных условиях. На кафедре фармакологии Военно-медицинской академии в 1960-х гг. Ф.Ю. Рачинским были синтезированы первые высокоэффективные антигипоксанты, по структуре относящиеся к алифатическим и циклическим аминотиолам, — гутимин, амтизол, бемитил, алмид, этомерзол. Гипоксия является наиболее частым, повседневным в реаниматологической практике, но не единственным фактором, вызывающим энергетический дефицит с тяжелыми, часто драматическими последствиями для клеток, органов и организма в целом. В связи с этим, когда говорят об антигипоксантах, речь идет главным образом о препаратах, способных с помощью разных механизмов сгладить этот дефицит, защитить клетки на обратимой стадии их повреждения и активировать становление структуры и функций. Данные препараты прошли подробное фармакологическое изучение, при этом было выявлено ключевое звено в их механизме действия — нормализация энергетического обмена при недостатке кислорода в клетках или нарушениях их утилизации. Доказано, что всем алифатическим и циклическим аминотиолам (гутимину, амтизолу, бемитилу, алмиду, этомерзолу и многим их аналогам) присущи 3 основных вида активности, которые по-разному выражены у каждого из препаратов, что позволяет профилировать их применение в разных клинических ситуациях и у здоровых людей: 1) антигипоксическое действие; 2) антиоксидантный эффект; 3) способность ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков при различного рода повреждениях — гипоксических, инфекционных, токсических, стрессовых, также в процессе адаптации к осложненным условиям. Все эти направления были не только изучены в эксперименте, но и подтверждены в практике. В статье рассматриваются разные аспекты изучения антигипоксантов, синтезированных и изученных на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за последние 60 лет.

Ключевые слова: В.М. Виноградов; антигипоксанты; антиоксиданты; аминотиолы; фармакология; механизм действия.

Как цитировать

Шабанов П.Д. Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова) // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 79–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

Historical Article

Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: On the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov

Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Vasily M. Vinogradov (1924–2003) and his scientific school are famous for their creation and study of two fundamental new classes of pharmacological drugs, promising for military medicine, medicine for disasters and extreme conditions, and for civilian healthcare. This refers to the development of antihypoxants, which are drugs that protect the body when there is a lack of oxygen in the cells or disturbances in its utilization, and actoprotectors (from the Latin “actus” — movement), which are drugs of a nondepleting type of action that increase and maintain the physical performance of the body in unfavorable conditions. At the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 1960^s, F.Yu. Rachinsky synthesized the first highly effective antihypoxants structurally related to aliphatic and cyclic aminothiols — gutimin, amtizole, bemetil, almid, and etomerzole. Hypoxia is the most common, everyday factor in resuscitation practice; however, it is not the only factor causing energy deficiency with severe, often dramatic consequences for cells, organs, and the body as a whole. Therefore, when we talk about antihypoxants, we are referring to drugs that can smooth out this deficiency using various mechanisms, protect cells at the reversible stage of their damage, and activate the formation of structure and functions. These drugs were subjected to a detailed pharmacological study, and a key link in their mechanism of action was identified — normalization of energy metabolism when there is a lack of oxygen in cells or disturbances in their use. All aliphatic and cyclic aminothiols (gutimin, amtizole, bemetil, almid, etomerzol, and many of their analogs) have three main types of activity, which are expressed differently in each of the drugs, which makes it possible to profile their use in different clinical situations and in healthy people. These include (1) antihypoxic effects, (2) antioxidant effects, and (3) ability to accelerate the repair and adaptive synthesis of RNA, enzymes, and functional and structural proteins under various types of damage, such as hypoxic, infectious, toxic, and stress, and in adaptation to complicated conditions. All these directions were not only evaluated experimentally but also confirmed in practice. This article examines various aspects of antihypoxic drugs synthesized and studied at the Department of Pharmacology of the S.M. Kirov Military Medical Academy for the last 60 years.

Keywords: V.M. Vinogradov; antihypoxants; antioxidants; aminothiols; pharmacology; mechanism of action.

To cite this article

Shabanov PD. Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: On the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):79–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

Received: 14.12.2023

Accepted: 20.02.2024

Published: 14.03.2024

Основой представлений об антигипоксантах как веществах, защищающих организм от кислородного голодания, послужили концептуальные разработки заведующего кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии (1956–1959) проф. Н.В. Лазарева (1895–1972) о перспективности создания средств, влияющих на типовые патологические процессы. Второй определяющей идеей и прототипом концепции антигипоксантов можно считать теорию Н.В. Лазарева (1958) о существовании особого состояния организма, характеризующегося повышенной резистентностью к действию очень многих повреждающих агентов (состояние неспецифически повышенной сопротивляемости). Н.В. Лазарев постулировал, что этого состояния можно добиться 2 путями: постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды или 1-кратным (курсовым) введением некоторых лекарственных препаратов. Последние Н.В. Лазарев назвал адаптогенами [1, 2]. Это направление, связанное в том числе и с созданием препаратов антигипоксантной направленности, начали разрабатывать на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии в 1960-х гг. под руководством проф. В.М. Виноградова (рис. 1) [3, 4].

Крупный отечественный фармаколог профессор Василий Михайлович Виноградов возглавлял кафедру фармакологии академии с 1968 по 1987 г. Он родился в Ленинграде 28 сентября 1924 г. в семье известного физиолога труда, будущего проректора Ленинградского государственного университета профессора М.В. Виноградова. Будучи еще школьником, после начала Великой Отечественной был эвакуирован в г. Елабугу, а в 1942 г. вступил в ряды защитников Родины и прошел боевой

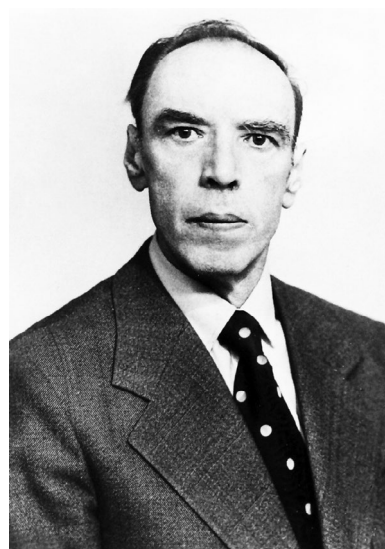


Рис. 1. В.М. Виноградов (1979)

Fig. 1. V.M. Vinogradov (1979)

путь от красноармейца и курсанта военного училища до офицера-фронтовика, командира пулеметного взвода, а затем роты. Воевал в Прибалтике, Польше, Восточной Пруссии. Участвовал в освобождении Варшавы и взятии Кенигсберга. Награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны степени и боевыми медалями. В 1946 г. поступил в Военно-медицинскую академию (рис. 2). После ее окончания в 1951 г. служил в воздушно-десантных войсках (рис. 3). С 1953 г. он вновь в академии, последовательно занимая должности адъюнкта (рис. 4) кафедры

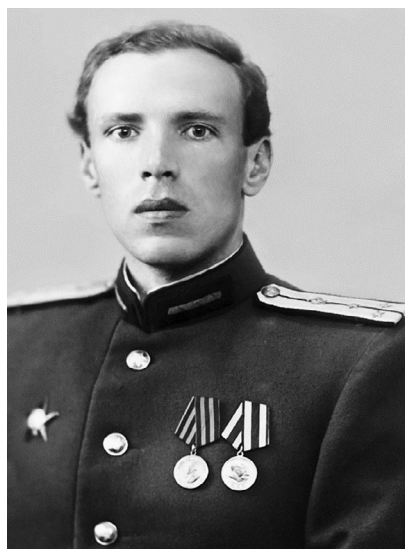


Рис. 2. Старший лейтенант В.М. Виноградов в годы обучения в Военно-медицинской академии (1947)

Fig. 2. Senior Lieutenant V.M. Vinogradov during his years of study at the Military Medical Academy (1947)



Рис. 3. В.М. Виноградов — военный врач 7-й дивизии Воздушно-десантных войск. Каунас (1952)

Fig. 3. V.M. Vinogradov is a military doctor of the 7th Airborne Division. Kaunas (1952)



Рис. 4. Адъюнкт кафедры фармакологии майор В.М. Виноградов (1954)

Fig. 4. Adjunct to the Department of Pharmacology, Major V.M. Vinogradov (1954)



Рис. 5. Доцент кафедры фармакологии В.М. Виноградов (1960)
Fig. 5. Associate Professor of the Department of Pharmacology V.M. Vinogradov (1960)

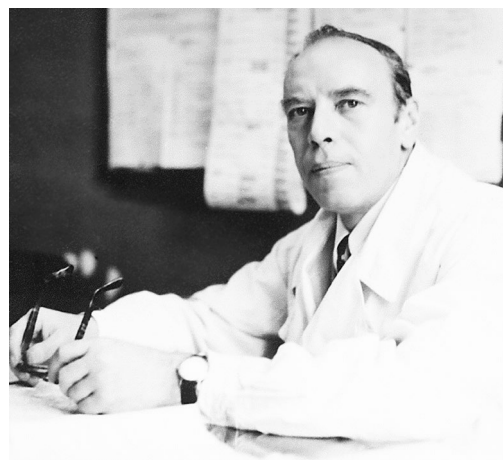


Рис. 6. Профессор В.М. Виноградов в рабочем кабинете (1972)
Fig. 6. Professor V.M. Vinogradov in his office (1972)

фармакологии, ассистента, доцента (рис. 5) и заведующего кафедрой (рис. 6). В 1968 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Новые пути профилактики и терапии травматического и кардиогенного шока». С 1968 по 1987 г. возглавлял кафедру фармакологии. Блестящий лектор и ученый, В.М. Виноградов оставил глубокий след в науке и памяти всех курсантов и слушателей, которым удалось присутствовать на его лекциях. В 1987 г. по болезни вынужден был уйти из академии, но продолжал активно трудиться дома, выпустил несколько книг по фитотерапии, участвовал в подготовке научных и учебных изданий кафедры вплоть до своей кончины в 2003 г. [5].

В.М. Виноградову и его школе принадлежит мировой приоритет в создании и изучении принципиально новых

классов фармакологических препаратов, исключительно перспективных для военной медицины, медицины катастроф и экстремальных состояний, а также для гражданского здравоохранения. Речь идет о разработке антигипоксантов — средств, защищающих организм при недостатке кислорода в клетках или нарушениях его утилизации, и актопротекторов (от *лат.* *actus* — движение) — препаратов неистощающего типа действия, повышающих и сохраняющих физическую работоспособность организма в неблагоприятных условиях [6].

На кафедре фармакологии академии еще в 1960-х гг. Ф.Ю. Рачинский синтезировал такие высокоэффективные антигипоксанты, как гутимин (производное тиомочевина) и амтизол (производное тиодиазола). Эти препараты были подробно фармакологически изучены сотрудниками



Рис. 7. Коллектив кафедры фармакологии Военно-медицинской академии (1966). В.М. Виноградов в 3-м ряду третий слева
Fig. 7. Staff of the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy (1966). V.M. Vinogradov is in the third row, third from left

кафедры Л.В. Пастушенковым, А.В. Пастушенковым, А.Е. Александровой, И.Д. Болдиной, Т.О. Басиевой, В.Н. Белым (рис. 7). Это позволило выявить ключевое звено в их механизме действия — нормализацию энергетического обмена при недостатке кислорода в клетках или нарушениях их утилизации.

Отношение фармакологов к разработке антигипоксантов вначале было весьма осторожным, поскольку как лечебное средство при гипоксии в клинических условиях широко и с успехом использовался кислород. Однако В.М. Виноградов (рис. 8) выдвинул следующие аргументы в пользу создания антигипоксантов: 1) кислородная терапия не всегда доступна; 2) в организме кислородный каскад имеет достаточно много уязвимых мест, в которых при наличии достаточного количества кислорода во вдыхаемом воздухе в результате различных форм патологии могут нарушаться его проникновение в кровь, доставка тканям и утилизация, — в подобных случаях кислородотерапия менее надежна, а антигипоксанты, действующие на клеточном уровне, более эффективны; 3) кислород, не утилизируемый при гипоксии и особенно в постгипоксическом периоде, в процессе энергопродукции начинает повреждать структуру мембран (как сейчас ясно, из-за активации перекисного окисления липидов); 4) антигипоксанты могут использоваться в сочетании с оксигенотерапией для усиления лечебного эффекта последней [3, 4].

Перечисленные аргументы получили экспериментальное подтверждение, и уже в 1972 г. на пленуме Правления Всесоюзного научного общества фармакологов разработка антигипоксантов была выдвинута в число актуальных проблем, а затем в реферативном журнале по фармакологии антигипоксантам выделена специальная рубрика. Это стало профессиональным признанием перспективности разработки данной проблемы.

Гипоксия является наиболее частым, повседневным в реаниматологической практике, но не единственным фактором, вызывающим энергетический дефицит с тяжелыми, часто драматическими последствиями для клеток, органов и организма в целом. В связи с этим, когда говорят об антигипоксантах, речь идет главным образом о препаратах, способных с помощью разных механизмов сгладить этот дефицит, защитить клетки на обратимой стадии их повреждения и активировать становление структуры и функций [7, 8]. Поскольку гипоксия является наиболее удобной моделью для исследования подобных средств, имеющих отношение преимущественно к фактору энергетического дефицита, В.М. Виноградов стал называть такие средства (прежде всего аминотиолы) антигипоксантами, так они называются и сегодня, причем не только в России. В последующие годы антигипоксанты иной химической структуры (гипоксен, триметазидин и др.), богатые энергией соединения (креатинфосфат или неон), и некоторые естественные переносчики электронов (цитохром С, убихинон) существенно расширили класс антигипоксантов [9–12].



Рис. 8. В.М. Виноградов выступает на заседании Ленинградского фармакологического общества, посвященного памяти П.Н. Кравкова (1974)

Fig. 8. V.M. Vinogradov speaks at the Leningrad Pharmacological Society, dedicated to the memory of P.N. Kravkov (1974)

К антигипоксантам В.М. Виноградов отнес вещества различного химического строения с общеклеточным (не медиаторным, тканеспецифичным или системным) действием, способные корригировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать таким путем устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. Первыми препаратами данной группы стали антигипоксанты аминотиолового ряда, большинство которых было синтезировано сотрудником В.М. Виноградова химиком Ф.Ю. Рачинским, в течение ряда лет возглавлявшим синтетическую лабораторию кафедры фармакологии. Начальной посылкой к синтезу большого ряда аминотиолов на основе тиомочевины был поиск возможных радиопротекторов по типу предложенного еще в 1950-е гг. бета-меркаптоэтиламина (меркамина), защищавшего до 100 % мышей при облучении их летальными дозами ионизирующей радиации. После этого открытия синтез аминотиолов широко развернулся во многих странах, но их фармакологическими свойствами (помимо радиозащитного действия) никто не занимался. Они считались неперспективными, поскольку на стандартных фармакологических тестах не проявляли активности.

На разных моделях гипоксии В.М. Виноградов и сотрудники [13, 14] изучили большой ряд алифатических аминотиолов, из которых для углубленного изучения была отобрана N-амидинотиомочевина (гутимин), в дальнейшем диаминотиодиазол (амтизол), этилтиобензимидазол (бемитил), аллилтиобензимидазол (алмид) и 5-этокситиобензимидазол (этомержол). Следует отметить одно важное

обстоятельство: на первых этапах экспериментального изучения внимание было сосредоточено не на антигипоксантами активности препаратов, а на их способности сохранять физическую выносливость в осложненных условиях (дефицит кислорода, высокая температура среды, интоксикации и т. п.), а также существенно ускорять восстановление дееспособности после предельных нагрузок, в стрессовых ситуациях, после отравления фосфорно-органическими соединениями и т. д. [15].

Поскольку такая способность действительно имела и была весьма сильно выражена, а лекарств с подобными свойствами в фармакологии ранее не имелось, В.М. Виноградов предложил называть эти препараты актопротекторами (защитающими дееспособность организма). Название было принято, утвердилось, и авторы препаратов, как пишет В.М. Виноградов, «попали в своего рода терминологический капкан». Дело в том, что помимо бемитила, алмида и этомерзола актопротекторными свойствами, но в меньшей мере, обладали также гутимин и его соли с субстратами цикла Кребса, а также амтизол. В противоположность этому, тиобензимидазолы сходно с гутимином и амтизолом обладали также антигипоксической активностью. Эти 2 группы аминотиолов были разделены фактически искусственно. Но исследование выявило, что у них гораздо больше общего, чем различий. В последние годы своей жизни В.М. Виноградов считал, что оба класса соединений следует объединить в один класс общим названием «антигипоксанты» [14]. Причем он отдавал себе отчет, что и это название не вполне описывает свойства подобных препаратов.

Всем алифатическим и циклическим аминотиолам: гутимину, амтизолу, бемитилу, алмиду, этомерзолу и многим их аналогам — присущи 3 основных вида активности, которые по-разному выражены у каждого из препаратов, что позволяет профилировать их применение в разных клинических ситуациях и у здоровых людей. Все эти направления были не только изучены в эксперименте, но и подтверждены в практике [16]. Это:

- антигипоксический эффект;
- антиоксидантный эффект — он выражен у всех препаратов и изначально обусловлен общими свойствами аминотиолов;
- способность ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков при различного рода повреждениях — гипоксических, инфекционных, токсических, стрессовых, также в процессе адаптации к осложненным условиям.

Были выполнены обстоятельные исследования по изучению гутимина и амтизола, в которых отмечена их способность повышать резистентность мозга к острому кислородному голоданию, вызванному нарушением регионарного кровообращения, дыхательной недостаточностью вследствие временной остановки дыхания или разрежения атмосферы. Это послужило основанием для рекомендации препаратов к клиническим испытаниям.

Результаты подробного фармакологического изучения гутимина и амтизола позволили с разрешения Фармакологического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации провести их клинические испытания по широкому кругу показаний, поскольку гипоксия относится к самым распространенным типовым патологическим процессам, а изученные антигипоксанты проявили в эксперименте выраженный универсальный защитный эффект при большинстве видов гипоксии, так как действовали на кислородный каскад на последнем, решающем этапе — на уровне клеток. По итогам клинических испытаний гутимин и амтизол оказались эффективными средствами лечения дыхательной недостаточности различного генеза (А.Л. Костюченко), травматического и ожогового шока (Н.И. Кочетыгов, К.Я. Гуревич), инсульта (С.Ф. Барсуков), инфаркта миокарда (Ю.Ю. Семиголовский), ишемической болезни сердца, ишемических аритмий (Т.В. Виноградова), слабости родовой деятельности, внутриутробной гипоксии плода (Ю.В. Цвелев, В.В. Абрамченко), послеоперационных парезов кишечника (Н.Н. Тимофеев). Ярко выраженное защитное действие данных антигипоксантов в отношении функций и метаболизма различных органов наблюдалось при операциях на сердце (Г.А. Бояринов), почках (А.И. Куртов), трансплантации кожно-мышечных лоскутов (В.В. Кузин). Амтизол проявил несколько более высокую антигипоксическую активность и впоследствии был признан Фармакологическим комитетом Минздрава России эталонным антигипоксантом [9, 12]. За рубежом первые препараты с антигипоксическим действием — цитохром С и триметазидин — появились и стали широко применяться позднее и преимущественно при ишемической болезни сердца [16].

Помимо изыскания антигипоксантов — средств, действующих на тканевом уровне, на кафедре фармакологии в описываемый период были разработаны и другие препараты, которые также можно отнести к антигипоксическим средствам, поскольку они восстанавливают в определенных ситуациях способность гемоглобина захватывать и транспортировать кислород, т. е. препятствуют снижению содержания кислорода в крови. К таким препаратам относится ацизол (цинк-содержащее производное винилимидазола) — первый в мире эффективный антидот против отравления угарным газом (О.Ю. Урюпов).

Создание нового фармакологического класса актопротекторов на кафедре фармакологии академии в конце 1960-х гг. было обусловлено тем обстоятельством, что наиболее известные к тому времени средства повышения умственной и физической работоспособности — психомоторные стимуляторы (фенамин и его аналоги) — обладали существенными недостатками: истощающим типом действия, требующим достаточно продолжительного отдыха после применения и ограничивающим частоту использования препарата; трансформацией позитивного эффекта в негативный в особо осложненных условиях (дефицит кислорода, перегревание, переутомление и др.);

опасными побочными явлениями (повышение артериального давления, стенокардия вплоть до инфаркта миокарда, обострение тревоги, психотические сдвиги); развитием наркотической зависимости. Актопротекторы были созданы в результате изыскания средств принципиально иного типа действия, повышающих работоспособность не за счет истощающей мобилизации энергетических и функциональных ресурсов организма подобно психомоторным стимуляторам, а благодаря активации восстановительных процессов в ходе деятельности и после нее (усиление восполнения веществ, источников энергии, утилизации обменных метаболитов), а также вследствие более экономного расходования соединений, продуцентов энергии, из-за повышения эффективности энергопродуцирующих систем. Такой тип действия объясняет значительно большую безопасность актопротекторов и их высокую эффективность в указанных выше осложненных условиях, в которых психомоторные стимуляторы малоэффективны или даже негативно влияют на работоспособность и состояние организма.

В соответствии с современными представлениями [15, 17, 18], для актопротекторов характерны:

- 1) способность повышать резистентность организма к острому кислородному голоданию;
- 2) снижение потребления кислорода и температуры тела;
- 3) облегчение приобретения навыков и консолидации следов памяти;
- 4) повышение резистентности организма к воздействию высоких температур и физических нагрузок;
- 5) повышение умственной работоспособности;
- 6) проявление специфического эффекта при 1-кратном введении препаратов;

7) низкая токсичность (более 1,5–2 г/кг). Видно, что большинство положений об актопротекторах прямо вытекают из основных положений концепции адаптогенов и антигипоксантов [1, 2, 9]. Как было отмечено выше, в последние годы жизни В.М. Виноградов считал, что выделение концепции актопротекторов в отдельное теоретическое представление является не совсем удачным и что оно было сформировано под влиянием стоявших в то время задач кафедры фармакологии Военно-медицинской академии по разработке средств для нужд военной медицины [14].

Из соединений, синтезированных Ф.Ю. Рачинским на кафедре фармакологии, наиболее выраженная актопротекторная активность была выявлена у ряда производных 2-тиобензимидазола, особенно у препарата, получившего название бемитил (Ю.Г. Бобков, А.В. Смирнов, С.А. Воробьев, Л.А. Безяева). После всестороннего фармакологического исследования и разрешения испытаний на людях бемитил успешно прошел эти испытания в модельных и реальных осложненных условиях (большие повторные нагрузки, гипоксия, перегревание и др.) в качестве средства повышения физической работоспособности (А.Л. Зюбан, В.П. Наталенко, Т.В. Самбукова, В.Ф. Катков,

Е.Б. Шустов, И.С. Морозов, А.С. Лосев, Ю.Н. Королев и др.). Затем он был разрешен для широкого применения, внедрен в промышленное производство и принят на снабжение военно-медицинской службы. Бемитил использовали военнослужащие в Афганистане и Чечне, ликвидаторы последствий Чернобыльской катастрофы и землетрясения в Армении, зимовщики в Антарктиде и т. п. Бемитил и другие актопротекторы, созданные на кафедре, не имеют близких аналогов, в том числе за рубежом [18, 19].

В отличие от психомоторных стимуляторов с их «допинговым» истощающим действием, актопротекторы могут широко применяться для восстановления работоспособности у больных с самой различной патологией в случаях развития у них астенического синдрома (слабости, утомляемости, снижения работоспособности). Это было показано при неврозах, особенно неврастении (Г.Г. Незнамов, Т.В. Серебрякова), радиационных поражениях (А.М. Никифоров), лекарственных интоксикациях (Л.С. Шпиленя) и других заболеваниях и патологических состояниях. Благодаря восстановительно-экономизирующему типу действия бемитил могут практически без каких-либо ограничений использовать здоровые люди в повседневной жизни при развитии утомления или перед большими нагрузками, а также как метеoadаптоген, способствующий более быстрой адаптации к изменению метеорологических факторов среды [20–24].

Итоги исследований, посвященных актопротекторам, были обобщены В.М. Виноградовым и его учениками в монографии «Фармакологическая коррекция утомления» (1984) [15]. Результатом ее выхода в свет стало распространение актопротекторной концепции и принятие широким кругом специалистов.

Следует отметить, что за многие годы испытаний и реального практического применения антигипоксантов и актопротекторов, созданных на кафедре, серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Изредка развивались легкие аллергические реакции на бемитил, не требовавшие лечения, а также в отдельных случаях было описано раздражающее действие амтизола при быстром внутривенном введении.

Помимо разработки основных научных направлений, связанных с созданием антигипоксантов и актопротекторов, на кафедре под руководством В.М. Виноградова велось изыскание стресс-протективных средств нового типа. Актуальность проблемы была обусловлена тем, что наиболее известные и широко используемые препараты для профилактики и купирования стресса — бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, феназепам и их аналоги) — вызывают побочные эффекты (замедление скорости реакций на раздражители, ухудшение оперативной памяти, сонливость, расслабление мышц), приводящие к снижению работоспособности при умственной, психомоторной операторской и физической деятельности. Ученики В.М. Виноградова (В.Ф. Катков, Е.Б. Каткова) выявили и изучили стресс-протективные свойства основного



Рис. 9. В.М. Виноградов читает лекцию курсантам Военно-медицинской академии, 1981

Fig. 9. V.M. Vinogradov gives a lecture to cadets of the Military Medical Academy, 1981

представителя фармакологического класса ноотропов пирacetama (ноотропила) и новых соединений с ноотропной активностью, синтезированных на кафедре, в частности препарата алмид. Было установлено, что эти средства при стрессе несколько уступают бензодиазепиновым транквилизаторам по защитному действию на висцеральные системы, однако в отличие от этого класса транквилизаторов оказывают выраженное положительное влияние на обучаемость, воспроизведение навыков, физическую работоспособность. Ноотропные свойства алмиды и ряда новых соединений были подробно изучены на различных моделях, в том числе на очень важной модели черепно-мозговой травмы (А.Т. Гречко, И.В. Зарубина). Данные, полученные в эксперименте с алмидом и аналогами, в значительной степени совпали с результатами исследований сотрудников лаборатории психофармакологии НИИ

фармакологии им. В.В. Закусова РАМН (Москва), которые сопоставляли эффекты производных тиобензимидазола и оксипиридина, в частности мексидола [25].

Результаты, полученные на животных, подтвердились при изучении стресс-протективного действия пирacetama и алмиды на здоровых добровольцах, а у пациентов с черепно-мозговой травмой был показан четкий лечебный эффект алмиды, включающий ноотропную активность (ускорение нормализации высших психических функций).

Необходимо подчеркнуть, что В.М. Виноградов является также одним из основоположников анестезиологии в нашей стране. При его участии создавалась первая в стране кафедра анестезиологии Военно-медицинской академии. Опубликованные им в соавторстве с П.К. Дьяченко монографии «Основы клинической анестезиологии» (1961) и «Частная анестезиология» (1962) стали первыми руководствами для специалистов-анестезиологов и до сих пор не утратили своего значения.

В.М. Виноградов завоевал большую популярность как блестящий лектор (рис. 9), всегда сообщая самые новые сведения из области лекарственной терапии, умеющий захватить внимание аудитории при изложении самого сложного материала (рис. 10). Учебник фармакологии, подготовленный В.М. Виноградовым и его соавторами, получил среди курсантов и слушателей академии, студентов вузов и специалистов-медиков различного профиля широкое признание и выдержал несколько изданий (рис. 11).

В.М. Виноградов — автор более 260 научных трудов и 60 изобретений. Он был членом Правления Всесоюзного и Ленинградского научных обществ фармакологов, подготовил 9 докторов и 16 кандидатов наук.

В.М. Виноградов ушел из жизни 17 декабря 2003 г., немногим не дожив до своего 80-летнего юбилея. Несмотря на тяжелую многолетнюю болезнь, фактически приковавшую его к дому, до последнего дня В.М. Виноградов работал (рис. 12), был полон творческих планов, перерабатывал свой ставший классическим «Учебник фармакологии». Похоронили В.М. Виноградова тихо и скромно на Северном кладбище Санкт-Петербурга. Многочисленные ученики,



Рис. 10. В.М. Виноградов проводит учебно-методическое заседание кафедры (1983)

Fig. 10. V.M. Vinogradov conducted an educational and methodological meeting of the department (1983)



Рис. 11. В.М. Виноградов (сидит в центре) среди сотрудников кафедры фармакологии (1985)

Fig. 11. V.M. Vinogradov (sitting in the center) among the employees of the Department of Pharmacology (1985)

друзья и соратники пришли проводить В.М. Виноградова в последний путь, сохраняя в своих сердцах память о дорогом друге, наставнике и учителе.

Научное направление, инициированное В.М. Виноградовым, продолжили активно развивать сотрудники кафедры в 2000-е гг. [26, 27]. Тема антигипоксантов и актопротекторов неоднократно становилась предметом обсуждений на научных заседаниях Санкт-Петербургского фармакологического общества (рис. 13), в 2016 г. состоялось первое, а в 2019 г. второе Всероссийское рабочее совещание «Гипоксия и антигипоксанты», посвященное памяти В.М. Виноградова (рис. 14).

В завершение следует подчеркнуть, что концепция антигипоксантов и актопротекторов сыграла свою важную роль в формировании мировоззрения фармакологов на типовые патологические процессы с 1960-х гг. Хотя в настоящее время эта группа веществ не находит широкого

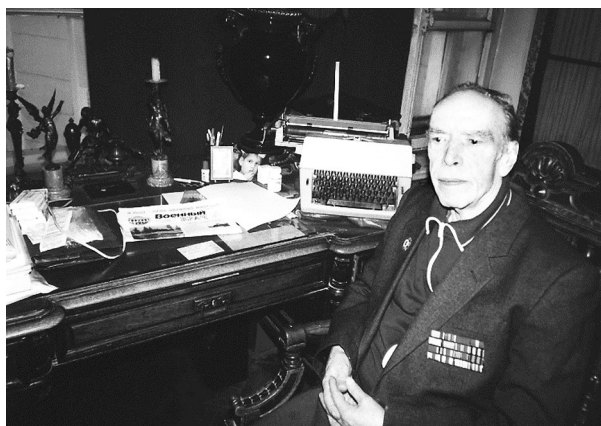


Рис. 12. За рабочим столом в квартире на ул. Миллионной (бывшая ул. Халтурина) (2000)

Fig. 12. At a desk in his apartment on the Millionnaya street (previously Khalturina street) (2000)



Рис. 13. На заседании Общества фармакологов Санкт-Петербурга, посвященного 80-летию В.М. Виноградова (кафедра фармакологии Военно-медицинской академии, сентябрь 2004 г.). Первый ряд слева направо за столом: Н.А. Лосев, Ю.Д. Игнатов; второй ряд: Ш.К. Мещеров, И.В. Окуневич, Л.К. Хныченко, С.В. Оковитый, Г.И. Дьячук, Н.С. Сапронов

Fig. 13. At a meeting of the Society of Pharmacologists of St. Petersburg dedicated to the 80th anniversary of V.M. Vinogradov (Department of Pharmacology of the Military Medical Academy, September 2004). First row from left to right at the table: N.A. Losev and Yu.D. Ignatov; second row: Sh. K. Meshcherov, I.V. Okunevich, L.K. Khnychenko, S.V. Okovity, G.I. Dyachuk, and N.S. Saponov



Рис. 14. Информационное объявление о первом рабочем совещании «Гипоксия и антигипоксанты», посвященном памяти В.М. Виноградова (2016)

Fig. 14. Information announcement about the first workshop "Hypoxia and antihypoxants", dedicated to the memory of V.M. Vinogradov (2016)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брехман И.И. Элеутерококк. Ленинград: Наука, 1968. 168 с.
2. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Вып. 1–4 / под ред. А.В. Смирнова. Санкт-Петербург: ВМедА, 1994. 326 с.
3. Виноградов В.М., Акимов Г.А., Александрова А.Е., и др. Влияние антигипоксических средств на течение ближайшего восстановительного периода после острой гипоксии мозга. В кн.: Восстановительный период после оживления. Москва: Медгиз, 1970. С. 86–99.
4. Шабанов П.Д. Основоположник концепции антигипоксантов (памяти профессора Василия Михайловича Виноградова) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2004. № 1. С. 115–119.
5. Шабанов П.Д. В.М. Виноградов — основоположник концепции антигипоксантов. В кн.: Профессор Василий Михайлович Виноградов / под ред. Е.Б. Катковой, и др. Санкт-Петербург: ВМедА, 2004. С. 15–23.
6. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 113–138. EDN: GJTYPM doi: 10.17816/phbn501756
7. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.
8. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 263–284. EDN: BEXXZK doi: 10.17816/phbn623094
9. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. 368 с.
10. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. Санкт-Петербург: ВМедА, 2003. 80 с.
11. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2006. 208 с.
12. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: Н-Л, 2010. 916 с.
13. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. 1993. № 25. С. 5–8.
14. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 27–37.
15. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., и др. Фармакологическая коррекция утомления. Ленинград: Медицина, 1984. 208 с.
16. Зарубина И.В., Миронова О.П. Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65, № 3. С. 28–30. EDN: SVZSAR
17. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. Санкт-Петербург, Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. 528 с.
18. Оковитый С.В., Иванова О.В. Клиническая оценка применения бемитила в комплексном лечении больных хроническими гепатитами // Психофармакология и биологическая наркология. 2002. Т. 2, № 1–2. С. 242–249.

применения, у концепции антигипоксантов большое будущее, которое проявляется уже сейчас, в текущих научных исследованиях многих групп фармакологических соединений, обладающих антигипоксическими, актопротекторными, антиоксидантными, ноотропными или иными полезными адаптивными свойствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declare that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

19. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксантаы при травматическом отеке мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
20. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Елистратов А.А. Сравнительное изучение метеoadаптогенных свойств пептидных и непептидных препаратов у добровольцев // Медицинский академический журнал. 2007. Т. 7, № 2. С. 42–48. EDN: AKGDR
21. Зарубина И.В., Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеoadаптогенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодого воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 1. С. 1459–1463. EDN: HZUPKR
22. Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Изучение метеoadаптогенных свойств пептидных препаратов у здоровых добровольцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70, № 6. С. 41–47. EDN: TNKFCZ

23. Ганапольский В.П., Шабанов П.Д. Метеoadаптогенные свойства антигипоксантаов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 72, № 6. С. 36–41. EDN: TNKCHX
24. Ганапольский В.П., Александров П.В. Пептидные метеoadаптогены в обеспечении высокой работоспособности в условиях быстрой сменяемости климатических факторов // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 1. С. 1487–1488. EDN: HZUPMZ
25. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 2–12.
26. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксантаы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, № 2. С. 50–80. EDN: HVYJHL
27. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // Нейрохимия. 2023. Т. 40, № 2. С. 101–107. EDN: UCVTWX. doi: 10.31857/S1027813323020127

REFERENCES

1. Brekhman II. *Eleutherococcus*. Leningrad: Nauka Publ.; 1968. 168 p. (In Russ.)
2. Smirnov AV, editor. *Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects. Vol. 1–4*. Saint Petersburg: VMedA; 1994. 326 p. (In Russ.)
3. Vinogradov VM, Akimov GA, Aleksandrova AE, et al. Effect of antihypoxic agents on the course of the immediate recovery period after acute cerebral hypoxia. In: *Recovery period after revitalization*. Moscow: Medgiz Publ.; 1970. P. 86–99. (In Russ.)
4. Shabanov PD. Founder of the concept of antihypoxants (in memory of Prof. Vasily Mikhailovich Vinogradov). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2004;(1):115–119. (In Russ.)
5. Shabanov PD. V.M. Vinogradov — founder of the concept of antihypoxants. In: Katkova EB, et al editors. *Prof. Vasily Mikhailovich Vinogradov*. Saint Petersburg: VMedA; 2004. P. 15–23. (In Russ.)
6. Shabanov PD. Department of pharmacology of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: history of the second century of existence (1899–2000). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(2):113–138. (In Russ.) EDN: GJTYPM doi: 10.17816/phbn501756
7. Ignatov YuD, Saponov NS, Shabanov PD, editors. *Pharmacology in Saint Petersburg (historical sketches)*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2007. 416 p. (In Russ.)
8. Shabanov PD. Department of pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):263–284. (In Russ.) EDN: BEXXZK. doi: 10.17816/phbn623094
9. Zarubina IV, Shabanov PD. *Molecular pharmacology of antihypoxants*. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2004. 368 p. (In Russ.)
10. Shabanov PD, Zarubina IV, Pripulina LS. *Hypoxia and carnitine. Pharmacological properties of carnitine and prospects of its use in clinical practice*. Saint Petersburg: VMedA; 2003. 80 p. (In Russ.)
11. Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Shabanov PD. *Antihypoxants in brain injury*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2006. 208 p. (In Russ.)
12. Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. *Metabolic correctors of hypoxia*. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2010. 916 p. (In Russ.)
13. Smirnov AV. Bemityl: mechanism of action and related effects. *Physiologically active substances*. 1993;(25):5–8. (In Russ.)
14. Vinogradov VM, Krivoruchko BI. Pharmacologic protection of the brain against hypoxia. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):27–37. (In Russ.)
15. Bobkov YuG, Vinogradov VM, Katkov VF, et al. *Pharmacological correction of fatigue*. Leningrad: Meditsina Publ.; 1984. 208 p. (In Russ.)
16. Zarubina IV, Mironova OP. The effect of bemithyl on the glutathione system in rat liver under acute hypoxia conditions. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(3):28–30. (In Russ.) EDN: SVZSAR
17. Vislobokov AI, Ignatov YuD, Galenko-Yaroshevskii PA, Shabanov PD. *Membrantropic action of pharmacological agents*. Saint Petersburg, Krasnodar: Prosveshchenie-Yug; 2010. 528 p. (In Russ.)
18. Okovityi SV, Ivanova OV. Clinical evaluation of the use of bemityl in the complex treatment of patients with chronic hepatitis. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2002;2(1-2):242–249. (In Russ.)
19. Novikov VE, Ponomareva NS, Shabanov PD. *Aminothiols antihypoxants in traumatic brain edema*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2008. 176 p. (In Russ.)
20. Shabanov PD, Ganapolsky VP, Elistratov AA. Comparative study of meteoroadaptogenic properties of peptide and nonpeptide drugs in volunteers. *Medical Academic Journal*. 2007;7(2):42–48. (In Russ.) EDN: AKGDR
21. Zarubina IV, Ganapolsky VP, Alexandrov PV, Shabanov PD. Study of meteoroadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(1):1459–1463. (In Russ.) EDN: HZUPKR
22. Shabanov PD, Ganapolsky VP, Alexandrov PV. Meteoroadaptogenic properties of peptide drugs in healthy volunteers. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2007;70(6):41–47. (In Russ.) EDN: TNKFCZ
23. Ganapolsky VP, Shabanov PD. Meteoroadaptogenic properties of antihypoxic drugs. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(6):36–41. EDN: TNKCHX
24. Ganapolsky VP, Alexandrov PV. Peptide meteoroadaptogens for providing high physical ability in conditions of rapid changing of climate factors. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(1):1487–1488. (In Russ.) EDN: HZUPMZ

25. Voronina TA. Antioxidant mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2001;1(1):2–12. (In Russ.)

26. Shabanov PD. Adaptogens and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2003;2(3):50–81. (In Russ.)
EDN: HVYJHL

27. Shabanov PD. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Neurochemical Journal*. 2023;40(2):101–107. (In Russ.) EDN: UCVTWX doi: 10.31857/S1027813323020127

ОБ АВТОРЕ

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
профессор кафедры фармакологии Военно-медицинской
академии им. С.М.Кирова; адрес: 194044, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Лебедева, 6; ORCID: 0000-0003-1464-1127;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHOR INFO

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacology),
professor; Professor of the Department of Pharmacology,
Kirov Military Medical Academy; address: 6, Acad Lebedev str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru