

УДК 615.324:574.23

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-97-103

Для цитирования: Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Влияние гистохрома на физическую выносливость крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 97–103.

Влияние гистохрома на физическую выносливость крыс

Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.

*Алтайский государственный медицинский университет
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение влияния гистохрома в различных дозах на физическую выносливость крыс. Отечественные антиоксидантные препараты серии «Гистохром» созданы на основе морского природного соединения эхинохрома А. Гистохром активирует энергетический обмен клеток и синтез белка, повышает выносливость организма при экстремальных физических нагрузках.

Материал и методы. Аутбредные крысы самцы сток Wistar были разделены на три группы. Первой группе ($n = 17$) и второй группе ($n = 15$) в течение 10 сут вводили под кожу гистохром в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг соответственно, контрольной группе ($n = 20$) – эквивалентное количество изотонического раствора хлорида натрия. Выносливость (работоспособность) оценивали по тесту плавания.

Результаты. Многократное воздействие экстремальных физических нагрузок сопровождалось повышением работоспособности во всех группах животных. В контрольной группе крыс продолжительность плавания возрастала до $(9,31 \pm 0,39)$ мин ($p < 0,001$) и достигла максимальных значений на 9-е сут эксперимента. Физическая выносливость крыс при введении гистохрома в дозе 10 мг/кг превышала контрольные значения в 1,7 раза, в дозе 1 мг/кг – в 2,7 раза. После отмены гистохрома не выявлялись статистически значимые различия в продолжительности плавания крыс, получавших разные дозы антиоксиданта. Максимальная выносливость регистрировалась через 11 сут после отмены гистохрома.

Заключение. Рост времени удерживания в воде крыс контрольной группы, по-видимому, является результатом долгосрочной адаптации организма к физической нагрузке. Повышение физической выносливости крыс при длительном введении гистохрома обратно пропорционально вводимой дозе. Возможно, ключевым механизмом является модулирующее влияние гистохрома на экспрессию гена *p53*.

Ключевые слова: гистохром, физическая выносливость.

ВВЕДЕНИЕ

Отечественные лекарственные средства серии «Гистохром®» созданы на основе морского природного соединения, хиноидного пигмента морских беспозвоночных эхинохрома А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) [1]. Разработанный сотрудниками Тихоокеанского ин-

ститута биоорганической химии (ТИБОХ) ДВО РАН, г. Владивосток, препарат одобрен Фармакологическим комитетом МЗ РФ и разрешен к применению Департаментом государственного контроля лекарственных средств [2, 3].

Гистохром как активный антиоксидант более 10 лет применяется для терапии различных форм ишемической болезни сердца и заболеваний глаз [4, 5, 6, 7]. Последние экспериментальные и клинические исследования показали, что спектр

✉ Талалаева Ольга Сергеевна, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

фармакологической активности гистохрома значительно шире [8, 9, 10, 11]. Антиоксидантные свойства препарата обусловлены его политаргетным влиянием. Он является скэвенджером свободных радикалов, связывает в хелатные комплексы катионы металлов, включая катионы кальция [12, 13]. Гистохром модулирует активность внутриклеточных сигнальных путей [14, 15, 16, 17], за счет геномных механизмов усиливает синтез белка и анаболические процессы, улучшает митохондриальное дыхание в кардиомиобластах клеточной линии Н9с2 и в изолированных кардиомиоцитах крыс [18]. При повышенной физической нагрузке гистохром увеличивает количество митохондрий в кардиомиоцитах [18, 19].

Гистохром как антиоксидант препятствует накоплению свободных радикалов в мышечной ткани и повышает устойчивость к физической нагрузке. В предварительных экспериментах был замечен существенный прирост массы тела крыс при длительном введении гистохрома. Не исключено, что гистохром, усиливая синтез белка, повышает общую выносливость при экстремальных физических нагрузках.

Цель настоящего исследования – изучение физической выносливости крыс в условиях длительного введения гистохрома в различных дозах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали препарат «Гистохром® раствор для внутривенного введения 1% в ампулах по 5 мл» (регистрационный номер Р N002363/01-2003 от 07.23.2008) (ТИБОХ ДВО РАН, г. Владивосток).

Эксперименты выполнены на аутбредных крысах самцах сток Wistar массой 220–250 г, выращенных в питомнике НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животных содержали в стандартных условиях вивария на полноценном сбалансированном рационе в соответствии с рекомендациями института питания РАМН, в хорошо проветриваемом помещении с температурой +20 ... +24 °С. Эксперименты выполняли в весенний период с 9.00 до 15.00. Животных разделили на три группы. Гистохром вводили под кожу в течение 10 сут первой группе (опытная 1, $n = 17$) в дозе 1 мг/кг, второй группе (опытная 2, $n = 15$) в дозе 10 мг/кг. Третья группа животных являлась контролем ($n = 20$) и получала эквивалентные подкожные инъекции изотонического раствора натрия хлорида. Перед введением гистохрома измеряли базальные значения физической выносливости.

Выносливость (работоспособность) оценивали по тесту плавания в цилиндрической емкости объемом 25 л, на 2/3 заполненной водой [17, 20, 21]. Глубина сосуда не позволяла крысе касаться дна емкости задними лапами и хвостом. Температуру воды в бассейне удерживали в диапазоне +24 ... +27 °С. Животное помещали в воду и визуально регистрировали продолжительность плавания до полного утомления, которое отмечали по первому полному погружению в воду. В момент погружения животное быстро доставали из воды и обсушивали сухим полотенцем. Контрольное плавание проводили с целью рандомизации животных по их устойчивости к физической нагрузке. Животные, длительность плавания которых при рандомизации отклонялась на 35%, исключались из эксперимента. Показатели регистрировали каждые 2-е сут эксперимента. Животные плавали через 1 сут в течение 10 сут.

Результаты обрабатывали с помощью пакета программ StatisticaforWindows 6.0. С использованием критериев Манна – Уитни определяли статистически значимые различия непараметрических показателей. Для статистического анализа показателей парных рядов связанных выборок применяли критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, n – выборка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты экспериментов показали, что многократное воздействие экстремальных физических нагрузок сопровождалось повышением работоспособности во всех группах животных. Степень этого прироста в испытуемых группах существенно различалась (таблица). Так, продолжительность плавания в контрольной группе крыс возрастала с каждым днем и достигала максимальных значений на 9-е сут эксперимента. Время удерживания животных в воде составляло $(9,31 \pm 0,39)$ мин и почти в вдвое превосходило исходные значения $(4,78 \pm 0,25)$ мин.

Физическая выносливость крыс находилась в обратной зависимости от дозы гистохрома (см. таблицу). При введении под кожу гистохрома в дозе 1 мг/кг на 9-е сут физическая выносливость крыс возросла почти в пять раз по сравнению с базальными значениями, в дозе 10 мг/кг – в три раза. Максимальное время удерживания животных в воде регистрировалось после отмены гистохрома на 11-е сут эксперимента и превышало показатель в контрольной группе почти в три раза.

Т а б л и ц а

Средняя продолжительность принудительного плавания крыс при длительном подкожном введении гистохрома, $M \pm m$, мин						
Группа	Базальные значения, полученные у интактных животных	Срок наблюдения				
		3-е сут	5-е сут	7-е сут	9-е сут	11-е сут
Контроль ($n = 20$) p^* p^{**}	$4,78 \pm 0,25$	$5,87 \pm 0,30$ < 0,02 < 0,02	$6,92 \pm 0,37$ < 0,001 0,105	$8,01 \pm 0,50$ < 0,001 < 0,05	$9,31 \pm 0,39$ < 0,001 < 0,05	$9,03 \pm 0,51$ < 0,001 0,470
Группа 1 ($n = 17$) p^* p^{**} p^{***}	$4,30 \pm 0,25$	$13,57 \pm 1,49$ < 0,00,1 < 0,001 < 0,001	$18,71 \pm 1,67$ < 0,001 < 0,05 < 0,001	$20,92 \pm 2,10$ < 0,00,1 0,716 < 0,001	$25,19 \pm 2,78$ < 0,001 0,149 < 0,001	$28,24 \pm 4,23$ < 0,001 0,793 < 0,001
Группа 2 ($n = 15$) p^* p^{**} p^{***}	$5,02 \pm 0,35$	$7,64 \pm 0,59$ < 0,05 < 0,05 < 0,05	$13,10 \pm 1,99$ < 0,001 0,060 < 0,05	$10,14 \pm 1,23$ < 0,001 0,701 0,081	$15,89 \pm 2,93$ < 0,001 0,222 < 0,001	$25,62 \pm 3,87$ < 0,001 < 0,05 < 0,001

p^* сравнение значений с базальными показателями;

p^{**} сравнение значений с показателями, полученными при измерении значений в предыдущие сутки;

p^{***} сравнение значений, полученных в подопытных группах животных с контрольными показателями.

При применении гистохрома в дозе 1 мг/кг время удерживания животных на воде увеличилось быстрее, чем при введении в дозе 10 мг/кг. Уже на 3-и сут физическая выносливость животных первой группы превышала вдвое контрольные и втрое исходные показатели. К 7-м сут эксперимента продолжительность плавания крыс, получавших гистохром в дозе 1 мг/кг, достигла ($20,92 \pm 2,1$) мин, что в 2,5 раза превышало контрольные значения и в два раза показатели, измеренные при применении препарата в дозе 10 мг/кг (см. таблицу). Срок удерживания крыс в воде постепенно увеличивался, достигая максимальных значений ($28,24 \pm 4,23$) мин на 11-е сут эксперимента. После отмены гистохрома не выявлялись статистически значимые различия в продолжительности плавания крыс, получавших антиоксидант в дозах 1 и 10 мг/кг ($p = 0,790$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное в эксперименте увеличение времени удерживания в воде крыс контрольной группы в течение первых 7 сут наблюдения является результатом долгосрочной адаптации к физической нагрузке. Она развивается в результате многократной срочной адаптации к факторам среды большой интенсивности [17,18, 19, 21].

В наших экспериментах на фоне 10-суточного подкожного введения гистохрома продолжительность плавания крыс существенно возрастала. Полученные результаты позволяют предположить, что длительное введение препарата повышает физическую выносливость и общую работоспособность крыс.

Возможно, ключевым механизмом увеличения физической выносливости крыс при длительном введении гистохрома является модулирующее влияние его компонента эхинохрома А на экспрессию гена $p53$ [14]. Этот ген выполняет функцию плейотропного регулятора многих метаболических процессов, координирует процессы адаптации, защищает клетки от запредельных стрессов [22]. Среди транскрипционных мишеней гена $p53$ выявлен ряд генов с антиоксидантной функцией. При росте экспрессии гена $GLS2$ усиливается синтез глутатиона, при активации гена PGM в мышечных клетках развивается антиоксидантный эффект и интенсивнее протекает гликолиз. Ряд $p53$ -регулируемых генов координирует метаболизм глюкозы. Ген $p53$ как специфический транскрипционный фактор контролирует баланс митохондриального дыхания и гликолиза в клетке. В скелетных мышцах активация гена $p53$ способствует синтезу АТФ. Белок, кодируемый геном $p53$, влияет на неоангиогенез [22].

Гистохром повышает физическую выносливость в результате активации гена $p53$. Он оказывает прямое антиоксидантное [1, 4, 12] и АТФ-сберегающее действие [19, 25], активирует систему глутатиона [23, 24]. Гистохром при длительном введении увеличивает число митохондрий и их функциональную активность [18, 19], поддерживает кальциевый гомеостаз клетки [12, 13, 19].

Благодаря сложному плейотропному механизму гистохром адаптирует клетки к стрессорам и повышает устойчивость к экстремальным физическим нагрузкам. Он также защищает клетки от

воздействия запредельных стрессов. Гистохром в меньшей дозе оказывает более выраженное антиоксидантное действие [24] и значительно повышает осмотическую резистентность эритроцитов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистохром повышает физическую выносливость крыс. При этом регистрируется обратная зависимость эффекта от дозы. Наиболее вероятным механизмом повышения общей работоспособности при 10-суточном применении гистохрома можно считать модуляцию активности гена *p53*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Эксперименты выполнялись с соблюдением принципов и директив Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

ЛИТЕРАТУРА

- Мищенко Н.П., Федореев С.А., Багирова С.А. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром® // *Хим.-фармацевт. журн.* 2003; 37 (1): 49–53.
- http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?pidReg=38019&t=
- Энциклопедия лекарственных средств / под ред. Ю.А. Шевченко и др. В 2 т. М.: Ремедиум, 2001: 1175.
- Егоров Г.Б., Алехина В.А., Волобуева Т.М. Новый биоантиоксидант гистохром в клинике глазных болезней // *Вестн. офтальмологии.* 1999; 115 (2): С. 34–35.
- Закирова А.Н., Иванова М.В., Голубятникова В.Б. Фармакокинетика и клиническая эффективность гистохрома у больных острым инфарктом миокарда // *Эксперим. и клин. фармакол.* 1997; 60 (4): 21–24.
- Полунин Г.С., Воробьева О.К., Макашова Н.В. Опыт применения препарата гистохром в офтальмологической практике // *Рефракц. хирургия и офтальмология.* 2003; 3 (2): 23–28.
- Репнин А.Н., Максимов И.В., Марков В.А. и др. Оценка кардиопротекторного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии миокарда // *Кардиология.* 1994; 3: 4–7.
- Козлов В.К., Козлов М.В., Лебедево О.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009; 2: 61–64.
- Талалаева О.С., Жариков А.Ю., Федореев С.А. и др. Влияние гистохрома на экскреторную функцию почек в эксперименте // *Бюлл. сибирской медицины.* 2011; 5: 101–104.
- Мищенко Н.П., Федореев С.А., Стоник В.А. и др. Препарат для лечения геморрагического инсульта и способ лечения геморрагического инсульта. Пат. № 2266737 РФ; опубл. 12.04.2004.
- Закирова А.Н., Лебедев А.В., Кухарчук В.В. и др. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией // *Тер. арх.* 1996; 68 (8): 12–14.
- Лебедев А.В., Левицкая Е.А., Тихонова Е.В. и др. Антиоксидантные свойства, автоокисление и мутагенная активность эхинохрома А в сравнении с его эстерифицированным аналогом // *Биохимия.* 2001; 66 (8): 1089–1098.
- Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Sci.* 2005; 76 (8): 863–875.
- Кареева Е.Н., Тихонов Д.А., Мищенко Н.П., Федореев С.А., Шимановский Н.А. Влияние гистохрома на экспрессию *p53* в клетках красного костного мозга мышей в условиях модели хронического стресса // *Хим.-фармацевт. журн.* 2014; 48 (3): 9–12.
- Lennikov A., Kitaichi N., Noda K., et al. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats // *Mol Vis.* 2014; 2 (20): 171–177.
- Eremenko E.M., Antimonova O.I., Shekalova O.G., et al. Novel compounds increasing chaperone Hsp70 expression and their biological activity // *Tsitologiya.* 2010; 52 (3): 235–241.
- Мирошников С.В., Нотова С.В., Тимашева А.Б., Маньшина Л.Е. Показатели адаптивности к физической нагрузке лабораторных животных в условиях экспериментального изменения тиреоидного статуса // *Мед. науки. Фундаментальные исследования.* 2012; 10: 73–77.
- Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J., et al. Echinochrome a improves exercise capacity during short-term endurance training in rats // *Mar. Drugs.* 2015; 13: 5722–5731. doi:10.3390/md13095722.
- Kim H.K., Youm J.B., Jeong S.H., et al. Echinochrome A regulates phosphorylation of phospholamban Ser16 and Thr17 suppressing cardiac SERCA2A Ca²⁺-reuptake // *Pflugers Arch.* 2015; 467 (10): 21514672163. doi: 10.1007/s00424-014-1648-2. Epub 2014 Nov 21.

20. Dawson C.A., Horvath S.M. Swimming in small laboratory animals // *Med Sci Sports*. 1970; 2: 51–78.
21. Horvath S.M., Dawson C.A., Lin Y.C. Regional distribution of 137Cs in rats forced to swim in warm and cold water // *Comp Biochem Physiol*. 1970; 37 (2): 265–270.
22. Желтухин А.О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена *p53* // *Успехи биологической химии*. 2010; 50: 447–516.
23. Artiukov A.A., Popov A.M., Tsybul'skii A.V., et al. Pharmacological activity echinochrome A singly and consisting of БАА "Timarin" // *Biomed Khim*. 2012; 58 (3): 281–290.
24. Талалаева О.С., Мищенко Н.П., Брюханов В.М. и др. Влияние гистохрома на процесс свободнорадикального окисления в эксперименте // *Бюлл. СО РАМН*. 2011; 3 (31): 63–67.
25. Афанасьева Т.А., Ласукова Т.В., Чернявский А.М. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца // *Бюлл. эксперимент. биол. и медицины*. 1997; 124 (12): 669–676.
26. Талалаева О.С., Зверев Я.Ф., Замятина С.В., Брюханов В.М. и др. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в эксперименте *in vitro in vivo* // *Сиб. мед журнал*. 2012. 27 (4): 70–74.

Поступила в редакцию 14.04.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Талалаева Ольга Сергеевна, канд мед наук, кафедра патологической физиологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Зверев Яков Фёдорович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Брюханов Валерий Михайлович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

✉ **Талалаева Ольга Сергеевна**, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

УДК 615.324:574.23

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-97–103

For citation: Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Hystochrome influence on physical endurance of rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 97–103

Hystochrome influence on physical endurance of rats

Talalaeva O.S., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M.

Altay State Medical University

40, Lenina St., Barnaul, 656038, Russian Federation

RESUME

Introduction. Domestic antioxidant drugs series «Gistohrom®» are based on the marine natural compounds echinochrome A. «Gistohrom®» activates cell energy metabolism and protein synthesis, increases the body's endurance under extreme physical exertion. The aim of the research was to study effect of different «Gistohrom®» doses on the physical endurance rats.

Material and Methods The male Wistar rats were ranked into three groups: group 1 ($n = 17$) and group 2 ($n = 15$) for 10 days subcutaneously treated «Gistohrom®» on doses 1 mg/kg and 10 mg/kg, respectively, while the control group ($n = 20$) received the same quantity of saline injections. Physical endurance (efficiency) was evaluated by the test swim.

Results Repeated exposure to extreme physical exertion accompanied by increased efficiency in all groups of animals. In the control group of rats swimming duration increased to $9,31 \pm 0,39$ min ($p < 0,001$) and reached maximum values at the 9th day of the experiment. Physical endurance in rats exceeded by 1,7 times comparison reference values when «Gistohrom®» administered at a dose of 10 mg/kg, and by 2,7 times at a

1 mg/kg drug dose. Maximum growth endurance was recorded at $25,59 \pm 3,87$ minutes after the cancellation of «Gistohrom®» applied in a dose of 10 mg/kg, and at $28,24 \pm 4,23$ minutes after its administration at a dose of 1 mg/kg.

Conclusion. The increase of the time water retention in the control rats group, appears to be the result of long-term adaptation to physical exercise. Increase physical endurance in rats with long-term administration «Gistohrom®» inversely proportional to the administered dose. Perhaps the key mechanism is to modulate the p53 gene activity by echinochrome A.

Key words: histochrome, physical endurance.

REFERENCES

- Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Bagirova S.I. Novij originalnij otechestvennij preparat gistochrom [New original domestic drug histochrome] // *Chim.-pharmaceut. Journ.*, 2003; 37 (1): 49–53 (in Russian).
- http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?PidReg=38019&t=
- Enciklopedia lekarstvennich sredstv / Yu.L. Shevchenko et al. M.: Remedium Rubl., 2001: 1775 (in Russian).
- Egorov G.B., Alehina V.A., Volobueva T.M. Novij bioantioxidant gistochrom v klinike glasnih bolesnei [New bioantioxidant histochrome in clinic of eye diseases] // *Vestnik ophthalmologii*, 1999; 115 (2): 34–35 (in Russian).
- Zakirova A.N., Ivanova M.V., Golubiatnikova V.B. Farmakokinetika i klinicheskaia effektivnost gistochroma u bolnich ostrim infarktomiokarda [Pharmacokinetics and clinical efficacy histochrome in patients with acute myocardial infarction] // *Experimentalnaia i klinicheskaia pharmakologia*. 1997; 60 (4): 21–24 (in Russian).
- Polunin G.S., Vorobjeva O.K., Makasheva N.V. Opit primeneniya preparata gistochrom v ophthalmologicheskoi praktike [Experience with histochrome drug in ophthalmic practice] // *Refrakcionnaia chirurgia i ophthalmologia*. 2003; 3 (2): 23–28 (in Russian).
- Repnin A.N., Maximov I.V., Markov V.A. i dr. Ocenka kardioprotekornogo deistvia emoxipina pri tromboliticheskoj reperfusii moikarda [Evaluation of cardioprotective action emoxipine myocardial reperfusion with thrombolytic] // *Kardiologia – Cardiology*. 1994; 3: 4–7 (in Russian).
- Koslov V.K., Koslov M.V., Lebedko O.A. i dr. Kliniko-experimentalnoe obosnovanie primeneniya echinochroma A dlia korrekcii i profilaktiki strukturno-metabolicheskikh narushenij v sisteme organov dichania na rannih etapah ontogensa [Clinical and experimental substantiation of application echinochrome A for correction and prevention of structural and metabolic disorders in the respiratory system in the early stages of ontogeny] // *Dalnevostochnii medicinskii Journal*. 2009; 2: 61–64 (in Russian).
- Talalaeva O.S., Garikov A.U., Fedoreev S.A. i dr. Vlianie gistochroma na ekskretornuju funkciju pochek v experimente [Influence histochrome on renal excretory function in the experiment] // *Bull. Sibirskoi medicini*, 2011; 5: 101–104 (in Russian).
- Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Stonik V.A. i dr. Preparat dlja lechenia gemorragicheskogo insulta i sposob lechenia gemorragicheskogo insulta [Drug for the treatment of hemorrhagic stroke and method for the treatment of hemorrhagic stroke] // Pat. № 2266737 RF.; opubl. 12.04.2004 (in Russian).
- Zakirova A.N., Lebedev A.V., Kuharchuk V.V. i dr. Antioxidant gistochrom: vlianie na perekisnoe okislenie lipidov i reologicheskie svoistva krovi u bolnih nestabilnoi stenokardiei [Antioxidant histochrome: effects on lipid peroxidation and blood rheology in patients with unstable angina] // *Terapevticheskie archive*. 1996; 68 (8): 12–14 (in Russian).
- Lebedev A.V., Leviciaia E.L., Tichonova E.V. i dr. Antioxidantnie svoistva, avtookislenie i mutagennaia aktivnost echinochroma A v sravnenii s ego esterificirovannim analogom [The antioxidant properties and autoxidation echinochrome A mutagenic activity compared with its analogue esterified] // *Biohimia – Biochemistry*. 2001; 66 (8): 1089–1098 (in Russian).
- Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // *Life Sci*. 2005; 76 (8): 863–875.
- Kareeva E.N., Tihonov D.A., Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Shimanovlij N.L. Vlianie gistochroma na expressiu p53 v kletkah krasnogo kostnogo mosga michei v usloviakh modeli hronicheskogo stressa [Effects of Histochrome on the expression of p53 in the cells of the red bone marrow of mice in a model of chronic stress] // *Chim.-pharmaceut. Journ.* 2014; 48 (3): 9–12.
- Lennikov A., Kitaichi N., Noda K., et al. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats // *Mol Vis*. 2014; 2 (20): 171–177.
- Eremenko E.M., Antimonova O.I., Shekalova O.G., et al. Novel compounds increasing chaperone Hsp70 expression and their biological activity // *Tsitologija*. 2010; 52 (3): 235–241.
- Miroshnikov S.V., Notova S.V., Timasheva A.B., Manshins L.E. Pokasateli adaptivnosti k phisicheskoi nagruske laboratornih jivotnih v usloviakh eksperimentalnogo ismeneniya tireoidnogo statusa [Indicators of adaptation to physical stress in laboratory animals in

- experimental changes in thyroid status] // *Medicinskie nauki. Fundamentalnie issledovania*, 2012; 10: 73–77 (in Russian).
18. Seo D.Y., McGregor R.A., Noh S.J., et al. Echinochrome A Improves Exercise Capacity during Short-Term Endurance Training in Rats // *Mar. Drugs*. 2015; 13: 5722–5731. doi:10.3390/md13095722.
 19. Kim H.K., Youm J.B., Jeong S.H., et al. Echinochrome A regulates phosphorylation of phospholamban Ser16 and Thr17 suppressing cardiac SERCA2A Ca²⁺-reuptake // *Pflugers Arch*. 2015; 467 (10): 21514672163. doi:10.1007/s00424-014-1648-2. Epub 2014 Nov 21.
 20. Dawson C.A., Horvath S.M. Swimming in small laboratory animals // *Med Sci Sports*. 1970; 2: 51–78.
 21. Horvath S.M., Dawson C.A., Lin Y.C. Regional distribution of ¹³⁷Cs in rats forced to swim in warm and cold water // *Comp Biochem Physiol*. 1970; 37 (2): 265–270.
 22. Jeltuhin A.O., Chumakov P.M. Povsednevnie i induciruemie funkcii gena *p53* [Casual and inducible p53 gene function] // *Uspehi biologicheskoi himii*. 2010; 50: 447–526.
 23. Artiukov A.A., Popov A.M., Tsybul'skii A.V., et al. [Pharmacological activity echinochrome A singly and consisting of BAA "Timarin"] // *Biomed Khim*. 2012; 58 (3): 281–290.
 24. Talalaeva O.S., Mishenko N.P., Bruchanov V.M. i dr. Vlijanie gistochroma na process svobodnoradikalnogo okislenia v experimente [Effect histochrome the process of free radical oxidation in experiment] // *Bull. SO RAMN*. 2011; 3 (31): 63–67 (in Russian).
 25. Afanaseva T.A., Lasukova T.V., Cherniavskii A.M. ATF-sberegachij effect gistochroma pri ostroi ishemii miokarda bolnih ishemicheskoj bolesniu serdca [ATP-saving effect histochrome in acute myocardial ischemia in coronary heart disease] // *Bull. experimentalnoi biologii i medicini – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1997; 124 (12): 669–676 (in Russian).
 26. Talalaeva O.S., Zverev Y.F., Zamyatin S.V., Bruchanov V.M. i dr. Vlijanie gistochroma na osmoticheskuiu resistentnost eritrocitov v experimente in vitro in vivo [Effect histochrome on osmotic resistance of red blood cells in experiments in vitro in vivo] // *Sib.med magazine*. 2012; 27 (4): 70–74 (in Russian).

Received April 14.2016

Accepted July 25.2016

Talalaeva Olga S., PhD, Department of Pathophysiology, Altay State Medical University, Russian Federation.

Zverev Yakov F. MD, Professor, Department of Pharmacology, Altay State Medical University, Russian Federation.

Bryukhanov Valery M., MD, Professor, Department of Pharmacology, Altay State Medical University, Russian Federation.

✉ **Talalaeva Olga S.**, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru