

## ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИГИПОКСАНТОВ МЕТАПРОТА И ЭТОМЕРЗОЛА В МОДЕЛИ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

© В.В. Воробьева<sup>1</sup>, И.В. Зарубина<sup>2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>2</sup>, С.Н. Прошин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГКВ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Анализ причин поступления детей в реанимационное отделение свидетельствует о том, что отравления являются одной из значимых причин жизнеугрожающих состояний в детском возрасте. В структуре отравлений доминируют отравления лекарственными препаратами и этиловым спиртом. Нередки полимедикаментозные отравления, а также случаи преднамеренного самоотравления подростков. Опасна не только токсикогенная фаза отравления различными химическими соединениями, но и ее отдаленные последствия. В качестве последствий острых отравлений у детей описаны симптомы цереброастении, минимальной мозговой дисфункции, сосудистые расстройства, нарушения терморегуляции, судорожный синдром, нарушения зрения, гепато- и нефропатии, дисфункция коры надпочечников. Вышеизложенные факты свидетельствуют о необходимости совершенствования токсикологической помощи, как при проведении реанимационных мероприятий, так и в фазу отдаленных последствий, скорейшее устранение которых сохраняет возможность развития ребенка, соответственно возрасту. Изучение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия токсиканта с органами и тканями животных в эксперименте позволяет выявлять адаптивные и компенсаторные механизмы, обеспечивающие устойчивость основных функций организма к повреждающему действию ксенобиотиков. Изучение молекулярных и клеточных механизмов действия экзогенных химических факторов различной природы определяет точки-мишени для воздействия фармакологических средств. Учитывая то, что обязательным патогенетическим компонентом процесса интоксикации является гипоксия, то в данном исследовании на модели отравления этиленгликолем в качестве защитных фармакологических средств были использованы прямые антигипоксанта 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) и 5-этоксид-2-этилтиобензимидазол (этомерзол). Цель исследования. Оценить антигипоксический, антиоксидантный и актопротекторные эффекты метапрота и этомерзола в модели отравления этиленгликолем.

**Ключевые слова:** антигипоксанта; этомерзол; метапрот; интоксикация этиленгликолем.

## PROTECTIVE EFFECTS OF ANTIHYPOXIC SUBSTANCES OF METAPROT AND ETOMERZOL IN MODEL ETHYLENE GLYCOL INTOXICATION

© V.V. Vorob'yeva<sup>1</sup>, I.V. Zarubina<sup>2</sup>, P.D. Shabanov<sup>2</sup>, S.N. Proshin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** The analysis of the reasons for the children to the intensive care unit indicates that the poisoning is one of the most important cause of life-threatening conditions in childhood. The poisoning by drugs and ethanol dominates among other poisoning factors. Multiple drug poisoning is not so rare case as well as intentional self-poisoning among teenagers. It is dangerous not only toxicogenic phase of poisoning by various chemical compounds but also their long-term effects. The symptoms of cerebroasthenia, minimal dysfunction of brain, vascular disorders, violation of thermoregulation, convulsions, visual impairment, hepatopathy, nephropathy, adrenal dysfunction are discussed as the effects of acute poisoning in children. Above-mentioned facts indicate the need to improve the toxicological assistance not only during resuscitation but also in a phase of long-term effects. The as early as possible elimination of the effects of acute poisoning leaves the possibility of development of the child according to age. The study of the general laws of chemical and biological interaction of poison with organs and tissues of animals in the experiment can detect adaptive and compensatory mechanisms to ensure stability of the basic functions of the organism to the damaging effects of xenobiotics. The study of the molecular and cellular mechanisms of action of exogenous chemical factors elucidates the target points to the impact of pharmacological agents. Taking into account that the mandatory pathogenetic component of the process of

intoxication is hypoxia we used the ethylene glycol poisoning model to test direct antihypoxants 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide (metaprot) and 5-ethoxy-2-ethylthiobenzimidazole (etomerzol). Aim: to estimate antihypoxic and antioxidant effects of actoprotective substances as metaprot and etomerzol in the model of ethylene glycol poisoning.

**Key words:** antihypoxic substances; metaprot; etomerzol; model of ethylene glycol intoxication.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ причин поступления детей в реанимационное отделение свидетельствует о том, что отравления являются одной из значимых причин жизнеугрожающих состояний в детском возрасте. В структуре отравлений доминируют отравления лекарственными препаратами (46,6%) случаев, этиловым спиртом — 31,4%, средствами бытовой химии — 8,4%, прочими химическими соединениями — 13,6% случаев [1]. Нередки полимедикаментозные отравления, а также случаи преднамеренного самоотравления подростков [16]. Опасна не только токсикогенная фаза отравления различными химическими соединениями [2, 14, 20], но и ее отдаленные последствия. В качестве последствий острых отравлений у детей описаны симптомы церебростении, минимальной мозговой дисфункции, сосудистые расстройства, нарушения терморегуляции, судорожный синдром, нарушения зрения, гепато- и нефропатии, дисфункции коры надпочечников. Вышеизложенные факты свидетельствуют о необходимости совершенствования токсикологической помощи, как при проведении реанимационных мероприятий, так и в фазу отдаленных последствий, скорейшее устранение которых сохраняет возможность развития ребенка, соответственно возрасту [7]. Изучение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия токсиканта с органами и тканями животных в эксперименте позволяет выявлять адаптивные и компенсаторные механизмы, обеспечивающие устойчивость основных функций организма к повреждающему действию ксенобиотиков [12]. Изучение молекулярных и клеточных механизмов действия экзогенных химических факторов различной природы определяет точки-мишени для воздействия фармакологических средств. Учитывая то, что обязательным патогенетическим компонентом процесса интоксикации является гипоксия [13], то в данном исследовании на модели отравления этиленгликолем [11] в качестве защитных фармакологических средств были использованы прямые антигипоксантами 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) и 5-этокси-2-этилтиобензимидазол (этомерзол) [9, 15, 18].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить антигипоксический, антиоксидантный и актопротекторные эффекты метапрота и этомерзола в модели отравления этиленгликолем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В моделировании острой интоксикации этиленгликолем было использовано 75 беспородных белых крыс-самцов массой 180–200 г. За 24 ч до опытов кормление животных, находившихся на свободном режиме, прекращали. Изучаемый токсический агент вводили однократно внутривентрикулярно в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub>.

В качестве основного показателя токсичности использовали среднесмертельные дозы яда (ЛД<sub>50</sub>), равные для этиленгликоля — 692,8 ± 35,2 мг/кг. Расчет 1,0 ЛД<sub>50</sub> производили методом наименьших квадратов пробит-анализа кривых летальности по В.Б. Прозоровскому [19] и табличными методами определения средней эффективности дозы или среднего времени выживания. Забор крови осуществляли у наркотизированных гексеналом (125 мг/кг) животных из брюшной аорты или нижней полой вены. Оценку физической выносливости при интоксикации на фоне защиты антигипоксантами в дозах 25 мг/кг (метапрот) и 50 мг/кг (этомерзол) осуществляли по плавательной пробе с отягощением [3], оценивая время удержания на плаву (ВУП). Результаты пробы выражали в процентах от уровня показателя у интактных крыс. Тестирование проводили на 1-е, 3-е и 7-е сут после отравления.

Биохимические показатели крови измеряли на анализаторе Sapphire 400 (Япония). В крови контрольных и животных, подвергнутых интоксикации, изучали активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего белка, креатинина, азота мочевины, калия и натрия сыворотки на 1-е, 3-е и 7-е сут после отравления.

Активность процессов свободнорадикального окисления [8] оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА); функцию антиоксидантной системы — по концентрации восстановленного глутатиона (ВГ). Интегративную оценку эндогенной интоксикации осуществляли, вычисляя лейкоцитарный индекс интоксикации по Островскому О.В. и Кальф-Калифу Я.Я. [10, 17].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ STATISTICA for Windows 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивали по параметрическому (t-критерий Стьюдента) или непараметрическому (U-тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критериям в зависимости от типа распределения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отравление этиленгликолем приводит к выраженному снижению физической работоспособности крыс (рис. 1). С 3-х сут. отмечается эффект восстановления физической работоспособности в группах животных с фармакологической защитой; к 5-м сут. ВУП при использовании метапрота и этомерзла составило соответственно  $50,3 \pm 3,51\%$  и  $53,5 \pm 3,24\%$ , что достоверно выше контроля —  $37,5 \pm 1,94\%$  ( $p < 0,05$ ). На 7-е сут. в группе крыс, леченных метапротом, ВУП составило  $88,7 \pm 2,81\%$ , а при введении этомерзла —  $94,2 \pm 2,51\%$  от физиологического уровня.

Полное восстановление физической работоспособности крыс в опытных группах отмечено к 10-м сут. после отравления, тогда как в контрольной группе крыс, подвергнутых интоксикации без фармакологической защиты к этому моменту ВУП составило лишь  $66,2 \pm 2,14\%$ .

Активность аминотрансфераз (рис. 2) и билирубина у отравленных животных достигала максимальных значений к 3-м сут. ( $p < 0,05$ ). На фоне применения антигипоксантов данные показатели приходили к физиологическим значениям через 7 сут., тогда как в контрольной группе животных, подвергнутых интоксикации к 7-м сут. уровень билирубина достоверно оставался выше нормальных величин на  $29,2\%$ .

У нелеченных животных к 7-м сут. уровень креатинина оказался на  $72,3\%$  выше нормы, концентрация азота мочевины — на  $158\%$ ; в группе животных, получавших метапрот, на  $23,2$  и  $38,1\%$  соответственно. При использовании этомерзла концентрация креатинина к 7-м сут. лишь на  $10\%$  выше нормы, а уровень азота мочевины на  $37,7\%$ . Гиперкалиемия (табл. 1) в течение всего наблюдае-

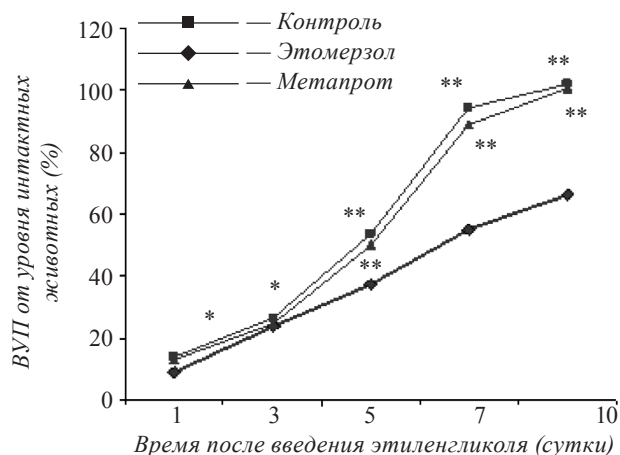


Рис. 1. Влияние метапрота и этомерзла на восстановление физической работоспособности по данным плавающей пробы при отравлении этиленгликолем в дозе  $1,0 \text{ ЛД}_{50}$  ( $M \pm n$ ). По оси ординат — ВУП от уровня интактных животных (%), по оси абсцисс — время (сут.); \* —  $p < 0,05$  в сравнении с интактными крысами, \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с отравленными крысами

мого периода была больше выражена в контрольной группе, чем у опытных животных ( $p < 0,05$ ).

При отравлении этиленгликолем отмечается усиление перекисного окисления липидов и снижение активности системы антиоксидантной защиты, что является основой для окислительного стресса, активации ряда киназ и каспазы-3, индукции апоптоза и реализации цитотоксичности [8].

При использовании антигипоксантов происходит постепенное снижение уровня МДА, так что на 7-е сут. в опытных группах он становится достоверно ниже уровня интактных животных ( $p < 0,05$ ), тогда как показатель ВГ повышается.

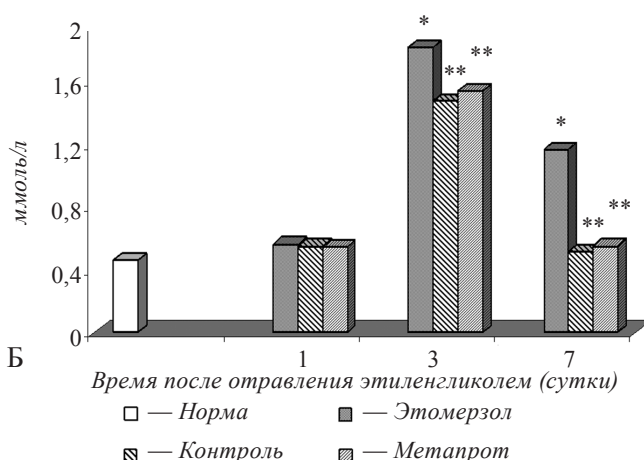
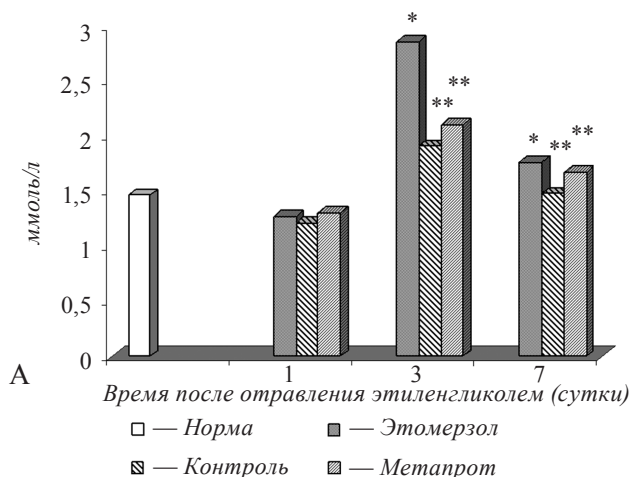


Рис. 2. Влияние метапрота и этомерзла на показатели АсАТ (А), АлАТ (Б) (ммоль/л) крови при интоксикации этиленгликолем ( $M \pm m$ ); \* —  $p < 0,05$  в сравнении с интактными крысами, \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с отравленными крысами

Таблица 1

Биохимические показатели крови при интоксикации этиленгликолем и применении метапрота и этомерзона

Показатели	Время после введения яда (сут.)	Нормальные величины	Контроль	Антигипоксанта	
				Этомерзол	Метапрот
Азот мочевины, ммоль/л	1	7,38±0,57	15,93±2,23*	17,10±3,21	16,71±3,30
	3		23,44±2,92*	21,95±2,91	20,92±2,90
	7		18,71±0,91*	10,53±1,73**	10,12±1,24**
Калий, ммоль/л	1	5,36±0,41	7,94±0,31*	6,85±0,51**	7,30±0,61**
	3		7,80±0,27*	6,72±0,31**	6,94±0,51**
	7		6,44±0,17*	5,74±0,29**	5,91±0,27**
Натрий, ммоль/л	1	141,2±2,3	155,2±0,4*	143,2±0,5**	144,1±1,3**
	3		136,6±1,6*	140,6±0,9	136,5±0,8
	7		142,6±3,4	138,9±1,1	137,3±1,5

\* —  $p < 0,05$  в сравнении с интактными крысами; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с отравленными крысами

Отравление этиленгликолем приводит к развитию выраженной эндогенной интоксикации (рис. 3). В группах животных с фармакологической защитой степень выраженности эндогенной интоксикации достоверно ниже контроля ( $p < 0,05$ ) в 1-е и 3-и сут. после отравления, а к 7-м сут. лейкоцитарный индекс интоксикации не отличался от нормы.

Интоксикация этиленгликолем снижает переносимость физической нагрузки, очевидно вследствие нарушения микроциркуляции, реологических свойств крови, газообмена тканей. Отклонения биохимических показателей от нормального уровня на фоне воздействия этиленгликолем свидетельствуют о нефро- и гепатотропном действии яда [12].

Механизмы антитоксического действия производных тиобензимидазола, способствующие восстановлению переносимости физической нагрузки, нормализации активности изученных биохимиче-

ских показателей (АсАТ, АлАТ, билирубин, креатинин, азот мочевины) и процессов перекисного окисления, разнообразны. Прежде всего, метапрот и этомерзол способны поддерживать высокий уровень синтеза АТФ при дефиците кислорода через активизацию сукцинатоксидазного пути окисления в зоне II митохондриального ферментного комплекса [9, 21]. Уменьшение разобщения окисления с фосфорилированием предотвращает низкоэнергетический сдвиг на уровне митохондрий и развитие биоэнергетической гипоксии [4, 9]. Более того, производные бензимидазола снижают расход АТФ за счет подавления нефосфорилирующих энергопродуцирующих видов окисления (микросомального, свободнорадикального) через регуляцию дыхательного контроля в митохондриях с результирующим перераспределением кислорода в мозг, почки, печень, миокард [21].

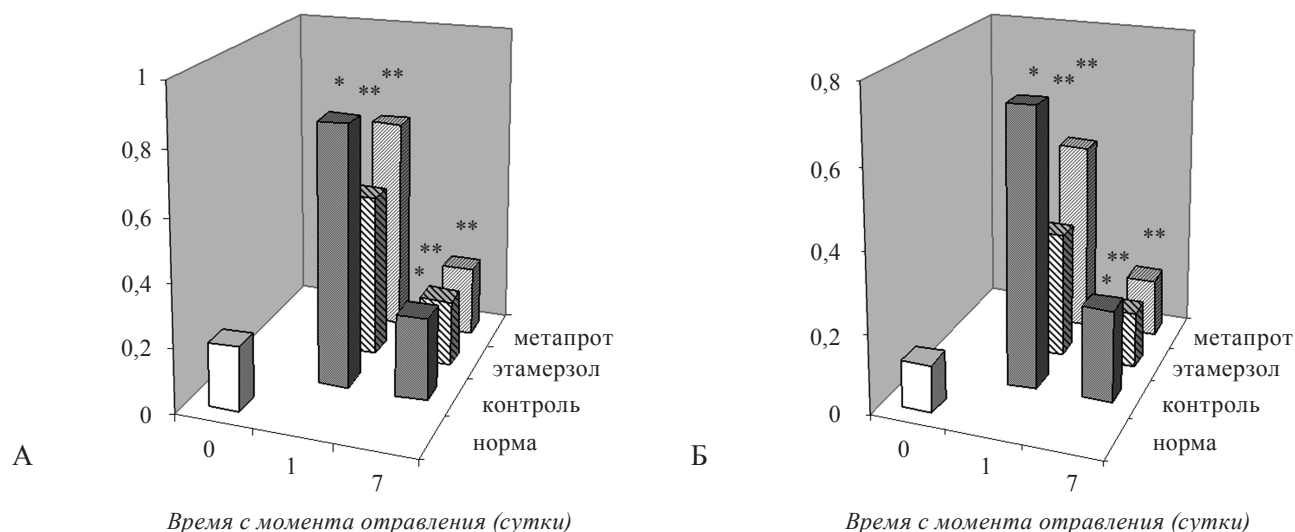


Рис. 3. Влияние метапрота и этомерзона на развитие эндогенной интоксикации при отравлении этиленгликолем в дозе 1,0 ЛД<sub>50</sub>, ЛИИ по Островскому (А) ( $M \pm m$ ) и по Кальф-Калифу (Б) ( $M \pm m$ ); \* —  $p < 0,05$  в сравнении с интактными крысами, \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с отравленными крысами



Немаловажную роль в антиоксическом действии производных тиобензимидазола играет их способность тормозить образование гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, шиффовых оснований и усиливать синтез и активность антиоксидантных ферментов, особенно супероксиддисмутазы, в экстремальных для организма условиях [9, 17, 21].

Более быстрое восстановление показателей активности аминотрансфераз, креатинина и азота мочевины в плазме крови экспериментальных животных, получавших антигипоксанты, свидетельствуют об их органопротективном (нефро- и гепатопротективное) действии [5]. Оно обусловлено активацией синтеза митохондриальных белков [9], сохранением функциональной активности мембран и ультраструктуры клетки.

Согласно современным представлениям стрессирующее воздействие любой природы реализует свое воздействие через специфический белковый фактор, индуцируемый при гипоксии HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) [22, 23, 24, 25], активирующий транскрипцию генов раннего ответа [22], выступающих в качестве регуляторов молекулярных механизмов адаптации клетки к стрессу [6]. Вследствие экспрессии мРНК генов киназ, фосфатаз, белков сплайсинга, задействованных в передаче клеточных сигналов и активации транскрипции генов под действием ростовых факторов и цитокинов, запускается синтез одной из ключевых групп адаптивных белков — белков теплового шока, (маркеров активации адаптивных процессов в клетке). Благодаря разнообразию функций они формируют универсальный неспецифический ответ клетки на такие виды стрессовых воздействий как интоксикации, инфекции, голод, гипоксия и др. [6].

Доказано, что в основе анаболического и репаративного эффекта производных тиобензимидазола лежит их способность активировать геном клеток с результирующим усилением синтеза РНК и белка наиболее выраженный в органах с короткоживущими белками (печени и почках) [18]. Короткоживущие, быстро обновляемые белки играют решающую роль в приспособительных реакциях организма: быстрое их уменьшение в тканях при экстремальных воздействиях служит пусковым фактором дезадаптации, а их усиленный синтез способствует развитию адаптивных механизмов [22, 23, 24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы и заключения. Курсовое (7 дней) применение метапрота (2-этил-

тиобензимидазола гидробромида) и этомерзола (5-этокси-2-этилтиобензимидазол в дозах 25–50 мг/кг соответственно оказывает защитное действие при интоксикации этиленгликолем, оцениваемое как по физической выносливости, так и по биохимическим показателям, характеризующим состояние паренхиматозных органов и системы крови. Как правило, положительный эффект прямых антигипоксантов начинал реализовываться на 3-и сут. после начала их назначения и был максимально выражен на 7 сут. применения препаратов. Антиоксическое действие препаратов на систему перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему реализуется посредством нормализующего влияния на процессы свободно-радикального окисления (снижение показателей МДА и повышение уровня ВГ).

Повышение эффективности реанимационных мероприятий и лечения отравлений на этапе реабилитации возможно благодаря минимизации, прежде всего, гипоксического повреждения тканей в остром периоде интоксикации. Эта задача может быть решена в рамках концепции метаболической защиты путем применения таких препаратов, как метапрот и этомерзол (возможно в сочетании с янтарной кислотой) [4]. Их корректирующее влияние на реакции клеточного метаболизма, энергетическое обеспечение, состояние процессов перекисидации обеспечивает органопротективный, актопротекторный эффект и может быть использован в лечении и реабилитации детей, пострадавших от отравления различными токсикантами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барачевский Ю.Е., Логваль А.А., Белых О.Ю., Низовцев О.Ю. Структура лекарственных отравлений у детей. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. СПб.; 2011.
2. Богоявленый В.Ф. Клиническая диагностика и неотложная терапия острых отравлений. М.; 2002.
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск; 2000.
4. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Защитные эффекты метапрота и этомерзола в экспериментальных моделях отравлений бытовыми ядами. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012; 10 (1): 3–22.
5. Гайворонская В.В., Оковитый С.В., Нагорнев С.Н. Гепатопротекторное действие этомерзола при экспериментальной интоксикации четыреххлористым углеродом. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. СПб.; 1994.

6. Григорьев А.И. Молекулярные механизмы адаптации к стрессу: гены раннего ответа. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009; 95 (10): 1041–1057.
7. Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии. М.: Медицина; 1989.
8. Долго-Сабуров В.Б. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола. Токсикол. вестник. 2010; 1: 17–21.
9. Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л; 2004.
10. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врач. дело. 1941; 1: 31–35.
11. Каркищенко Н.Н. От моделей на животных к альтернативным моделям в токсикологии. Токсикол. вестник. 2010; 3: 18–21.
12. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2004.
13. Лукьянова Л.Д. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.: Медицина; 2004.
14. Макаренко С.В. Клинические проявления отравлений спиртосодержащими жидкостями. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1996.
15. Миронова О.П. Этомерзол как антиоксидантное средство. Биомед. химия. 2003; 49 (5): 434–442.
16. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Рожков П.Г. и др. Современное состояние эпидемиологии химических отравлений и токсикологической помощи населению. Токсикологический вестник. 2010; 3: 34–36.
17. Островский О.В., Стасов А.А., Гаева Л.М. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. СПб.: ВМедА, 1994; 1: 75.
18. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средних эффективных доз токсических веществ. Труды Казанского мед. ин-та. 1976; 48: 45–48.
19. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты. Физиологически активные вещества. 1993; 25: 5–9.
20. Хальфин Р.А. Преждевременная смертность, обусловленная острыми отравлениями в Свердловской области, и ее социально-экономические последствия. Токсикол. вестник. 2008; 1: 4–8.
21. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е. Фармакологические корректоры гипоксии. СПб.: Информ-навигатор; 2010.
22. Ben-Dov C. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. J. Biol. Chem. 2008; 283 (5): 1229–1233.
23. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. Bioch. Pharmacol. 2000; 59: 47–53.
24. Stroka D.M. HIF – 1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ – specific regulation under systemic hypoxia. FASEB J. 2001; 15: 2445–2453.
25. Szabo I. The mitochondrial megachannel is the permeability transition pore. J. Bioenerg. Biomemb. 1992; 24: 111–117.

## REFERENCES

1. Barachevskiy Yu.E., Logval' A.A., Belykh O.Yu., Nizovtsev O.Yu. Struktura lekarstvennykh otravleniy u detey. Aktual'nye problemy toksikologii i radiobiologii [The structure of drug poisoning in children. Actual problems of toxicology and radiobiology]. SPb.; 2011. (in Russian).
2. Bogoyavlennyy V.F. Klinicheskaya diagnostika i neotlozhnaya terapiya ostrykh otravleniy [Clinical diagnosis and emergency treatment of acute poisoning]. M.; 2002. (in Russian).
3. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.A. Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma [Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism]. Chelyabinsk; 2000. (in Russian).
4. Vorob'yeva V.V., Zarubina I.V., Shabanov P.D. Zashchitnye efekty metaprola i etomerzola v eksperimental'nykh modelyakh otravleniy bytovymi yadami [Protective effects of metaprotol and ethomersol in experimental poisoning with household poisons]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2012; 10 (1): 3–22. (in Russian).
5. Gayvoronskaya V.V. Okovityy S.V., Nagornev S.N. Gepatoprotektoornoe deystvie etomerzola pri eksperimental'noy intoksikatsii chetyrekhkhloristym uglerodom. Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy [Hepatoprotective effect ethomersol in experimental carbon tetrachloride intoxication. Antihypoxants and actoprotector: results and prospects]. SPb.; 1994. (in Russian).
6. Grigor'yev A.I. Molekulyarnye mekhanizmy adaptatsii k stressu: geny rannego otveta [Molecular mechanisms of adaptation to stress: genes early response]. Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2009; 95 (10): 1041–1057. (in Russian).
7. Gusel' V.A. Spravochnik pediatria po klinicheskoy farmakologii [Guide to the pediatrician for clinical pharmacology]. M.: Meditsina; 1989. (in Russian).
8. Dolgo-Saburov V.B. O roli okislitel'nogo stressa v formirovanii tsitotoksicheskikh effektiv etanola [On the role of oxidative stress in the formation of the cytotoxic effects of ethanol]. Toksikol. vestnik. 2010; 1: 17–21. (in Russian).
9. Zarubina I.V. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov [Molecular pharmacology antihypoxants]. SPb.: Izd-vo N-L; 2004.

10. Kal'f-Kalif Ya.Ya. O leykotsitarnom indekse intoksikatsii i ego prakticheskom znachenii [About the leukocyte index of intoxication and its practical value]. Vrach. delo. 1941; 1: 31–35. (in Russian).
11. Karkishchenko N.N. Ot modeley na zhiivotnykh k al'ternativnym modelyam v toksikologii [From animal models to alternative models in toxicology]. Toksikol. vestnik. 2010; 3: 18–21. (in Russian).
12. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii [Fundamentals of toxicology]: Nauchno-metodicheskoe izdanie. SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant». 2004. (in Russian).
13. Luk'yanova L.D. Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty [The problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects]. M.: Meditsina; 2004. (in Russian).
14. Makarenko S.V. Klinicheskie proyavleniya otravleniy spirtsoderzhashchimi zhidkostyami [Clinical manifestations of poisoning alcohol-containing liquids]. Avtoref. dis... kand.med.nauk. SPb.; 1996. (in Russian).
15. Mironova O.P. Etomierzol kak antioksidantnoe sredstvo [Ethomiersol as antioxidant remedy]. Biomed. khimiya. 2003; 49 (5): 434–442. (in Russian).
16. Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Rozhkov P.G. i dr. Sovremennoe sostoyanie epidemiologii khimicheskikh otravleniy i toksikologicheskoy pomoshchi naseleniyu [The current state of the epidemiology of chemical poisoning and Toxicological assistance to the population]. Toksikologicheskii vestnik. 2010; 3: 34–36. (in Russian).
17. Ostrovskiy O.V., Stasov A.A., Gaeva L.M. Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy [Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects]. SPb.: VMedA, 1994; 1: 75. (in Russian).
18. Prozorovskiy V.B. Ekspress-metod opredeleniya srednikh effektivnykh doz toksicheskikh veshchestv [A rapid method for determining the average effective doses of toxic substances]. Trudy Kazanskogo med. in-ta. 1976; 48: 45–48. (in Russian).
19. Smirnov A.V. Bemetil: mekhanizm deystviya i svyazaniye s nim efekty [Bemithyl: mechanism of action and related effects]. Fiziologicheski aktivnye veshchestva. 1993; 25: 5–9. (in Russian).
20. Khal'fin R.A. Prezhdevremennaya smertnost', obuslovlennaya ostrymi otravleniyami v Sverdlovskoy oblasti, i ee sotsial'no-ekonomicheskie posledstviya [Premature mortality due to acute poisoning in the Sverdlovsk region and its socio-economic consequences]. Toksikol. vestnik. 2008; 1: 4–8. (in Russian).
21. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E. Farmakologicheskie korrektoory gipoksii [Pharmacological correctors hypoxia]. SPb.: Inform-navigator; 2010. (in Russian).
22. Ben-Dov C. Genome-wide analysis of alternative pre-mRNA splicing. J. Biol. Chem. 2008; 283 (5): 1229–1233.
23. Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. Bioch. Pharmacol. 2000; 59: 47–53.
24. Stroka D.M. HIF – 1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ – specific regulation under systemic hypoxia. FASEB J. 2001; 15: 2445–2453.
25. Szabo I. The mitochondrial megachannel is the permeability transition pore. J. Bioenerg. Biomemb. 1992; 24: 111–117.

#### ◆ Информация об авторах

*Воробьева Виктория Владимировна* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Зарубина Ирина Викторовна* — д-р биол. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Шабанов Пётр Дмитриевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Прошин Сергей Николаевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Vorob'eva Viktoriya Vladimirovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of pharmacology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Zarubina Irina Viktorovna* — PhD, Professor. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Shabanov Petr Dmitrievich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Proshin Sergei Nikolaevich* — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.