

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СОЛЕЙ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА

Д.Ю. Ивкин¹, кандидат биологических наук, Д.С. Суханов¹, доктор медицинских наук, Г.А. Плиско¹, А.С. Ивкина¹, М.В. Краснова¹, И.А. Титович¹, кандидат биологических наук, Е.Д. Семивеличенко¹, И.Л. Степанова¹, В.П. Ильницкий¹, А.А. Карпов², кандидат медицинских наук, С.В. Оковитый¹, доктор медицинских наук, профессор, А.В. Каршин³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14, лит. А;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

³ООО «Фармамед», Российская Федерация, 194292, Санкт-Петербург, Домостроительная ул., д. 16, лит. Е

E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Введение. Патологическое состояние гипоксии наступает в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушении его утилизации в процессе биологического окисления. Этилметилгидроксипиридин обладает многокомпонентным механизмом действия, что опосредует его органопротективный, антигипоксический, антиоксидантный и антистрессорный эффекты, позволяя рассматривать препарат в качестве средства вспомогательной терапии разнообразных патологических состояний.

Цель исследования. Сравнительная оценка антигипоксического и антиоксидантного действия различных солей этилметилгидроксипиридина (ЭМГП): ацетилсалицилата, ацетилглутамата, оротата, сукцината (Армадин, воспроизведенный препарат Мексидола), салицилата, гидрохлорида (метилэтилпиридинола хлорид) и метаболита ЭМГП – Этилметилсульфопиридин (ЭМСП).

Методы. Антигипоксическую активность веществ в эквимоларных дозах исследовали на 320 аутбредных мышах самцах массой 18–20 г, используя 4 модели острой гипоксии: нормобарическую, гистотоксическую, гемическую, гиперкапническую.

Результаты. Подтверждена совокупность выраженных антигипоксических активностей ЭМГП сукцината. Наиболее выраженной антигипоксической активностью обладает ЭМГП салицилат. ЭМСП, являющийся активным метаболитом ЭМГП сукцината проявил выраженную активность на модели острой гистотоксической гипоксии (индекс защиты – 69), а также слабывыраженное антигипоксическое действие на модели гемической гипоксии.

Заключение. Целесообразно изучение эффективности активных субстанций на моделях патологий, в основе которых лежит типовой патологический процесс гипоксии (заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, печени), а также оценка влияния на физическую работоспособность.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат (Армадин), гипоксия, индекс защиты, этилметилгидроксипиридиновые единицы, Этилметилсульфопиридин

ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF VARIOUS ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SALTS

D. Yu. Ivkin¹, D.S. Sukhanov¹, G.A. Plisko¹, A. S. Ivkina¹, M.V. Krasnova¹, I.A. Titovich¹, E.D. Semivelichenko¹, I.L. Stepanova¹, V.P. Il'nickij¹, A.A. Karpov², S.V. Okovityi¹, A.V. Karshin³

¹St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Professor Popov str., b.14, lit. A, St. Petersburg, 197022, Russian Federation;

²Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova str., b.2, St. Petersburg, 197341, Russian Federation;

³Farmamed LLC, Domostroitel'naya str., b. 16, lit. E, St. Petersburg, 194292, Russian Federation

E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Introduction. The pathological state of hypoxia of the body occurs with an inadequate supply of tissues and organs with oxygen or with a violation of its utilization in the process of biological oxidation. Ethylmethylhydroxypyridine has a multi-component mechanism of action, which mediates its organ protective, antihypoxic, antioxidant, and anti-stress effects, allowing us to consider the drug as an auxiliary therapy for various pathological conditions.

The aim of the study. Comparative assessment of the antihypoxic and antioxidant effects of various salts of ethylmethylhydroxypyridine (EMHP): acetylsalicylate, acetyl glutamate, orotate, succinate (Armadine, reproduced Mexidol preparation), salicylate, hydrochloride (methylethylpyridinol chloride) and metabolite of EMHP – Ethylmethylsulfopyridine (EMSP).

Methods. Antihypoxic activity of substances in equimolar doses was studied in 320 outbred male mice weighing of 18–20 g, using 4 models of acute hypoxia: normobaric, histotoxic, hemic, hypercapnic.

Results. There were confirmed the expressed anti-hypoxic activities of EMHP succinate. The EMHP salicylate was revealed to possess the most pronounced antihypoxic activity. EMSP, which is an active metabolite of EMHP succinate, showed pronounced activity in a model of acute histotoxic hypoxia (protection index = 69), as well as a weakly expressed antihypoxic effect in a model of hemic hypoxia.

Conclusion. It is advisable to study the effectiveness of active substances in models of pathologies, based on the typical pathological process of hypoxia (diseases of the cardiovascular and nervous systems, liver), as well as assessing the effect on physical performance.

Key words: ethylmethylhydroxypyridine succinate (Armadine), hypoxia, protection index, ethylmethylhydroxypyridine units, ethylmethylsulfopyridine

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия является типовым патологическим процессом, в основе которого лежит абсолютная или относительная недостаточность реального энергообеспечения органов и тканей в результате дефицита биологического окисления, что не соответствует текущему уровню их функциональной активности [1, 2]. Подходы к терапии данного состояния предусматривают использование лекарственных препаратов, воздействующих на внутриклеточные биохимические процессы, связанные с активацией анаэробного гликолиза и повышением эффективности биохимических реакций аэробного окисления субстратов, а также введение извне макроэргических соединений [3–5].

В настоящее время в клинической практике в качестве скавенджеров свободных радикалов жирных кислот и гидроперекисей липидов, обладающих антигипоксической активностью, используется ряд производных 3-оксипиридина, этилметилгидроксипиридина (ЭМГП) сукцинат и этилметилгидроксипиридина малат [2]. ЭМГП сукцинат является одним из препаратов, активирующих, ФАД-зависимое звено цикла Кребса. Кроме основного антигипоксического действия, препарат обладает широким спектром плейотропных эффектов: уменьшает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности; ингибирует синтез тромбосана А, лейкотриенов и усиливает синтез простаглицлина, способствуя улучшению эндотелиальной функции; стабилизирует биологические мембраны, в т.ч. мембраны эритроцитов и тромбоцитов; повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода (в частности, супероксиддисмутазы); улучшает энергетический обмен клетки, активизирует энергосинтезирующую функцию митохондрий, а также влияет на содержание биогенных аминов и улучшает синаптическую передачу, что опосредует его нейропротективное, антигипоксическое, антиоксидантное и антистрессорное действие [3–5].

Метилэтилпериндола гидрохлорид, имеющий сходную структуру, при клиническом применении у пациентов с хроническим течением ИБС повышал эффективность аритмической терапии при наджелудочковой экстрасистолии и желудочковых нарушениях ритма [6].

Показано, что ЭМГП малат на модели ишемии миокарда способствует стабилизации мембран кардиомиоцитов и уменьшению степени тканевой гипоксии с накоплением АТФ в сочетании с его антиоксидантными эффектами [7]. Однако прямых экспериментальных сравнительных исследований эффективности различных производных ЭМГП не проводилось.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка антигипоксического действия различных солей ЭМГП и его активного метаболита ЭМСП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в центре экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России на 320 белых лабораторных аутбредных мышцах самцах массой 18–20 г, полученных из питомника лабораторных животных ФГУП ПЛЖ «Рапполово». Все исследования были проведены в соответствии с Международными правилами по работе с лабораторными животными и согласованы биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Испытуемые образцы различных солей ЭМГП: ацетилсалицилата, ацетилглутамата, оротата, сукцината, салицилата, гидрохлорида и ЭМСП (образцы предоставлены ООО «Фармамед», Россия) вводили внутривентриально в виде водных растворов однократно за 60 мин до начала моделирования гипоксии. В исследовании использовали одну дозу испытуемых образцов, эквивалентную 100 мг/кг ЭМГП сукцината, который был выбран референтным средством. Животные контрольных групп получали воду для инъекций в эквивалентном количестве. В каждой группе было по 10 животных.

Острую нормобарическую гипоксию (ОНГ) моделировали в гипоксикамере «БИО-НОВА-204» (ООО «НТО Био-Нова», Россия), куда помещали 10 мышей; для каждого животного регистрировали содержание кислорода в газовой смеси, при котором наступала его гибель [8].

Для создания модели острой гемической гипоксии (ОГемГ) животным вводили внутривентриально натрия нитрит (300 мг/кг) в виде 10% раствора, а затем фиксировали продолжительность жизни мышей [9].

Острую гистотоксическую гипоксию (ОГтГ) моделировали путем внутрибрюшинного введения мышам 0,4% раствора натрия нитропруссид (20 мг/кг) с регистрацией продолжительности жизни животных [9, 10].

Для создания острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ОНГГ) мышей помещали по одной в герметически закрываемые банки объемом 200 см³ и фиксировали продолжительность жизни животных [9].

Для наиболее активных субстанций были рассчитаны антигипоксическая активность в этилметилгидроксипиридина сукцинатных (мексидоловых) единицах (АА_м) и индекс защиты (ИЗ) [10].

$$AA_M = (X_{пр} - X_{пл}) / (X_M - X_{пл}),$$

где АА_м – антигипоксическая активность в мексидоловых единицах, X – показатель переносимости гипоксической пробы, X_{пр} (группа приема препарата) – при приеме исследуемого препарата, X_{пл} (группа плацебо) – при приеме плацебо, X_м – при приеме «эталонного» препарата в стандартной дозе.

$$ИЗ = 100 \cdot (X_{пл} - X_{пр}) / X_{пл},$$

где X – относительная величина показателя после воздействия по отношению к исходному уровню.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 6.1. В отношении всех количественных данных

применяли методы описательной статистики: подсчитывались средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (SM), согласно рекомендациям Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11, 12]. При нормальном распределении полученных данных межгрупповые различия количественных показателей анализировали методом дисперсионного анализа (ANOVA). При распределении отличным от нормального использовался непараметрический тест Краскела–Уоллиса. Различия определяли при 0,05 уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнительное исследование антигипоксической активности на 4 наиболее релевантных моделях гипоксии, результаты которого представлены в табл. 1.

Острая нормобарическая гипоксия (ОНГ)

Моделирование ОНГ подразумевает создание обедненной азотно-кислородной газовой смеси, подаваемой при нормальном барометрическом давлении для дыхания животным.

Животные контрольной группы погибали при содержании 4,3% кислорода в гипоксической газовой смеси. Эталонный препарат ЭМГП сукцинат приводил к развитию антигипоксического эффекта и гибели животных при содержании кислорода во вдыхаемом воздухе в 1,13 раза меньшем, чем в

Таблица 1

Антигипоксическая активность растворов испытуемых субстанций (M±SM), n=10 в каждой группе

Table 1

Antihypoxic activity of test substance solutions (M±SM, n=10 in each group)

Вещество/шифр	Доза (мг/кг)	Гипоксия, показатель			
		ОНГ, % содержания кислорода в ГГС, вызывающий гибель	ОГтГ, время жизни, с	ОГтГ, время жизни, с	ОНГТ, время жизни, с
ЭМГП ацетилсалицилат, FM-01	127	4,00±0,10*	683,9±45,1	526,0±30,2*.#	1827,0±94,4*
ЭМГП ацетилглутамат, FM-02	128	3,90±0,10*	748,8±62,7*	546,9±39,8*	1934,0±100,4
ЭМГП оротат, FM-03	126	3,70±0,20*	801,7±63,4*	582,4±23,2*	1835,0±97,8*.#
ЭМСП, FM-04	85	3,70±0,20	711,8±39,2*	733,6±60,4*	2233,8±164,6
ЭМГП сукцинат, FM-05 (референсный препарат)	100	3,80±0,10*	671,6±41,5	635,3±31,1	3382,2±542,2*
ЭМГП салицилат, FM-06	109	3,40±0,04*.#	774,3±73,1*	463,1±23,8*.#	2749,0±404,9
Метилэтилпиридинола гидрохлорид, FM-07	68	4,00±0,10*	740,2±82,8	614,6±22,9*	2249,3±85,9
Вода для инъекций	–	4,30±0,10	601,7±33,5	433,6±41,0	2085,3±113,3

Примечание: * – достоверное отличие от контрольной группы (p<0,05); # – достоверное отличие от группы, получавшей ЭМГП сукцинат (p<0,05).

Note: * – a reliable difference from the control group (p<0,05); # – a reliable difference from the group receiving EMGP succinate (p<0,05).

контроле ($p < 0,05$). Наиболее выраженным антигипоксическим эффектом обладало вещество FM-06 (ЭМГП салицилат), применение которого позволяло отсрочить гибель мышей, которая происходила при меньшем содержании кислорода во вдыхаемом воздухе – в 1,12 раза по сравнению с референс-препаратом и 1,26 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Также статистически достоверные отличия от группы контроля наблюдались при применении веществ FM-01, FM-02, FM-03, FM-05 и FM-07 ($p < 0,05$).

$$AA_M (FM-06) = (3,4 - 4,3) / (3,8 - 4,3) = 1,8,$$

ИЗ (FM-06) = $100 \cdot (4,3 - 3,4) / 4,3 = 21$, что свидетельствует о слабовыраженном защитном действии.

Острая гемическая гипоксия (ОГемГ)

Гемическая гипоксия развивается при уменьшении или нарушении связывания кислорода гемоглобином крови, сопровождается снижением напряжения кислорода в артериальной крови при нормальной величине парциального давления кислорода в альвеолах. Причинами являются анемия, гидремия; нарушение способности гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород при качественных изменениях гемоглобина (метгемоглобинообразование, образование карбоксигемоглобина, генетически обусловленные аномалии гемоглобина). При гемической гипоксии снижается содержание кислорода в артериальной и венозной крови; уменьшается артериовенозная разница по кислороду.

Животные контрольной группы погибали через $601,7 \pm 33,5$ с после инъекции натрия нитрита. Наиболее выраженным антигипоксическим эффектом обладали вещества FM-03 ($801,7 \pm 63,4$ с) и FM-06 ($774,3 \pm 73,1$ с), увеличивавшие время жизни соответственно в 1,33 и 1,28 раза в сравнении с контролем и в 1,19 и 1,15 раза в сравнении с ЭМГП сукцинатом соответственно ($p < 0,05$). Статистически достоверные отличия от группы контроля наблюдались также при применении веществ FM-02 и FM-04, ($p < 0,05$), при этом различий между значениями времени жизни животных, получавших ЭМГП сукцинат (FM-5) и указанные субстанции не обнаружено.

Т.к. отсутствуют значимые различия между FM-03, FM-06 и ЭМГП сукцинатом (FM-05) AA_M не рассчитывалась, вычислялась только абсолютная величина ИЗ:

ИЗ (FM-03) = $100 \cdot (601,7 - 801,7) / 601,7 = 33$, что свидетельствует об умеренном защитном действии.

ИЗ (FM-04) = $100 \cdot (601,7 - 711,8) / 601,7 = 18$, что свидетельствует о слабовыраженном защитном действии.

Острая гистотоксическая гипоксия (ОГтГ)

В основе острой гистотоксической гипоксии лежит прямое взаимодействие различных ядов с цитохромоксидазой – ферментом терминального участка дыхательной цепи, приводящее к подавлению ее активности. Типичными ингибиторами цитохромоксидазы являются синильная кислота, ее соли и натрия нитропруссид.

Животные контрольной группы погибали через $433,6 \pm 41,0$ с после инъекции токсиканта. Наиболее выраженным антигипоксическим эффектом обладало вещество FM-04 (ЭМСП) ($733,6 \pm 60,4$ с). Время жизни при его применении увеличивалось в 1,69 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,16 раза по сравнению с ЭМГП сукцинатом соответственно. Статистически достоверные отличия от группы контроля наблюдались также при применении веществ FM-01, FM-02, FM-03, FM-04, FM-06, FM-07 ($p < 0,05$). Эффекты веществ FM-01 и FM-06 были значимо меньшими, чем таковой у ЭМГП сукцината.

AA_M не рассчитывали, вычисляя только абсолютное значение ИЗ, т.к. отсутствовали значимые различия между FM-04 и ЭМГП сукцинатом:

ИЗ (FM-04) = $100 \cdot (433,6 - 733,6) / 433,6 = 69$, что свидетельствует о выраженном защитном действии.

Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией (ОНГГ)

Животные контрольной группы погибали через $2085,3 \pm 113,3$ с после помещения в гермообъем. Наиболее выраженным антигипоксическим эффектом обладало референтное средство (FM-05) – $3382,2 \pm 542,2$ с. Статистически достоверные отличия от группы контроля наблюдались также при применении веществ FM-01, FM-03 и FM-05 ($p < 0,05$), а применение соединений FM-01 и FM-03 снижало устойчивость животных к данному виду гипоксии. Следующим за ЭМГП сукцинатом по выраженности антигипоксического эффекта было вещество FM-06, при использовании которого время жизни лабораторных животных увеличивалось на 31,8% по сравнению с контролем, тогда как FM-05 повышал данный показатель на 62,2%.

AA_M не рассчитывали, вычисляя только абсолютное значение ИЗ, т.к. отсутствуют значимые различия между FM-06 и FM-05:

ИЗ (FM-06) = $100 \cdot (2085,3 - 2749,3) / 2085,3 = 32$, что свидетельствует об умеренном защитном действии.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что:

- Эталонное соединение – ЭМГП сукцинат, обладает антигипоксической активностью на моделях острой нормобарической гипоксии как с гиперкапнией, так и без таковой. При этом его влияние на время жизни животных на моделях острой гемической и гистотоксической гипоксии не превосходило таковое в контрольной группе.

Сравнение различных видов антигипоксической активности исследуемых субстанций

Comparison of different types of antihypoxic activity of the test substances

Исследуемое вещество	Антигипоксическая активность			
	ОНГ	ОГемГ	ОГТГ	ОНГГ
ЭМГП ацетилсалицилат, FM-01	+	НД	+ < FM-05	-
ЭМГП ацетилглутамат, FM-02	+	+	+	НД
ЭМГП оротат, FM-03	+	+	+	-
ЭМСП, FM-04	НД	+	+	НД
ЭМГП сукцинат, FM-05 (референсный препарат)	+	НД	НД	+
ЭМГП салицилат, FM-06	+ > FM-05	+	+ < FM-05	НД
Метилэтилпиридинола гидрохлорид, FM-07	+	НД	+	НД

Примечание: «+» – наличие активности, «-» – отсутствие активности, НД – статистически не достоверно по отношению к контрольной группе (p>0,05), >FM-05 – достоверно активнее ЭМГП сукцината на данной модели, <FM-05 – ЭМГП сукцинат достоверно активнее испытуемого соединения на данной модели.

Note: «+» – presence of activity, «-» – absence of activity, НД – statistically not reliable in relation to control group (p>0,05), >FM-05 – reliably more active than EMGP succinate in this model, <FM-05 – EMGP succinate is reliably more active than the test compound in this model.

- ЭМГП ацетилсалицилат оказывал положительное воздействие на моделях острой нормобарической и гистотоксической гипоксии, снижая выживаемость животных в условиях гипоксии с гиперкапнией. Аналогичный эффект в условиях моделирования гипоксии с гиперкапнией оказали соединения ЭМГП с ацетилглутаматом и оротатом, показавшие дополнительную активность в условиях модели и гемической гипоксии.
- ЭМСП был активен на моделях гемической и гистотоксической гипоксии, в то время как соединение ЭМГП и салициловой кислоты было активно на трех из четырех представленных моделях гипоксии, превосходя референтный препарат в условиях острой нормобарической гипоксии.

В обобщенном виде данные представлены в табл.

2.

Субстраты окисления из числа дикарбоновых интермедиатов цикла Кребса (сукцинат, малат, фумарат, оксалоацетат) представляют большой инте-

Таблица 2

Table 2

рес как антигипоксические средства биоэнергетической направленности. Ди- и трикарбоновые кислоты постоянно отвлекаются из цикла Кребса при острой и хронической гипоксии. [13–15]. Установлено, что сукцинат реализует свои эффекты не только как интермедиат различных биохимических циклов, но и как лиганд специфических рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками [16–18]. При этом с сукцинатным компонентом можно связать лишь противогипоксическое действие FM-05, прочие испытуемые субстанции реализуют свои эффекты через отличные механизмы, с учетом того, что молекула 3-оксипиридина проникает через мембраны клеток и является в своем роде пентрантом и энхансером.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- совокупностью выраженных антигипоксических активностей на моделях острой нормобарической гипоксии и острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией обладает ЭМГП сукцинат;
- наиболее выраженной антигипоксической активностью, помимо ЭМГП сукцината, обладает FM-06 – этилметилгидроксипиридина салицилат;
- вещество FM-04 – ЭМСП, являющееся активным метаболитом ЭМГП сукцината, проявило выраженную активность на модели острой гистотоксической гипоксии (ИЗ=69), а также обладало слабовыраженным антигипоксическим действием на модели гемической гипоксии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: учебник. М.: Практическая медицина, 2016; 341–58. (Litvitsky P.F. Clinical pathophysiology: textbook. M.: Practical medicine, 2016; 341–58 (in Russian))
- Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4–5: 905–12. (Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokofiev A.B., Arkhipov V.V., Demchenkova E.Yu. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. International Journal of Applied and Basic Research. 2016; 4–5: 905–12 (in Russian))
- Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001; 64 (3): 76–80. (Okovity S.V., Smirnov A.V. Antihypoxants. Experimental and clinical pharmacology. 2001; 64 (3): 76–80 (in Russian))
- Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клиническая медицина. 2012; 9: 63–8. (Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. Antihypoxants in modern clinical practice. Clinical medicine. 2012; 9: 63–8 (in Russian))
- Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов. Ч. 1. «ФАРМиндекс-Практик». 2004; 6: 30–9. (Okovity S.V. Clinical pharmacology of antihypoxants. Ch. 1. «PHARMindex-practice». 2004; 6: 30–9 (in Russian))
- Котляров А.А., Чибисов С.М., Мосина Л.М. Метаболическая терапия эмoxипином и предукталом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Современные наукоёмкие технологии. 2007; 10: 1–8. (Kotlyarov A.A., Chibisov S.M., Mosina L.M. Metabolic therapy using emoxipine and preductal in patients with ventricular heart rhythm disorders. Modern knowledge-based technologies. 2007; 10: 1–8 (in Russian))
- Кукес В.Г., Горбач Т.В., Ромащенко О.В., Румбешт В.В. Энергосберегающая активность антиоксиданта этоксида при моделированной ишемии миокарда. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2014; 1: 16–20. (Kukes V.G., Gorbach T.V., Romashchenko O.V., Rumbest V.V. Energy-saving activity of the antioxidant ethoxidal in simulated myocardial ischemia. Drugs and rational pharmacotherapy. 2014; 1: 16–20 (in Russian))
- Титович И.А., Болотова В.Ц. Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминэтанолa. Биомедицина и биомоделирование. 2016; 2: 77–83. (Titovich I.A., Bolotova V.C. Experimental study of the antihypoxic activity of a new aminoethanol derivative. Biomedicine and Biomodeling. 2016; 2: 77–83 (in Russian))
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. Под ред. Л.Д. Лукьяновой. М., 1990; 18. (Methodological Recommendations for the Experimental Study of Drugs Proposed for Clinical Study as Antihypoxic Agents under the editorship Lukyanova L.D. M., 1990; 18 (in Russian))
- Методические рекомендации Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств под ред. Каркищенко Н.Н. М., 2017; 98. (Methodological recommendations for biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs under the editorship Karkishchenko N.N. M., 2017; 98 (in Russian))
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. (Guidelines for preclinical drug research. Part one. M.: Griff and K. 2012 (in Russian))
- Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях под ред. Каркищенко Н.Н. и Грачева С.В. М.: Профиль, 2010; 358. (Guidelines on laboratory animals and alternative models in biomedical technologies under the editorship: Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. M.: Profile, 2010; 358 (in Russian))
- Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции fumarатсодержащими растворами. Трансфузиология. 2013; 2: 49–65. (Slepneva L.V., Khmylova G.A. Mechanism of damage to energy metabolism in hypoxia and possible ways to correct it with fumarate-containing solutions. Transfusiology. 2013; 2: 49–65 (in Russian))
- Amel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34 (2): 285–93.
- Treffter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. BiochimBiophysActa. 2016; 1857 (8):1086–101.
- Оковитый С.В., Радко С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фармацевтический журнал. 2015; 49 (9): 24–8. (Okovity S.V., Radko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target of pharmacotherapy. Chemical and pharmaceutical journal. 2015; 49 (9): 24–8 (in Russian))
- Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34 (2): 285–93.
- Gilissen J., Jouret F., Pirotte B., Hanson J. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function. b Pharmacol Ther. 2016; 159: 56–65.

Поступила 17 июня 2020 г.

Для цитирования: Ивкин Д.Ю., Суханов Д.С., Плиско Г.А., Ивкина А.С., Краснова М.В., Титович И.А., Семивеличенко Е.Д., Степанова И.Л., Ильницкий В.П., Карпов А.А., Оковитый С.В., Каршин А.В. Антигипоксическая активность различных солей этилметилгидроксипиридина. Молекулярная медицина. 2020; 18 (4): 36–41. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-05>

For citation: Ivkin D.Yu., Sukhanov D.S., Plisko G.A., Ivkina A.S., Krasnova M.V., Titovich I.A., Semivelichenko E.D., Stepanova I.L., Il'nickij V.P., Karpov A.A., Okovityy S.V., Karshin A.V. Antihypoxic activity of various ethylmethylhydroxypyridine salts. Molekulyarnaya meditsina. 2020; 18 (4): 36–41 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-05>

Ивкин Д.Ю.: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>
Суханов Д.С.: <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>
Плиско Г.А.: <https://orcid.org/0000-0003-0869-3430>
Ивкина А.С.: <https://orcid.org/0000-0002-4938-1321>
Краснова М.В.: <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>
Титович И.А.: <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>
Семивеличенко Е.Д.: <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>
Степанова И.Л.: <https://orcid.org/0000-0002-5101-7588>
Ильницкий В.П.: <https://orcid.org/0000-0003-3054-3594>
Карпов А.А.: <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>
Оковитый С.В.: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>
Каршин А.В.: <https://orcid.org/0000-0001-8145-9603>

Ivkin D.Yu.: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>
Sukhanov D.S.: <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>
Plisko G.A.: <https://orcid.org/0000-0003-0869-3430>
Ivkina A.S.: <https://orcid.org/0000-0002-4938-1321>
Krasnova M.V.: <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>
Titovich I.A.: <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>
Semivelichenko E.D.: <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>
Stepanova I.L.: <https://orcid.org/0000-0002-5101-7588>
Il'nickij V.P.: <https://orcid.org/0000-0003-3054-3594>
Karpov A.A.: <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>
Okovityy S.V.: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>
Karshin A.V.: <https://orcid.org/0000-0001-8145-9603>