

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №1*

2019



УДК 615.03:577.164.15

## К МЕХАНИЗМУ ANТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© Катунина Н.П.<sup>1</sup>, Новиков В.Е.<sup>2</sup>, Гнеушев И.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Брянский государственный университет имени акад. И.Г. Петровского, Россия, 241036, Брянск, ул. Бежицкая, 14

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>3</sup>Брянская городская больница №1, Россия, 241034, Брянск, ул. Камозина, 11

### Резюме

**Цель.** Изучить влияние антигипоксанта под лабораторным шифром πQ-1043 на параметры окислительного обмена, гликолитического обмена, показатели гемограммы.

**Методика.** На мышцах-самцах линии SHR исследовано новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты – бисникотинатоцинк(II). Интенсивность окислительного обмена оценивали по величине потребления кислорода в аппарате закрытого типа конструкции С.В. Миропольского и ректальной температуре (электрический медицинский термометр «ТПЭМ-1»). Содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы в крови и содержание гликогена в печени определяли на биохимическом анализаторе Syncurion 4 CE фирмы Берсман (США). Морфологические показатели крови и содержание гемоглобина определяли на аппарате Microdiff-18 фирмы Coulter (США). Острую гипоксию с гиперкапнией моделировали в аптечном штанглазе емкостью 250 мл.

**Результаты.** Соединение πQ-1043 в дозе 25 мг/кг в первые 1-3 ч. после внутрибрюшинно введения снижает уровень потребления кислорода (на 28 и 13%) и температуру тела экспериментальных животных. Изученное соединение не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корригирует изменения этих показателей, возникающие после воздействия на животных острой гипоксии. Соединение πQ-1043 не изменяет гематологические показатели у интактных мышей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин), но поддерживает адаптивный эритроцитоз при гипоксии.

**Заключение.** Антигипоксический эффект соединения πQ-1043, вероятно, реализуется путем обратного угнетения окислительного обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде. При гипоксии изученное соединение предотвращает развитие гипогликемии.

**Ключевые слова:** гипоксия, антигипоксанты, πQ-1043, окислительный обмен, гликолитический обмен

## MECHANISM OF ANTIHYPOXIC ACTION OF COMPLEX COMPOUND NICOTINIC ACID

Katunina N.P.<sup>1</sup>, Novikov V.E.<sup>2</sup>, Gneushev I.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bryansk State University named after academician I.G. Petrovsky, 14, Bezhitskaja St., 241036, Bryansk, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>3</sup>Bryansk City Hospital №1, 11, Kamozina St., 241034, Bryansk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the effect of antihypoxant under laboratory code πQ-1043 on the parameters of oxidative metabolism, glycolytic metabolism, hemogram parameters.

**Methods.** The effect of a new zinc-containing derivative of nicotinic acid – bisectioning(II) was investigated on mice-males of the SHR line. The intensity of oxidative exchange was estimated by the amount of oxygen consumption in a closed-type apparatus of S.V. Miropolsky's design and rectal temperature (electric medical thermometer "TPEM-1"). The content of glucose, pyruvic acid, lactic acid, lactate dehydrogenase activity in the blood and glycogen content in the liver were determined by biochemical analyzer Syncurion 4 CE of Berzman (USA). Morphological indicators of blood and the hemoglobin content were determined on the apparatus Microdiff 18 company Coulter (USA). Acute hypoxia with hypercapnia was modeled in a 250 ml pharmacy glassware.

**Results.** The compound  $\pi$ Q-1043 at a dose of 25 mg/kg in the first 1-3 hours after intraperitoneal administration reduces the level of oxygen consumption (by 28 and 13%) and the body temperature of experimental animals. The studied compound does not affect glycolytic carbohydrate metabolism in intact mice, but significantly corrects changes in these parameters that occur after exposure to acute hypoxia in animals. The PQ-1043 compound does not alter hematological parameters in intact mice (erythrocytes, leukocytes, platelets, and hemoglobin), but supports adaptive erythrocytosis in hypoxia.

**Conclusion.** The antihypoxic effect of the compound  $\pi$ Q-1043 is likely to be realized by reversible inhibition of oxidative metabolism, which leads to a decrease in animal oxygen demand. In hypoxia, the studied compound prevents the development of hypoglycemia.

*Keywords:* hypoxia, antihypoxants,  $\pi$ Q-1043, oxidative metabolism, glycolytic metabolism

## Введение

Сегодня в клинической медицинской практике широко используются лекарственные препараты с антигипоксическими свойствами [4, 13, 14]. Метаболические корректоры гипоксии применяют при многих заболеваниях, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии [7, 8, 16]. Однако арсенал эффективных антигипоксических средств невелик и не удовлетворяет в полной мере требований практической медицины. Поиск эффективных антигипоксантов постоянно продолжается с учетом современных представлений о патогенезе гипоксических состояний [3, 5, 10].

В проведенных нами ранее опытах установлено, что новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром  $\pi$ Q-1043 оказывает выраженное антигипоксическое действие на моделях острой гипоксии [2]. По влиянию на продолжительность жизни экспериментальных животных в условиях острой гипоксии соединение превосходит эффекты известных антигипоксантов (мексидол, этомерзол, гипоксен, натрия оксибутират). Поэтому данное соединение представляет интерес для дальнейшего экспериментального исследования в качестве потенциального антигипоксанта. Для выяснения возможного механизма антигипоксического действия нового химического соединения под шифром  $\pi$ Q-1043 нами изучено его влияние на показатели основного обмена и гемограмму лабораторных животных. Известно, что некоторые антигипоксанты замедляют метаболические процессы [4, 6], за счет чего повышают устойчивость к гипоксии.

Цель – изучить влияние антигипоксанта под лабораторным шифром  $\pi$ Q-1043 на параметры основного обмена, гликолитического обмена, показатели гемограммы.

## Методика

Опыты проведены на 100 белых мышах-самцах линии SHR (22-24 г), доставленных из питомника «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Эксперименты проводили через 12-15 дней после адаптации животных в виварии. В подопытную и контрольную группы подбирали лабораторных животных одинаковой массы. Все исследования проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1996), правилами лабораторной практики (Приказ Минсоцразвития РФ от 23.08.2010), методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований.

Исследовано новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты под лабораторным шифром  $\pi$ Q-1043 (Бисникотинатоцинк (II)), впервые синтезированное доктором химических наук Э.А. Парфеновым в опытно-нарабочей лаборатории ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследуемое соединение вводили однократно внутривентриально за 1 ч. до начала регистрации исследуемых показателей в дозе 25 мг/кг (эффективная доза на моделях острой гипоксии) [2]. Животные контрольных групп тем же путем и в те же сроки получали равный объем воды для инъекций.

Интенсивность окислительного обмена оценивали по величине потребления кислорода и ректальной температуре, которые регистрировали у одних и тех же животных. Потребление кислорода мышами определяли в аппарате закрытого типа конструкции С.В. Миропольского в течение 9-12 мин. после предварительной 10-мин. адаптации животных в респираторной камере, позволяющем непосредственно в объемных единицах учитывать потребление кислорода

[15]. Количество потребляемого мышами кислорода рассчитывали в миллилитрах за 1 мин. на 100 г массы тела. Опыты проведены в изолированной комнате при температуре воздуха 20-21°C, исключая воздействие каких-либо факторов внешней среды (освещенность, время суток и др.) на интенсивность потребления кислорода лабораторными мышами. Ректальную температуру мышам измеряли с помощью электрического медицинского термометра «ТПЭМ-1». Стандартный электрод для измерения температуры кожи предварительно обрабатывали этиловым спиртом, смазывали глицерином и вводили в прямую кишку на глубину 1,5 см. Значение температуры регистрировали в градусах Цельсия после полной остановки стрелки шкалы прибора. У одних и тех же животных сначала регистрировали ректальную температуру, а затем массу тела и потребление кислорода. У подопытных мышей показатели регистрировали до инъекции и через 1, 3, 6 и 24 ч. после внутрибрюшинного введения исследуемого химического соединения, у контрольной группы – в те же сроки после введения тем же путем растворителя.

Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) вызывали путем помещения животных в аптечный штанглаз объемом 250 мл. После декапитации мышей из сосудов шеи осуществляли забор крови. В сыворотке крови экспериментальных животных одновременно у каждой особи определяли ряд показателей гликолитического обмена (содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы), а также содержание гликогена в печени на биохимическом анализаторе Syncurion 4 CE фирмы Bercman (США). Морфологические показатели крови мышей и содержание гемоглобина определяли на аппарате Microdiff-18 фирмы Coulter (США).

Статистическую обработку цифровых данных опытов проводили с помощью пакета стандартных компьютерных программ STATISTICA for Windows 6.0. Объем выборки составлял 8-12 животных для каждой группы. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

Важную роль в энергообеспечении клеток, органов, систем и организма в целом играет окислительный обмен, который осуществляется за счет аэробных и анаэробных процессов. Об интенсивности аэробного механизма получения энергии и скорости окислительных процессов, протекающих в организме, можно судить по уровню потребления кислорода и температуре тела.

У мышей контрольной группы через 1, 3, 6 и 24 ч. после внутрибрюшинного введения дистиллированной воды потребление кислорода и ректальная температура не изменялись (табл. 1). После инъекции химического соединения  $\pi Q-1043$  потребление кислорода через 1 и 3 ч. от начала опыта уменьшалось на 28 и 13% по сравнению с исходным значением. Через 6 и 24 ч. данный показатель восстанавливался. Через 1 и 3 ч. от начала опыта ректальная температура уменьшалась по сравнению с исходным значением при инъекции  $\pi Q-1043$  на 10 и 6% соответственно. Спустя 6 и 24 ч. от начала опыта данный показатель у мышей опытной группы практически не отличался от исходного значения.

Таблица 1. Влияние  $\pi Q-1043$  (25 мг/кг) на показатели окислительного обмена мышей

Время после введения, ч.	Показатели окислительного обмена мышей											
	Потребление кислорода, мл/мин/100 г массы тела						Ректальная температура, °С					
	Контроль			$\pi Q-1043$			Контроль			$\pi Q-1043$		
	M±m	%	P	M±m	%	P	M±m	%	P	M±m	%	P
Исходное	5,2±0,1	100	–	5,3±0,1	100	–	36,9±0,1	100	–	36,7±0,1	100	–
1	5,3±0,1	102	0,5	3,8±0,1	72	0,001	37,0±0,2	100	0,5	32,9±0,1	90	0,001
3	5,2±0,1	100	0,5	4,6±0,1	87	0,001	37,0±0,2	100	0,5	34,7±0,1	94	0,001
6	5,1±0,1	98	0,5	5,1±0,1	96	0,5	37,0±0,1	100	0,5	36,8±0,2	100	0,5
24	5,1±0,1	98	0,5	5,3±0,1	99	0,5	37,1±0,1	101	0,5	36,8±0,1	100	0,5

Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение под шифром  $\pi Q-1043$  в первые 1-3 ч. после введения уменьшает уровень потребления кислорода и снижает температуру тела экспериментальных животных, что может быть следствием снижения интенсивности метаболизма в тканях и уменьшения энергетических потребностей организма. Возможно, тем самым, соединение повышает устойчивость к кислородной недостаточности.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов позволяют высказать гипотезу, что антигипоксический эффект соединения  $\pi$ Q-1043 реализуется путем обратимого угнетения энергетического обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде и обеспечивает возможность их пролонгированного пребывания в условиях острой гипоксии. В литературе известны вещества с антигипоксическим действием, которые снижают температуру тела, интенсивность обмена веществ в тканях и уменьшают потребление кислорода [18].

В условиях кислородного голодания нарушаются энергозависимые процессы, возникает дисбаланс в обмене веществ. Первым при гипоксии нарушается метаболизм углеводов. В качестве источника энергии в различных физиологических процессах в первую очередь, как известно, используются глюкоза, а затем гликоген. Оценка выраженности и направленности изменений показателей гликолитического пути обмена углеводов позволяет судить о возможном патогенезе гипоксии и механизме антигипоксического действия лекарственных средств [9, 11].

Нами было изучено влияние  $\pi$ Q-1043 на содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови и гликогена в печени в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. Как видно из табл. 2, у мышей после воздействия острой гипоксии с гиперкапнией содержание глюкозы в крови и гликогена в печени уменьшалось по сравнению с контрольными значениями соответственно на 27 и 36%. Показатели молочной, пировиноградной кислот и ЛДГ в тех же условиях опыта увеличивались соответственно на 40, 43 и 48%. Данные изменения под воздействием гипоксии возникают как результат торможения окисления в дыхательной цепи и ресинтеза гликогена.

Таблица 2. Влияние  $\pi$ Q-1043 (25 мг/кг), острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) и их сочетанного действия на показатели гликолитического обмена

Характер воздействия	Показатели				
	M $\pm$ m	при сравнении			
		с контролем		с ОГсГк	
		%	P	%	P
Содержание глюкозы, ммоль/л					
Контроль	6,1 $\pm$ 0,4	100	–	–	–
ОГсГк	4,5 $\pm$ 0,2	73	0,001	100	–
$\pi$ Q-1043	6,3 $\pm$ 0,3	103	0,5	140	0,001
$\pi$ Q-1043 + ОГсГк	6,0 $\pm$ 0,4	98	0,5	133	0,001
Содержание молочной кислоты, ммоль/л					
Контроль	0,5 $\pm$ 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	0,7 $\pm$ 0,1	140	0,05	100	–
$\pi$ Q-1043	0,5 $\pm$ 0,1	100	0,5	71	0,05
$\pi$ Q-1043 + ОГсГк	0,6 $\pm$ 0,1	120	0,5	86	0,5
Содержание пировиноградной кислоты, мкмоль/л					
Контроль	103,0 $\pm$ 3,3	100	–	–	–
ОГсГк	147,3 $\pm$ 5,4	143	0,001	100	–
$\pi$ Q-1043	101,0 $\pm$ 3,2	98	0,5	69	0,001
$\pi$ Q-1043 + ОГсГк	114,3 $\pm$ 6,3	111	0,25	76	0,001
Активность лактатдегидрогеназы, ммоль/(ч·л)					
Контроль	2,9 $\pm$ 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	4,3 $\pm$ 0,1	148	0,05	100	–
$\pi$ Q-1043	3,0 $\pm$ 0,1	103	0,5	70	0,001
$\pi$ Q-1043 + ОГсГк	3,3 $\pm$ 0,2	114	0,1	77	0,001
Содержание гликогена в печени, г %					
Контроль	4,8 $\pm$ 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	3,1 $\pm$ 0,1	64	0,001	100	–
$\pi$ Q-1043	4,6 $\pm$ 0,1	96	0,5	148	0,001
$\pi$ Q-1043 + ОГсГк	4,2 $\pm$ 0,2	88	0,05	135	0,001

Введение соединения  $\pi$ Q-1043 (25 мг/кг) интактным животным не изменяло показателей гликолитического обмена. У животных, получавших соединение  $\pi$ Q-1043 за 1 ч. до воздействия экстремального фактора, концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, активность лактатдегидрогеназы в крови и гликогена в печени, практически не отличались от контрольной группы. При сравнении с животными, которым не вводили  $\pi$ Q-1043 до воздействия ОГсГк, наблюдалось увеличение содержания глюкозы в крови и гликогена в печени соответственно на

33% и 35%, уменьшение уровня пировиноградной кислоты и лактатдегидрогеназы составляло соответственно 24 и 23%.

Следовательно, соединение  $\pi$ Q-1043 не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корригирует изменения этих показателей, возникающие после воздействия на животных острой гипоксии с гиперкапнией. Выявленные метаболические эффекты изученного химического соединения состоят в предотвращении гипогликемии, индуцированной ОГсГк. Вероятно, введение  $\pi$ Q-1043 повышает резистентность организма к недостатку кислорода, препятствуя развитию цитоплазматического ацидоза и глубоких нарушений энергетического обмена.

Форменные элементы периферической крови: эритроциты, тромбоциты и лейкоциты являются интересным объектом для изучения при гипоксии, т.к. они отличаются друг от друга не только по выполняемым функциям, но и по характеру обменных процессов, степени использования кислорода, способности к генерации активных форм кислорода и устойчивости к ним [12, 17]. Для понимания возможного механизма действия соединения  $\pi$ Q-1043 нами изучено его влияние на морфологические показатели крови мышей (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) и гемоглобин в обычных условиях и после воздействия ОГсГк.

Установлено, что воздействие острой гипоксии с гиперкапнией до первых агональных судорог увеличивало содержание в крови мышей эритроцитов и гемоглобина соответственно на 21% и 16% по сравнению с контрольными показателями. Общее количество лейкоцитов и тромбоцитов при этом не отличалось от контрольных значений (табл. 3).

Таблица 3. Влияние  $\pi$ Q-1043 (25 мг/кг), острой гипоксии с гиперкапнией и их сочетанного действия на показатели гемограммы у мышей

Показатель, единицы измерения	Контроль	ОГсГк			$\pi$ Q-1043 (25 мг/кг)			$\pi$ Q-1043 (25 мг/кг) + ОГсГк		
	M±m	M±m	%	P	M±m	%	P	M±m	%	P
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,5±0,1	7,9±0,1	121	0,001	6,9±0,4	106	0,5	7,7±0,3	118	0,001
Гемоглобин, г/л	126,0±3,8	146,1±5,6	116	0,02	131,0±3,8	104	0,5	147,4±3,6	117	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,8±0,3	4,9±0,4	102	0,5	5,0±0,4	104	0,5	4,7±0,2	98	0,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ г/л	338,2±19,4	330,0±14,0	96	0,5	336,2±28,0	99	0,5	304,4±14,0	90	0,25

Однократное внутрибрюшинное введение  $\pi$ Q-1043 не изменяло гематологические показатели у интактных мышей. В то же время содержание эритроцитов и гемоглобина у мышей, получавших за 1 ч. до воздействия острой гипоксии с гиперкапнией  $\pi$ Q-1043, увеличивалось соответственно на 18% и 17% от исходных показателей, количество лейкоцитов и тромбоцитов практически не изменялось. Эритроцитоз при гипоксии носит адаптивный характер и позволяет организму противостоять возникающему кислородному голоданию. Увеличение числа эритроцитов улучшает транспорт кислорода и, тем самым, уменьшает состояние гипоксии. Отсутствие отклонений от нормы содержания лейкоцитов и тромбоцитов в крови характерно для физиологического эритроцитоза [1].

## Выводы

1. Комплексное цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром  $\pi$ Q-1043 в дозе 25 мг/кг в первые 1-3 ч. после введения уменьшает потребление кислорода (на 13-28%) и снижает температуру тела экспериментальных животных (на 6-10%).
2. Соединение  $\pi$ Q-1043 не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корригирует изменения этих показателей после воздействия на животных острой гипоксии с гиперкапнией (повышает содержание глюкозы в крови и гликогена в печени соответственно на 33% и 35%, уменьшает уровень пировиноградной кислоты и активность лактатдегидрогеназы соответственно на 24% и 23%).
3. Соединение  $\pi$ Q-1043 не изменяет гематологические показатели у интактных мышей

(эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин), но поддерживает адаптивный эритроцитоз при воздействии на животных гипоксии.

4. Антигипоксический эффект соединения  $\pi$ Q-1043, вероятно, реализуется путем обратимого угнетения окислительного обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде и обеспечивает их пролонгированное пребывание в условиях острой гипоксии.

## Литература (references)

1. Висмонт Ф.И., Лемешонок Л.С., Попутников Д.М. Патофизиологический анализ гемограмм и оценка типовых нарушений системы крови. – Минск: БГМУ, 2011. – 79 с. [Vismont F.I., Lemeshonok L.S., Poputnikov D.M. *Patofiziologicheskij analiz gemogramm i ocenka tipovy`x narushenij sistemy` krovi*. Pathophysiological analysis of hemograms and evaluation of typical disorders of the blood system. – Minsk: BGMU, 2011. – 79 p. (in Russian)]
2. Гнеушев И.М., Новиков В.Е., Катунина Н.П. Антигипоксический эффект производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №4. – С. 18-22. [Gneushev I.M., Novikov V.E., Katunina N.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N4. – P. 18-22. (in Russian)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
5. 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. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
6. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (In Russian)]
7. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76. – №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
8. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
9. 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. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
10. 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. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2. – P. 28-35. (in Russian)]
11. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его т равматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Russian Journal of Pharmacology and toxicology. – 1991. – V.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]

12. 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. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
13. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Uraikov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N2 – P. 12-22. (in Russian)] doi: 10.17816/RCF15212-22.
15. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсиметрия). – Москва, 1970. – 344 с. [Sanoczkiy I.V. *Metody` opredeleniya toksichnosti i opasnosti ximicheskix veshhestv (toksimetriya)*. Methods for determining the toxicity and hazard of chemicals (toxicometry). – Moscow, 1970. – 344 p. (in Russian)]
16. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
17. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: Материалы международной заочной научной конференции – Челябинск, 2012. – С. 24-29. [Xajbullina Z.R., Vaxidova N.T. *Medicina: vy`zovy` segodnyashnego dnja: Materialy` mezhdunarodnoj zaochnoj nauchnoj konferencii*. Medicine: today's challenges: Proceedings of the international correspondence scientific conference. – Chelyabinsk, 2012. – P. 24-29. (in Russian)]
18. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – Санкт-Петербург: Издательство Военно-медицинской академии, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory` gipoksii*. Metabolic markers of hypoxia. – St. Petersburg: Publishing house of the Military medical Academy, 2010. – 912 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Катунина Наталья Павловна – доктор биологических наук, доцент кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского» Минобрнауки России. E-mail: nprkatunina@mail.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Гнеушев Игорь Михайлович – врач-хирург ГАУЗ «Брянская городская больница №1» Минздрава России. E-mail: gneushev68@mail.ru