

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Читать
онлайн
Read
online

Репина Э.Ф.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Гимадиева А.Р.³, Каримов Д.О.¹, Кудояров Э.Р.¹,
Тимашева Г.В.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Байгильдин С.С.¹, Смолянкин Д.А.¹,
Мухаммадиева Г.Ф.¹

Оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Россия, Уфа;

³Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», 450054, Россия, Уфа

Введение. Оксиметилурацил – эффективный антигипоксикант на модели гистотоксической гипоксии. Ацетилцистеин сочетает в себе свойства токсикотропного неспецифического и токсикокинетического противоядия, способствует синтезу в организме глутатиона.

Цель исследования – предварительная оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии.

Материалы и методы. Для изучения антигипоксических свойств использовали модель острой гистотоксической гипоксии. Изучаемое соединение вводили экспериментальным животным (мышам) в брюшинную полость трёхкратно с интервалом 30 мин по 100 и 500 мг/кг массы тела, затем через 30 мин вводили токсикант. Препаратами сравнения служили оксиметилурацил и ацетилцистеин.

Результаты. Установлено, что комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели острой гистотоксической гипоксии статистически значимо увеличивает продолжительность жизни мышей в дозе 500 мг/кг массы тела. Доза 100 мг/кг соединения практически неэффективна.

Ограничения исследования заключаются в том, что антигипоксические свойства нового комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином предварительно были изучены на одной модели гипоксии (гистотоксической), так как оксиметилурацил (как антигипоксикант) наиболее эффективен на данной экспериментальной модели. Для окончательного суждения об антигипоксических свойствах изучаемого соединения необходимо продолжить исследования на других моделях гипоксии. Кроме того, для выявления возможного синергизма (потенцирования) действия оксиметилурацила и ацетилцистеина целесообразным представляется проведение исследований по оценке антигипоксического эффекта при одновременном их введении (в виде простой смеси).

Заключение. Новое комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином может быть рекомендовано для дальнейшего более широкого (доклинического) исследования в качестве потенциального антигипоксиканта.

Ключевые слова: оксиметилурацил; ацетилцистеин; комплексное соединение; антигипоксическая активность; гистотоксическая гипоксия

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Смолянкин Д.А., Мухаммадиева Г.Ф. Оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(9): 1098–1102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://www.elibrary.ru/zkhvyc>

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Участие авторов: Репина Э.Ф. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Бакиров А.Б., Каримов Д.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Гимадиева А.Р. – синтез 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином; Кудояров Э.Р., Тимашева Г.В. – сбор и обработка данных, статистический анализ; Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Смолянкин Д.А., Мухаммадиева Г.Ф. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по отраслевой научно-исследовательской программе Роспотребнадзора «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» на 2016–2020 годы по теме 3.5, № государственной регистрации АААА-А16-116022610045-4. Синтез композиции 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ государственной регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Поступила: 25.05.2022 / Принята к печати: 04.08.2022 / Опубликована: 30.09.2022

Elvira F. Repina¹, Ahat B. Bakirov^{1,2}, Alfiya R. Gimadieva³, Denis O. Karimov¹, Eldar R. Kudoyarov¹, Gulnara V. Timasheva¹, Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Samat S. Baygildin¹, Denis A. Smolyankin¹, Guzel F. Mukhammadiyeva¹

The assessment of the antihypoxic properties of the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine in the model of histotoxic hypoxia

¹Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Bashkirian State Medical University of the Russian Health Ministry, Ufa, 450008, Russian Federation;

³Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, Ufa, 450054, Russian Federation

Introduction. Oxymethyluracil is an effective antihypoxant in a model of histotoxic hypoxia. Acetylcysteine combines the properties of a toxicotropic nonspecific and toxicokinetic antidote, promotes the synthesis of glutathione in the body.

The aim of the research was a preliminary assessment of the antihypoxic properties of the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine in the model of histotoxic hypoxia.

Materials and methods. To study the antihypoxic properties, a model of acute histotoxic hypoxia was used. The studied compound was injected into the abdominal cavity of experimental mice three times with an interval of 30 minutes at 100 and 500 mg/kg of body weight, then after 30 minutes the toxicant was introduced. Comparators were oxymethyluracil and acetylcysteine.

Results. The complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine in the model of acute histotoxic hypoxia statistically significantly was established to increase the lifespan of mice at a dose of 500 mg/kg of body weight. A dose of 100 mg/kg of the compound is practically ineffective.

Limitations. The limitations of the study are related with antihypoxic properties of the new complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine previously studied in one model of hypoxia (histotoxic), because oxymethyluracil (as an antihypoxant) is most effective in this experimental model. For a final judgment on the antihypoxic properties of the studied compound, it is necessary to continue studies on other models of hypoxia. In addition, in order to identify possible synergism (potentiation) of the action of oxymethyluracil and acetylcysteine, it seems appropriate to conduct studies to evaluate the antihypoxic effect with their simultaneous administration (in the form of a simple mixture).

Conclusion. A new complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine can be recommended for further wider (preclinical) research as a potential antihypoxant.

Keywords: oxymethyluracil; acetylcysteine; complex compound; antihypoxic activity; histotoxic hypoxia

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Bioethical Commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS No. 123), Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific research goals.

For citation: Repina E.F., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Baygildin S.S., Smolyankin D.A., Mukhammadiyeva G.F. The assessment of the antihypoxic properties of the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine in the model of histotoxic hypoxia. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(9): 1098-1102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://www.elibrary.ru/zkhvyc> (In Russian)

For correspondence: Elvira F. Repina, MD, PhD, senior researcher of the department of toxicology and genetics with an experimental clinic of laboratory animals of the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Information about authors:

Repina E.F.,	https://orcid.org/0000-0001-8798-0846	Bakirov A.B.,	https://orcid.org/0000-0003-3510-2595
Gimadieva A.R.	https://orcid.org/0000-0002-2995-310X	Karimov D.O.,	https://orcid.org/0000-0003-0039-6757
Kudoyarov E.R.,	https://orcid.org/0000-0002-2092-1021	Timasheva G.V.,	https://orcid.org/0000-0003-2435-6936
Khusnutdinova N.Y.,	https://orcid.org/0000-0001-5596-8180	Baygildin S.S.,	https://orcid.org/0000-0002-1856-3173
Smolyankin D.A.,	https://orcid.org/0000-0002-7957-2399	Mukhammadiyeva G.F.,	https://orcid.org/0000-0002-7456-4787

Contribution: Repina E.F. – the concept and design of the study, writing the text; Bakirov A.B. – concept and design of the study, editing; Gimadieva A.R. – synthesis of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine; Karimov D.O. – study concept and design, editing; Kudoyarov E.R., Timasheva G.V. – data collection and processing, statistical analysis; Khusnutdinova N.Yu., Baigildin S.S., Smolyankin D.A., Muhammadiyeva G.F. – collection and processing of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The work was carried out at the expense of subsidies for the implementation of a state task within the framework of the sectoral research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing “Hygienic scientific substantiation of minimizing risks to the health of the population of Russia” for 2016–2020 on topic 3.5, state no. registration AAAA-A16-116022610045-4. The synthesis of the 5-hydroxy-6-methyluracil composition was carried out in accordance with the research plan of the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. AAAA-A19-119011790021-4).

Received: May 25, 2022 / Accepted: August 04, 2022 / Published: August 30, 2022

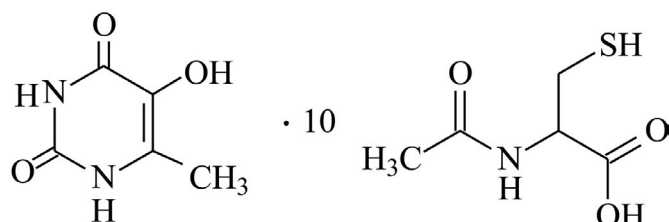
Введение

В процессе жизнедеятельности организмов кислород играет особую роль. При дефиците кислорода или нарушении процессов его утилизации возникает кислородная недостаточность (гипоксия) [1]. Гипоксия характеризуется как типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточности биологического окисления и обусловленной ею энергетической необеспеченностью жизненных процессов [2, 3]. Гипоксические состояния могут возникать при различных заболеваниях [4, 5]. Кроме того, проблема гипоксии имеет особое значение при возникновении экстремальных (чрезвычайных) ситуаций [6, 7].

Одним из способов повышения устойчивости организма к экстремальным условиям, в том числе и к гипоксии, является применение лекарственных средств как с лечебной, так и с профилактической целью [4, 6]. Несмотря на высокий интерес со стороны исследователей к проблеме коррекции и предупреждения гипоксии, арсенал таких препаратов явно недостаточен [7–9]. В связи с этим поиск новых эффективных средств повышения устойчивости организма при гипоксии остаётся актуальной задачей [10].

Как известно, соединения на основе пиримидина являются антигипоксантами, способными неспецифически активировать ферментные и коферментные системы организма [11]. При изучении антигипоксических свойств оксиметилурацила (ОМУ) – производного пиримидина (5-гидрокси-6-метил-(1Н, 3Н)-пиримидин-2,4-дион или 5-гидрокси-6-метилурацил) – было установлено, что соединение наиболее эффективно на модели гистотоксической гипоксии (ОГТГ) [12].

Ацетилцистеин представляет собой N-ацетильное производное встречающегося в природе L-цистеина. Он легко всасывается и быстро гидролизуется до цистеина,



Формула соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином.

Formula of the complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine.

обеспечивая оставшуюся аминокислоту, необходимую для синтеза глутатиона, содержание которого снижается при воздействии гипоксии [13]. Ацетилцистеин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [14, 15], является хорошим муколитиком [16]. Его антиоксидантное действие основано на способности присутствующих у него сульфгидрильных групп нейтрализовать окислительные радикалы. АЦЦ способствует также синтезу глутатиона, принимающего участие в химической детоксикации организма [17]. АЦЦ сочетает в себе свойства токсикотропного неспецифического и токсикокинетического противоядия [18].

В проведённых ранее исследованиях нами было установлено, что совместное применение ОМУ и АЦЦ в профилактическом режиме оказывает гепатотропный эффект, превосходящий таковой при сочетании ОМУ с мексидолом [19]. И если антигипоксические свойства ОМУ подробно описаны [20], то сведения об антигипоксических свойствах АЦЦ в доступной литературе нами не найдены.

Цель исследования – предварительная оценка антигипоксических свойств нового комплексного соединения ОМУ с АЦЦ на модели гистотоксической гипоксии.

Материалы и методы

Комплексное соединение ОМУ с АЦЦ (далее – соединение) синтезировано в Уфимском институте химии УФИЦ РАН (см. рисунок).

Для изучения антигипоксических свойств использовали модель острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ) [21]. Исследования проведены на аутбредных мышах-самцах массой 18–20 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, на готовом комбикорме по ГОСТ и очищенной воде. При проведении экспериментальных исследований соблюдали установленные биоэтические требования. Животным вводили изучаемое соединение (0,2%-й водно-твиновый раствор) внутрибрюшинно трижды (каждые 30 мин в профилактическом режиме, последнее введение – за 30 мин до токсиканта) по 100; 250 и 500 мг на 1 кг массы тела животных. Затем подкожно вводили нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг. В качестве растворителя соединений и контрольного раствора использовали 0,2%-й водно-твиновый.

Группы животных, получавших по такой же схеме ОМУ и АЦЦ, использовали для сравнения. Эффективность препаратов оценивали по влиянию на продолжительность жизни мышей после введения нитропруссид натрия. Различия между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Эффективность соединений на модели острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ)

The effectiveness of compounds in the model of acute histotoxic hypoxia (АНТН)

Соединения Compounds	Количество животных в группе Number of animals in the group	Изученные дозы, мг/кг Studied doses, mg/kg	Продолжительность жизни животных Animal lifespan	
			мин min	%
Контроль The control	8	–	25.00 ± 2.07	100.0
Соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином Compound of oxymethyluracil with acetylcysteine	8	100.0	27.00 ± 2.79	108.0
	8	250.0	27.4 ± 3.60	109.6
	8	500.0	96.40 ± 16.34**	385.6
Оксиметилурацил Oxymethyluracil	8	100.0	37.15 ± 2.27*	148.6
	8	500.0	35.22 ± 1.66*	140.9
Ацетилцистеин Acetylcysteine	8	100.0	22.6 ± 1.25	90.4
	8	500.0	37.75 ± 12.71	151.0

Примечание. / Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.001$.

Результаты

В таблице представлены результаты исследования антигипоксической активности изучаемого и референтных соединений.

Новое соединение вводили дробно в трёх дозах, референтные препараты – в двух. Из представленных в таблице данных видно, что при дробном введении соединения животным в дозах 100 и 250 мг на 1 кг массы тела значимого положительного эффекта не наблюдалось. В то время как профилактическое введение комплексного соединения в дозе 500 мг/кг значимо (в 3,85 раза) по сравнению с контролем продлевает жизнь мышей после введения токсиканта.

В группе животных, получавших ОМУ в дозе 100 и 500 мг/кг массы тела, продолжительность жизни находилась примерно на одном уровне, причём с увеличением дозы (500 мг/кг) антигипоксическая эффективность снизилась. У ОМУ антигипоксические свойства в дозе 100 мг/кг выражены сильнее, чем у соединения в той же дозе. В дозе 500 мг/кг соединение значительно эффективнее по сравнению с ОМУ.

Антигипоксическое действие (и АЦЦ, и соединения) было более выражено в дозе 500 мг/кг, однако антигипоксическая активность АЦЦ значительно ниже, чем у изучаемого соединения.

Обсуждение

Антигипоксическими свойствами обладают многие соединения – как природные, так и синтетические. Их можно отнести к адаптогенам, которые способствуют формированию устойчивости организма к различным повреждающим факторам [22].

ОМУ как антигипоксикант наиболее эффективен на модели гистотоксической гипоксии [12]. Данные об антигипоксических свойствах АЦЦ отсутствуют, однако при попадании в организм он легко всасывается и быстро гидролизуется до цистеина, необходимого для синтеза глутатиона, содержание которого снижается при воздействии гипоксии [13, 17]. При взаимозависимости гипоксических и окислительных патоло-

гических изменений в организме антиоксидантные свойства АЦЦ являются важными в патогенетическом смысле [14, 15].

Проведённые исследования показали, что АЦЦ обладает антигипоксическими свойствами, сопоставимыми с таковыми ОМУ, причём в дозе 500 мг/кг массы тела. Вместе с тем по антигипоксической активности новое комплексное соединение ОМУ с АЦЦ значительно превосходит оксиметилурацил и ацетилцистеин при раздельном применении. Можно предположить, что при комплексном воздействии два соединения значительно усиливают свои протекторные свойства.

К недостаткам нового комплексного соединения как антигипоксиканта можно отнести относительно высокие эффективные дозы. Однако при решении вопросов оказания помощи пострадавшим в экстремальных ситуациях данный момент может быть нивелирован.

Ограничения исследования заключаются в том, что антигипоксические свойства нового комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином предварительно были изучены на одной модели гипоксии (гистотоксической), так как оксиметилурацил как антигипоксикант наиболее эффективен на данной экспериментальной модели. Для окончательного суждения об антигипоксических свойствах изучаемого соединения необходимо продолжить исследования на других моделях гипоксии. Кроме того, для выявления возможного синергизма (потенцирования) действия оксиметилурацила и ацетилцистеина целесообразным представляется проведение исследований по оценке антигипоксического эффекта при одновременном их введении (в виде простой смеси).

Заключение

Новый комплексный препарат ОМУ с АЦЦ в дозе 500 мг на 1 кг массы тела животного на модели острой гистотоксической гипоксии проявляет антигипоксические свойства, значительно превосходящие таковые у препаратов сравнения [23]. Изученное комплексное соединение может быть рекомендовано для дальнейшего более широкого (доклинического) исследования в качестве потенциального антигипоксиканта.

Литература

1. Андрианов А.Ю., Базаров В.Г., Рябов Г.А. *Гипоксия критических состояний*. М.: Медицина; 2003.
2. Лосев Н.И. Гипоксии. В кн.: Литвицкий П.Ф., ред. *Патофизиология: Курс лекций*. М.: Эрус; 1992: 125–40.
3. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфёнов Э.А., Правдивцев В.А. *Острая гипоксия: механизмы развития и коррекции антиоксидантами*. СПб.: Элби-СПб; 2008.
4. Вахрушев А.Е., Копцов С.В., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксикантов в медицине критических состояний. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002; 2: 54–6.
5. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2001; 1(1): 27–37.
6. Курбанов А.И., Самойлов Н.Н., Стратиненко Е.Н., Катунина Н.П., Шабанов П.Д. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2006; 6(1–2): 1164–70.
7. Лебедева С.А., Самойлов Н.Н., Ильина И.В., Бабаниязова З.Х., Богус С.К. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных соединений производных винилимидазола при гистотоксической гипоксии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; (8): 53–5.
8. Стратиненко Е.Н., Катунина Н.П., Петухова Н.Ф., Ромашенко С.В. Изучение антигипоксической активности новых соединений производных винилимидазола. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006; (8): 79–80.
9. Шахмарданова С.А. Исследование острой токсичности и антигипоксической активности новых металлокомплексов железа. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 11(2): 146–50.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксикантами эффекта гипоксического preconditionирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019; 17(1): 37–44. <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44>
11. Кожока Т.Г. *Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. Проблемы производства и обеспечения населения*. М.; 2007.
12. Мышкин В.А. *Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами*. Уфа – Челябинск; 2010.
13. Кирова Ю.И. Роль системы глутатиона в регуляции окислительно-восстановительного статуса коры головного мозга крыс при гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 58(4): 40–7.
14. Khayyat A., Tobwala S., Hart M., Ercal N. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen. *Toxicol. Lett.* 2016; 241: 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.11.008>
15. Rumack B.H., Bateman D.N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present, and future. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2012; 50(2): 91–8. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252>
16. Кахновский И.В. Оценка эффективности влияния ацетилцистеина на реологические свойства мокроты. *Клиническая фармакология и терапия*. 1997; (1): 29–30.
17. Батагов С.Я. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых. *Лечащий врач*. 2014; (10): 68–71.
18. Морозова Т., Андрущишина Т. Ацетилцистеин в клинической практике. *Врач*. 2007; (12): 37–8.
19. Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Мусина Л.А., Гимадиева А.Р. и др. Экспериментальная оценка гепатопротекторной активности оксиметилурацила в комбинации с известными лекарственными препаратами (мексидол, тонарол, ацетилцистеин). *Токсикологический вестник*. 2020; (6): 14–20. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-14-20>
20. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. *Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии)*. Уфа: Дар; 2001.
21. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов. В кн.: *Фармакологическая коррекция гипоксических состояний*. М.: Медицина; 1989: 125–32.
22. Яременко К.В. *Оптимальное состояние организма и адаптогены*. СПб.: Элби-СПб; 2007.
23. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В. и др. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения. Патент РФ № 2751632; 2021.

References

1. Andrianov A.Yu., Bazarov V.G., Ryabov G.A. *Hypoxia of Critical Conditions [Gipoksiya kriticheskikh sostoyaniy]*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
2. Losev N.I. Hypoxia. In: Litvitskiy P.F., ed. *Pathophysiology: Course of Lectures [Patofiziologiya: Kurs lektsiy]*. Moscow: Erus; 1992: 125–40. (in Russian)
3. Evseev A.V., Shabanov P.D., Parfenov E.A., Pravdivtsev V.A. *Acute Hypoxia: Mechanisms of Development and Correction by Antioxidants [Ostraya gipoksiya: mekhanizmy razvitiya i korrektsii antioksidantami]*. St. Petersburg: Elbi-SPb; 2008. (in Russian)
4. Vakhrushev A.E., Koptsov S.V., Pavlov Yu.V. Modern aspects of the use of antihypoxants in critical care medicine. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2002; 2: 54–6. (in Russian)
5. Vinogradov V.M., Krivoruchko B.I. Pharmacological protection of the brain from hypoxia. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2001; 1(1): 27–37. (in Russian)
6. Kurbanov A.I., Samoylov N.N., Stratienco E.N., Katunina N.P., Shabanov P.D. Antihypoxic activity of new 3-oxyridine derivatives. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2006; 6(1–2): 1164–70. (in Russian)
7. Lebedeva S.A., Samoylov N.N., Il'ina I.V., Babaniyazova Z.Kh., Bogus S.K. Study of antihypoxic activity of metal complex compounds of vinylimidazol derivatives at histotoxic hypoxia. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2009; (8): 53–5. (in Russian)
8. Stratienco E.N., Kutunina N.P., Petukhova N.F., Romashchenko S.V. The study of antihypoxic activity of new Vinilimidazol derived compositions. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2009; (8): 79–80. (in Russian)
9. Shakhmardanova S.A. The study of acute toxicity and antihypoxic activity of new metal complexes of iron. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2015; 11(2): 146–50. (in Russian)
10. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2019; 17(1): 37–44. <https://doi.org/10.7816/RCF17137-44> (in Russian)
11. Kozhoka T.G. *Drugs in the Pharmacotherapy of Cell Pathology. Problems of Production and Provision of the Population [Lekarstvennye sredstva v farmakoterapii patologii kletki. Problemy proizvodstva i obespecheniya naseleniya]*. Moscow; 2007. (in Russian)
12. Myshkin V.A. *Correction of Lipid Peroxidation in Experimental Intoxications with Various Chemical Substances [Korrektsiya perekisnogo okisleniya lipidov pri eksperimental'nykh intoksikatsiyakh razlichnymi khimicheskimi veshchestvami]*. Ufa – Chelyabinsk; 2010. (in Russian)
13. Kirova Yu.I. Role of the glutathione system in regulation of redox status in the rat cerebral cortex under hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 58(4): 40–7. (in Russian)
14. Khayyat A., Tobwala S., Hart M., Ercal N. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen. *Toxicol. Lett*. 2016; 241: 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.11.008>
15. Rumack B.H., Bateman D.N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present, and future. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2012; 50(2): 91–8. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252>
16. Kakhnovskiy I.V. Evaluation of the effectiveness of the effect of acetylcysteine on the rheological properties of sputum. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1997; (1): 29–30. (in Russian)
17. Batagov S.Ya. Acetylcysteine in the treatment of inflammatory diseases of the lower respiratory tract in adults. *Lechashchiy vrach*. 2014; (10): 68–71. (in Russian)
18. Morozova T., Andrushchishina T. Acetylcysteine in clinical practice. *Vrach*. 2007; (12): 37–8. (in Russian)
19. Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Musina L.A., Gimadieva A.R., et al. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of oxymethyluracil in combination with known medicines (mexidol, tonarol, acetylcysteine). *Toksikologicheskii vestnik*. 2020; (6): 14–20. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-14-20> (in Russian)
20. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Oxymethyluracil (Essays on Experimental Pharmacology) [Oksimetiluratsil (ocherki eksperimental'noy farmakologii)]*. Ufa: Dar; 2001. (in Russian)
21. Voronina T.A. Experimental characteristics of antihypoxic properties of nootropic drugs. In: *Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions [Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy]*. Moscow: Meditsina; 1989: 125–32. (in Russian)
22. Yaremenko K.V. *Optimal Body Condition and Adaptogens [Optimal'noe sostoyanie organizma i adaptogeny]*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. (in Russian)
23. Repina E.F., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., et al. A complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with n-acetylcysteine, showing antihypoxic activity, and a method for its preparation. Patent RF No. 2751632; 2021. (in Russian)