

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>



Антигипоксанты нового поколения: щелочные растворы перекиси водорода как генераторы медицинского газа кислорода

Н.А. Уракова^{1, 2}, А.Л. Ураков²

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

АННОТАЦИЯ

Причиной биологической смерти теплокровных животных и людей является гипоксическое повреждение клеток головного мозга. В связи с этим газ кислород представляет собой антигипоксанта номер один при оказании неотложной медицинской помощи во всех критических состояниях. Наиболее широко кислород используется для этой цели с помощью искусственной вентиляции легких. Однако при асфиксии, вызванной закупоркой дыхательных путей густой мокротой, слизью, гноем и/или кровью, ингаляционный кислород не достигает альвеол и не всасывается в кровь. В указанных ситуациях традиционная искусственная вентиляция легких теряет свою эффективность и не предотвращает биологическую смерть от гипоксического повреждения клеток мозга. В начале XXI в. в качестве альтернативы газообразному кислороду, искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации в России была начата разработка внутрилегочных кислород-продуцирующих антигипоксантов путем физико-химического перепрофилирования перекиси водорода. Катализатором и координатором разработок антигипоксантов нового поколения стал профессор П.Д. Шабанов. В результате была открыта новая группа антигипоксантов, которые представляют собой теплые щелочные растворы перекиси водорода. Наиболее эффективные кислород-продуцирующие антигипоксанты при внутрилегочном местном применении обеспечивают мощную генерацию медицинского газа кислорода за счет каталитического расщепления перекиси водорода на воду и молекулярный кислород. Местная внутрилегочная, эндотрахеальная и эндобронхиальная фармакодинамика и фармакокинетика теплых щелочных растворов перекиси водорода неотделимы от взаимодействия с каталазой, содержащейся в мокроте, слизи, серозных жидкостях, гнойных массах и крови, заполнивших собой дыхательные пути при асфиксии и/или тяжелой острой респираторной обструкции. Показан высокий терапевтический потенциал антигипоксантов нового поколения как мощных генераторов медицинского газа кислорода при их внутрилегочных, эндобронхиальных и эндотрахеальных инъекциях в состоянии острого тяжелого удушья, вызванного закупоркой дыхательных путей коллоидными жидкостями, содержащими каталазу. Предполагается, что внутрилегочные кислород-продуцирующие антигипоксанты могут рассматриваться как лекарственные препараты резервной сатурации крови через легкие в ситуации низкой эффективности искусственной вентиляции легких и невозможности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Ключевые слова: перекись водорода; газ кислород; антигипоксанты; каталаза; генератор кислорода; разработка; лекарства.

Как цитировать

Уракова Н.А., Ураков А.Л. Антигипоксанты нового поколения: щелочные растворы перекиси водорода как генераторы медицинского газа кислорода // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

New generation antihypoxants: alkaline hydrogen peroxide solutions as medical oxygen gas generators

Natalya A. Urakova^{1,2}, Alexander L. Urakov²

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

The cause of biological death in warm-blooded animals and humans is hypoxic brain cell damage. Consequently, oxygen gas is the leading antihypoxant in emergency medical care for all critical conditions. The most common method of oxygen administration is mechanical ventilation. However, in cases of asphyxia caused by airway obstruction with thick sputum, mucus, pus, and/or blood, inhaled oxygen does not reach the alveoli and is not absorbed into the bloodstream. In such situations, traditional mechanical ventilation becomes ineffective and fails to prevent biological death due to hypoxic brain cell damage. At the beginning of the 21st century, as an alternative to gaseous oxygen, mechanical ventilation, and extracorporeal membrane oxygenation, the development of intrapulmonary oxygen-producing antihypoxants through physicochemical repurposing of hydrogen peroxide was initiated in Russia. Professor P.D. Shabanov served as the mind behind and coordinator of the development of new-generation antihypoxants. A new group of antihypoxants — warm alkaline hydrogen peroxide solutions — was discovered. The most effective oxygen-producing antihypoxants, when applied locally via the intrapulmonary route, generate significant volumes of medical oxygen gas through catalase-mediated decomposition of hydrogen peroxide into water and molecular oxygen. The local intrapulmonary, endotracheal, and endobronchial pharmacodynamics and pharmacokinetics of warm alkaline hydrogen peroxide solutions are inseparable from interactions with catalase present in sputum, mucus, serous fluids, purulent masses, and blood that obstruct the airways during asphyxia and/or severe acute respiratory obstruction. The new generation of antihypoxants has demonstrated high therapeutic potential as powerful medical oxygen gas generators when administered intrapulmonarily, endobronchially, or endotracheally during acute severe suffocation caused by airway blockage with colloidal liquids containing catalase. It is hypothesized that intrapulmonary oxygen-producing antihypoxants could be considered therapeutic agents for emergency blood oxygen saturation through the lungs when mechanical ventilation is ineffective and extracorporeal membrane oxygenation is not feasible.

Keywords: hydrogen peroxide; oxygen gas; antihypoxants; catalase; oxygen generator; development; drugs.

To cite this article

Urakova NA, Urakov AL. New generation antihypoxants: alkaline hydrogen peroxide solutions as medical oxygen gas generators. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn642337>

Received: 27.11.2024

Accepted: 06.02.2025

Published online: 27.03.2025

ВВЕДЕНИЕ

Причиной биологической смерти всех теплокровных животных и людей является гипоксическое повреждение клеток головного мозга, которое при отсутствии кислорода в условиях нормальной температуры тела наступает неотвратно и очень быстро независимо от возраста и состояния здоровья указанных биологических объектов [1–3]. В частности, повешение взрослого человека вызывает смерть его головного мозга уже через несколько минут [4–6]. В связи с этим борьба с гипоксией и гипоксическим повреждением мозга представляет собой главную задачу неотложной медицинской помощи. Для этого врачи скорой медицинской помощи и отделений интенсивной терапии и реаниматологии применяют в качестве средства реанимации в первую очередь ингаляционный газ кислород. Газ кислород признан оживляющим антигипоксантом номер один во всем мире для всех без исключения критических состояний [2, 7–9].

Несмотря на это, применение кислорода по общим правилам не во всех ситуациях устраняет гипоксию головного мозга. В частности, сообщается, что до 88% пациентов умерли в финальной стадии атипичной пневмонии при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), интерпретированной как тяжелый острый респираторный синдром, от критической гипоксии, несмотря на ингаляционное применение газообразного кислорода с помощью современных аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [10–13]. В связи с низкой эффективностью ИВЛ было высказано предположение, что причиной удушья, гипоксемии и смерти при COVID-19 может быть асфиксия, вызванная состоянием, напоминающим высотный отек легких [10], либо закупоркой дыхательных путей чрезмерно большим накоплением густой мокроты, слизи и/или гноя [10–19]. В указанных ситуациях вентиляция легких дыхательными газами с кислородом не обеспечивает проникновение кислорода до альвеол, а из них в кровь. Верность указанного заключения доказывает асфиксия кровью, которая также снижает эффективность устранения гипоксемии с помощью искусственной вентиляции легких. Неслучайно, что в указанных критических состояниях устранить гипоксемию удастся только с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [9, 20–24].

Устранение гипоксемии с помощью ЭКМО представляет собой очень дорогостоящую и опасную лечебную процедуру, требующую к тому же применения специального оборудования в специальных лицензированных условиях [25, 26]. В последние годы активно изучается возможность замены ИВЛ и ЭКМО новыми лекарственными средствами с антигипоксической активностью, обеспечивающей увеличение выживаемости в условиях гипоксии [27]. В России внимание исследователей акцентировано на антигипоксантах, включающих перекись водорода, которая под действием фермента каталазы может разлагаться

с очень высокой интенсивностью на воду и молекулярный кислород [2, 9, 13, 14, 19, 27, 28].

ТРАДИЦИОННЫЕ АНТИГИПОКСАНТЫ (АНТИГИПОКСАНТЫ, НЕ ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ГАЗ КИСЛОРОД)

В настоящее время международная классификация лекарственных средств не содержит антигипоксанта как отдельную фармакологическую группу. Антигипоксанта выделены в отдельную фармакологическую группу лекарственных средств только в России. Это во многом объясняется тем, что разработку антигипоксантов впервые начали сотрудники кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в Ленинграде в 60-е гг. XX в. Автор концепции антигипоксантов — профессор Василий Михайлович Виноградов (1924–2003) [1, 29]. Первые антигипоксанта (гутимин, амтизол, бемитил, алмид, этомерзол) были синтезированы Ф.Ю. Рачинским. По химической структуре они относились к алифатическим и циклическим аминотиолам.

В 2000 г. заведующим кафедрой фармакологии ВМА был избран профессор Петр Дмитриевич Шабанов [30]. Он возглавил поиск и разработку новых антигипоксантов. К настоящему времени в России разработаны различные лекарственные средства, имеющие различные механизмы антигипоксического действия [31]. Установлено, что антигипоксические лекарственные средства улучшают утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышают устойчивость организма к гипоксии (кислородной недостаточности) [31–38]. Известные средства принято подразделять на 2 группы: антигипоксанта прямого энергизирующего действия (корректоры нарушений энергетического обмена (иначе корректоры дисфункции дыхательной цепи митохондрий) и антигипоксанта непрямого энергизирующего действия (корректоры нарушений метаболических путей) [29, 39]. Показано [29], что всем антигипоксантам, относящимся к алифатическим и циклическим аминотиолам (гутимину, амтизолу, бемитилу, алмиду, этомерзолу и многим их аналогам), присущи 3 основных вида активности:

- 1) антигипоксическое действие;
 - 2) антиоксидантный эффект;
 - 3) способность ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков при различного рода повреждениях — гипоксических, инфекционных, токсических, стрессовых, также в процессе адаптации к осложненным условиям.
- Классификация антигипоксантов, принятая в России [1, 29, 31, 39], включает:
- 1) ингибиторы окисления жирных кислот;
 - 2) сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства;
 - 3) естественные компоненты дыхательной цепи;

- 4) искусственные редокссистемы;
- 5) макроэргические соединения.

В настоящее время исследования антигипоксантов проводятся не только в России, но и в других странах. Однако основные результаты получены российскими исследователями [40]. По традиции исследования проводятся с опорой на химические элементы, химические формулы, названия и символы биологически активных веществ [1, 41]. К сожалению, широкомасштабные исследования эффективности реальных фармацевтических продуктов этой фармакологической группы лекарственных средств при остром критическом удушении и утоплении экспериментальных животных пока не проведены. Кроме этого, нет убедительных доказательств высокой эффективности известных антигипоксантов при острой асфиксии, вызванной субтотальной и/или тотальной закупоркой дыхательных путей такими коллоидными биологическими жидкостями, как мокрота, слизь, гной, кровь и/или крахмальный кисель. При критической гипоксии, развивающейся в финальной стадии COVID-19 из-за острой респираторной обструкции, традиционные антигипоксаны не оправдали ожиданий и не стали альтернативой ИВЛ и ЭКМО при неотложных состояниях в клинических условиях [9, 12, 42–44]. В связи с этим в начале пандемии COVID-19 российские исследователи решили разработать антигипоксаны с высокой кислород-продуцирующей активностью, способные стать альтернативой ЭКМО [13, 14, 19, 42, 43]. Предполагалось, что основой кислород-продуцирующих антигипоксантов могут стать растворы перекиси водорода. В основу разработки антигипоксантов нового поколения легла российская инициатива о физико-химическом перепрофилировании «старых» лекарственных средств, включая обогащение их специальными газами [45–48]. Роль координатора разработки антигипоксантов нового поколения взял на себя профессор П.Д. Шабанов [2, 9, 29, 44, 49].

ТЕПЛЫЕ ЩЕЛОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА КАК АНТИГИПОКСАНТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ, ОТЛИЧАЮЩИЕСЯ ВЫРАЖЕННОЙ ГЕНЕРАЦИЕЙ МЕДИЦИНСКОГО ГАЗА КИСЛОРОДА

Исследование кислород-продуцирующей антигипоксической активности растворов перекиси водорода началось в России в декабре 2013 г. В это время была зарегистрирована первая патентная заявка на изобретение «Способ транспортировки и хранения живой рыбы в воде». Его суть состояла во введении в воду с рыбой раствора 6% перекиси водорода как антигипоксанта, способного разлагаться под действием фермента каталазы на воду и молекулярный кислород [50].

К середине 2024 г. в России было разработано 14 изобретений, в которых в роли кислород-продуцирующих антигипоксантов использованы оригинальные растворы перекиси водорода [44, 51]:

1. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Агарвал Р.К., и соавт. Способ сохранения живой рыбы при транспортировке и хранении. RU 2563151C1, 20.09.2015.
2. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., и соавт. Гипероксигенированное средство Е.М. Сойхер для насыщения венозной крови кислородом. RU 2538662C1, 10.01.2015.
3. Ураков А.Л. Лимфозамениватель для локального сохранения жизнеспособности органов и тканей при гипоксии и ишемии. RU 2586292C1, 10.06.2016.
4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Никитюк Д.Б. Средство для повышения устойчивости к гипоксии. RU 2604129C2, 20.08.2016.
5. Ураков А.Л. Энергетический напиток. RU 2639493C1, 21.12.2017.
6. Ураков А.Л. Средство для повышения физической выносливости. RU 2634271C1, 24.10.2017.
7. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Гуревич К.Г., и соавт. Способ внелегочной оксигенации крови. Заявка RU 2020120367A, 2020.06.15. *Изобретения. Полезные модели*. 2021: 35.
8. Самылина И.А., Альес М.Ю., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Нестерова Н.В., и соавт. Аэрозоль для ингаляций при обструктивном бронхите. RU 2735502C1, 03.11.2020.
9. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Аэрозоль для инвазивной механической вентиляции легких при COVID-19. RU 2742505C1, 08.02.2021.
10. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., и соавт. Способ оксигенации легких при COVID-19. Заявка RU 2021102618A, 04.02.2021. *Изобретения. Полезные модели*. 2022:22.
11. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Шабанов П.Д., и соавт. Теплый щелочной раствор перекиси водорода для внутрилегочных инъекций. RU 2807851C1, 21.11.2023.
12. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Фишер Е.Л. Насыщенный кислородом теплый щелочной раствор перекиси водорода для внутрилегочных инъекций. Заявка RU 2023128553C1, 02.11.2023.
13. Ураков А.Л., Шабанов П.Д. Щелочной раствор перекиси водорода и способ его применения для устранения асфиксии кровью. Заявка RU 2024100268C1, 09.01.2024.
14. Ураков А.Л., Шабанов П.Д. Лекарственное средство для немедленного устранения асфиксии и метод его эндобронхиального применения. Заявка RU 2024102289C1, 29.01.2024.

Анализ показывает, что 8 изобретений (т. е. более половины всех созданных изобретений) было разработано в период с 2020 по 2024 г., а именно в период пандемии COVID-19. Для предотвращения гипоксического повреждения клеток головного мозга при гипоксемии были применены кислород-продуцирующие антигипоксаны,

представляющие собой щелочные растворы перекиси водорода. Они состоят из перекиси водорода, бикарбоната натрия и дистиллированной воды. Отличительная особенность — слабо-умеренная щелочная активность с величиной pH 8,4, осмотическая активность в пределах 280–300 мосмоль/л воды (изотоническая активность) и температурная активность в пределах 37–45 °C (растворы применяют теплыми, способными оказывать безопасную локальную гипертермию) [52].

Последние 4 изобретения представляют собой первые в мире лекарственные препараты, созданные для внутрилегочных и эндобронхиальных инъекций. В отличие от ранее созданных щелочных растворов перекиси водорода они дополнительно обогащены кислородом за счет избыточного давления. Следует подчеркнуть, что ранее не были известны не только такие лекарственные средства, но и внутрилегочные, эндобронхиальные и эндотрахеальные инъекции.

Состав и основные физико-химические свойства антигипоксантов нового поколения наглядно иллюстрирует формула изобретения «Теплый щелочной раствор перекиси водорода для внутрилегочных инъекций» (RU 2807851 C1):

«Теплый щелочной раствор перекиси водорода, предназначенный для внутрилегочной инъекции с целью срочного увеличения содержания кислорода в дыхательных путях и крови, имеющий определенную величину объема, температуры и щелочности, включающий перекись водорода, гидрокарбонат натрия, газ кислород до создания избыточного давления 0,2 АТМ при 8 °C и воду для инъекций, отличающийся тем, что раствор объемом 30 мл нагрет до температуры 42 °C, а указанные компоненты содержатся в нем в следующих соотношениях (мас. %):

Перекись водорода — 4,5

Бикарбонат натрия — 1,8

Кислород до создания избыточного давления 0,2 атм
Вода для инъекций

Остальное при осмотической активности 280–300 мосмоль/л воды и щелочной активности в пределах pH 8,4–8,5».

Выбор перекиси водорода как основного ингредиента объяснялся его способностью разлагаться на воду и газ кислород под действием каталазы, которая присутствует во всех частях тела людей и животных и в сотни тысяч раз ускоряет процесс разложения перекиси водорода и генерации газа кислорода. Выбор бикарбоната натрия в качестве вспомогательного ингредиента объяснялся тем, что он является естественным щелочным буфером крови теплокровных животных и людей и гарантирует безопасную, но эффективную щелочность в пределах pH 8,4. Показано, что повышение локальной температуры и увеличение величины pH (защелачивание) раствора перекиси водорода ускоряет ее каталазное расщепление на воду и молекулярный кислород вплоть до бурной генерации газа кислорода, проявляющейся процессом «холодного

кипения» [9, 28, 44, 53]. Дополнительно к этому было установлено, что благодаря каталазному расщеплению перекиси водорода 100 мл раствора 6% перекиси водорода генерирует 1,97 л газа кислорода массой 2,816 г [54]. Это означает, что при определенных условиях 1 л раствора 6% перекиси водорода может выделить около 20 л газа кислорода. Такой кислород-продуцирующей активностью не обладает ни одно известное лекарственное средство.

Указанные возможности генерации кислорода при разложении перекиси водорода, полученные благодаря химическим расчетам, были подтверждены результатами лабораторных и экспериментальных исследований. Сообщалось, что теплые щелочные растворы перекиси водорода при локальном взаимодействии с жидкими коллоидными тканями, содержащими фермент каталазу, бурно продуцируют кислород, который быстро формирует в коллоидных жидкостях пузырьки газа. Процесс формирования пузырьков кислорода в жидкостях напоминает собой процесс холодного кипения, который быстро превращает коллоидные жидкости в кислородную пену. Более того, оказалось, что внутрилегочные теплые щелочные растворы перекиси водорода являются лидерами по обогащению кислородом дыхательных путей и крови среди всех известных лекарственных средств [13, 14, 44, 51]. Эндобронхиальные, эндотрахеальные и внутрилегочные инъекции теплых щелочных растворов перекиси водорода вызывают в дыхательных путях немедленное бурное вспенивание мокроты, слизи, гноя, крови и/или мекония. Разработанные генераторы газа кислорода при внутрилегочных, эндобронхиальных и эндотрахеальных инъекциях могут играть роль своего рода гейзероподобного перфоратора для дыхательных путей, в случае их закупорки мокротой, слизью, гноем и/или кровью. Преимущество теплых щелочных растворов перекиси водорода как кислород-продуцирующих антигипоксантов в том, что их внутрилегочная, эндобронхиальная и/или эндотрахеальная инъекция в условиях тотальной закупорки дыхательных путей коллоидной жидкостью, содержащей фермент каталазу, способна уже через несколько секунд трансформировать внутри дыхательных путей всю жидкость в кислородную пену и одновременно обеспечить всасывание кислорода в кровь независимо от вентиляции легких.

Показано, что при тотальной асфиксии искусственной мокротой или кровью легких беспородных кроликов и/или овец 1-кратная внутрилегочная, эндотрахеальная и/или эндобронхиальная инъекция теплого щелочного раствора перекиси водорода способна практически моментально полностью раздуть легкие кислородной пеной, которая тут же начинает самостоятельно выделяться наружу через верхние дыхательные пути, а составляющий ее основу газ кислород начинает проникать в кровь через легкие и через несколько секунд полностью устраняет гипоксемию.

Следовательно, внутрилегочные, эндотрахеальные и эндобронхиальные инъекции щелочных растворов перекиси водорода при закупорке дыхательных путей

мокротой, слизью, гноем в финальной стадии COVID-19, а также при асфиксии кровью открывают новые возможности насыщения крови кислородом через легкие без традиционной ИВЛ и ЭКМО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, есть все основания предполагать, что в России открыто перспективное направление поиска и разработки антигипоксантов нового поколения, а именно — мощных генераторов медицинского газа кислорода, создаваемых путем физико-химического перепрофилирования растворов перекиси водорода. Установлено, что кислород-продуцирующие антигипоксанты являются теплыми щелочными растворами перекиси водорода. В качестве основных ингредиентов антигипоксантов нового поколения используются перекись водорода, бикарбонат натрия и вода. Открыт способ увеличения потенциала генерации медицинского газа кислорода лекарственными растворами путем насыщения их газом кислородом под избыточным давлением. Механизм действия кислород-продуцирующих антигипоксантов отличается от всех известных антигипоксантов тем, что при местном (внутрилегочном) применении они генерируют газ кислород, превращают коллоидные жидкости внутри дыхательных путей в кислородную пену и насыщают кровь кислородом через легкие, а их фармакологической мишенью становится каталаза, содержащаяся в мокроте, серозной жидкости, гное и/или крови в случаях закупорки ими дыхательных путей.

Необходимы всесторонние крупномасштабные исследования для того, чтобы окончательно разобраться во всех аспектах местного применения теплых щелочных растворов перекиси водорода в роли антигипоксантов нового поколения и сделать окончательные выводы. Есть надежда на то, что активное изучение местного применения теплых щелочных растворов перекиси водорода

как эффективных пролекарств газа кислорода может оптимизировать их применение в борьбе с гипоксическим и ишемическим повреждением клеток при тяжелой асфиксии и гипоксемии в условиях низкой эффективности ИВЛ и невозможности применения ЭКМО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.А. Уракова, А.Л. Ураков — анализ данных, разработка общей концепции, написание статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions: All authors made significant contributions to the conception, conduct of the study and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: N.A. Urakova, A.L. Urakov, data analysis, development of the general concept, writing the article.

Sources of funding: The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2025-0020 "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders with the aim of creating new pharmacologically active substances acting on CNS receptors."

Conflict of interest: The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shabanov PD. Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: on the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(1):79–90. EDN: BJMCWT doi: 10.17816/phbn625959
2. Urakov AL, Urakova NA, Shabanov PD. Hypoxic irreversible brain cells damage, associated risk factors and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(3):277–288. EDN: FWRGAK doi: 10.17816/RCF629408
3. Shabanov PD, Urakov A, Urakova NA. Assessment of fetal resistance to hypoxia using the stange test as an adjunct to apgar scale assessment of neonatal health status. *Medical Academic Journal*. 2023;23(3):89–102. EDN: OFZNNV doi: 10.17816/MAJ568979
4. Sauvageau A, Racette S. Agonal sequences in a filmed suicidal hanging: analysis of respiratory and movement responses to asphyxia

by hanging. *Journal of forensic sciences*. 2007;52(4):957–959. doi: 10.1111/j.1556-4029.2007.00459.x

5. Sauvageau A. Agonal sequences in four filmed hangings: analysis of respiratory and movement responses to asphyxia by hanging. *J Forensic Sci*. 2009;54(1):192–194. doi: 10.1111/j.1556-4029.2008.00910.x

6. Sauvageau A, LaHarpe R, Geberth VJ, Working Group on Human Asphyxia. Agonal sequences in eight filmed hangings: analysis of respiratory and movement responses to asphyxia by hanging. *J Forensic Sci*. 2010;55(5):1278–1281. EDN: MYDZB doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01434.x

7. Urakov A, Urakova N. Targeted temperature management in obstetrics for prevention perinatal encephalopathy. *Turk J Med Sci*. 2024;54(4):876–877. EDN: TYUCKG doi: 10.55730/1300-0144.5859

8. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13(1):205. EDN: LXDZP doi: 10.1186/cc7151
9. Urakov A, Urakova N, Shabanov P, et al. Suffocation in asthma and COVID-19: Supplementation of inhaled corticosteroids with alkaline hydrogen peroxide as an alternative to ECMO. *Preprints*. 2023;2023070627. EDN: LKYCIH doi: 10.20944/preprints202307.0627.v1
10. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N, Venkatesh T, et al. COVID-19 and pneumolysis simulating extreme high-altitude exposure with altered oxygen transport physiology; multiple diseases, and scarce need of ventilators: Andean Condor's-eye-view. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(4):347–359. EDN: GGROPW doi: 10.2174/1574887115666200925141108
11. Zhang H, Zhang C, Hua W, et al. Saying no to SARS-CoV-2: the potential of nitric oxide in the treatment of COVID-19 pneumonia. *Med Gas Res*. 2024;14:39–47. doi: 10.4103/2045-9912.385414
12. Hussain M, Khurram S, Fatima M, et al. Acute respiratory distress syndrome and COVID-19: a literature review. *J Inflamm Res*. 2021;14:7225–7242. EDN: JMJKGE doi: 10.2147/JIR.S334043
13. Urakov AL, Urakova NA. COVID-19: intrapulmonary injection of hydrogen peroxide solution eliminates hypoxia and normalizes respiratory biomechanics. *Russian Journal of Biomechanics*. 2021;25(4):350–356. EDN: UUEVFL doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.4.06
14. Fisher E, Urakov A, Svetova M, et al. Covid-19: Intrapulmonary alkaline hydrogen peroxide can immediately increase blood oxygenation. *Med Cas*. 2021;55(4):135–138. (In Chech) EDN: PPDOXY doi: 10.5937/mckg55-35424
15. Chi W, Pang P, Luo Z, et al. Risk factors for hypoxaemia following hip fracture surgery in elderly patients who recovered from COVID-19: a multicentre retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1219222. EDN: IYEQHG doi: 10.3389/fmed.2023.1219222
16. Watase M, Miyata J, Terai H, et al. Cough and sputum in long COVID are associated with severe acute COVID-19: a Japanese cohort study. *Respir Res*. 2023;24(1):283. EDN: CGZXSX doi: 10.1186/s12931-023-02591-3
17. Lu KY, Alqaderi H, Bin Hasan S, et al. Sputum production and salivary microbiome in COVID-19 patients reveals oral-lung axis. *PLoS one*. 2024;19:e0300408. EDN: DVGKAF doi: 10.1371/journal.pone.0300408
18. Yagudin I, Suntsova D. Pyolytics: a step forward to address respiratory hypoxia in coronavirus infection. *Anti-Infective Agents*. 2024;22:e130224226944. EDN: KRQZSX doi: 10.2174/0122113525287737240201050550
19. Urakov AL, Urakova NA. COVID-19: Optimization of respiratory biomechanics by aerosol pus solvent. *Russian Journal of Biomechanics*. 2021;25(1):86–90. EDN: YVUXPO doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.1.07
20. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Sci Monit*. 2020;26:e925364. EDN: WXLBOA doi: 10.12659/MSM.925364
21. Gallo A, Cuscino N, Carcione C, et al. Proof-of-concept analysis of b cell receptor repertoire in covid-19 patients undergoing ECMO by single-cell V(D)J and gene expression sequencing. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(2):1471–1482. EDN: LXAFKL doi: 10.3390/cimb45020095
22. Ryan D, Miller K, Capaldi C, et al. Massive hemoptysis bridged with VV ECMO: a case report. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:997990. EDN: TRNSPZ doi: 10.3389/fcvm.2022.997990
23. Li K, Wen L, Zhou H, et al. Massive hemoptysis in pregnancy treated by ECMO combined with electronic bronchoscopy: a case report. *Heliyon*. 2023;10:e23702. EDN: MUXMFU doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23702
24. Udi J, Köhler TC, Grohmann J, et al. A challenging case of severe pulmonary bleeding in a patient with congenital ventricular septal defect (VSD) and Eisenmenger syndrome: extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support and weaning strategies. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):403–407. doi: 10.1007/s00392-019-01544-5
25. Huespe IA, Lockhart C, Kashyap R, et al. Evaluation of the discrimination and calibration of predictive scores of mortality in ECMO for patients with COVID-19. *Artif Organs*. 2023;47(6):1007–1017. EDN: VIJFIR doi: 10.1111/aor.14493
26. Majithia-Beet G, Naemi R, Issitt R. Efficacy of outcome prediction of the respiratory ECMO survival prediction score and the predicting death for severe ARDS on VV-ECMO score for patients with acute respiratory distress syndrome on extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2023;38(7):1340–1348. EDN: YSBPFW doi: 10.1177/02676591221115267
27. Urakov AL, Urakova NA, Yagudin II, et al. COVID-19: artificial sputum, respiratory obstruction method and screening of pyolytic and antihypoxic drugs. *Bioimpacts*. 2022;12(4):393–394. EDN: XSNLEY doi: 10.34172/bi.2022.23877
28. Osipov AN, Urakova NA, Urakov AL, et al. Warm alkaline hydrogen peroxide solution as an oxygen-releasing antihypoxic drug: potential benefits and applications. *Med Gas Res*. 2025;15(1):134–135. EDN: HDYAWO doi: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00058
29. Kurkin DV, Bakulin DA, Abrosimova EE, et al. Hif and prolyl hydroxylase inhibitors – a new pharmacological target and a medicinal drugs class stimulating not only erythropoiesis, but more. *Advances in Physiological Sciences*. 2022;53(3):15–44. EDN: LEPGCD doi: 10.31857/S0301179822030067
30. Lobzin Yul. Peter Dmitrievich Shabanov (on the 50th anniversary of his birth). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(3):969–971. (In Russ.) EDN: HSOFWD
31. Zarubina IV, Shabanov PD. Molecular pharmacology of antihypoxants. Saint Petersburg: N-L; 2004. 368 p. EDN: QLKMDH
32. Shabanov P, Samorodov A, Urakova N, et al. Low fetal resistance to hypoxia as a cause of stillbirth and neonatal encephalopathy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(2):33. EDN: SNDJIC doi: 10.31083/j.ceog5102033
33. Shabanov PD, Zarubina IV. The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):229–236. EDN: QJBCIO doi: 10.17816/phbn623031
34. Shabanov PD, Zarubina IV. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):7–16. EDN: NNOOGA doi: 10.17816/RCF1717-16
35. Zarubina IV, Shabanov PD. Antioxidant effect of polyoxodonium and metaprot during bronchopulmonary inflammation in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2015;160(2):234–237. EDN: WTMEQV doi: 10.1007/s10517-015-3137-9.13
36. Zarubina IV, Shabanov PD. The significance of individual resistance to hypoxia for correction of the consequences of craniocerebral trauma. *Neurosci Behav Physiol*. 2005;35(2):215–219. EDN: LJCSSV doi: 10.1007/s11055-005-0016-2.14
37. Zarubina IV, Kuritsyna NA, Shabanov PD. Cerebroprotective effect of combined treatment with pyrazidol and bemtil in craniocerebral

- trauma. *Bull Exp Biol Med.* 2004;138(1):58–62. EDN: LITHDV doi: 10.1023/B: BEBM.0000046939.59393.ac15
38. Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Shabanov PD. Bemithyl potentiates the antioxidant effect of intermittent hypoxic training. *Bull Exp Biol Med.* 2005;140(2):190–193. EDN: LJCMX doi: 10.1007/s10517-005-0442-8
39. Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova YV. Pharmacodynamics of antihypoxants and their clinical use. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2012;10(3):3–12. EDN: QZKXOV doi: 10.17816/RCF1033-12
40. Shirinova I. Influence of antihypoxants drugs on respiration and oxidative phosphorylation of rat mitochondria under hypoxia conditions. *BIO Web of Conferences.* 2024;116:02013. EDN: WDAYTU doi: 10.1051/bioconf/202411602013
41. Urakov AL, Shabanov PD. Idealization in pharmacology and pharmacy: symbol of the chemical formula of one molecule of a substance and a real pharmaceutical product. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(4):319–327. EDN: COIATJ doi: 10.17816/RCF593274
42. Urakov AL, Urakova NA. COVID–19: What drug can be used to treat a new coronavirus disease and why. *J Bio Innov.* 2020;9(3):241–251. EDN: XROWTO doi: 10.46344/JBINO.2020.v09i03.02
43. Urakov A, Urakova N. COVID-19. Cause of death and medications. *IP Int J Comprehensive Adv Pharmacol.* 2020;5(2):45–48. doi: 10.18231/j.ijcaap.2020.011
44. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. Catalase: a potential pharmacologic target for hydrogen peroxide in the treatment of COVID-19. *Curr Top Med Chem.* 2024;24(25):2191–2210. EDN: GZPFOR doi: 10.1002/10.15680266322046240819053909
45. Urakov AL. Gases as ingredients of medicines. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(4):351–358. EDN: BOUAOC doi: 10.17816/RCF184351-358
46. Urakov A, Shabanov P, Lovtsova L. Development of new generation drugs by enriching them with gases. *Journal of Pharmaceutical Research International.* 2023;35(3):7–16. EDN: DPDDCX doi: 10.9734/jpri/2023/v35i37315
47. Urakov AL, Shabanov PD, Gurevich KG, et al. Supplementing traditional drug formulation with the “needed” gases opens the way for the development of a new generation of drugs. *Psychopharmacology and Biological Narcology.* 2023;14(1):5–14. EDN: TSUJTP doi: 10.17816/phbn321616
48. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. Reprofitting hydrogen peroxide from antiseptics to pyrolytics: a narrative overview of the history of inventions in Russia. *Journal of Pharmaceutical Research International.* 2023;35(6):37–48. EDN: EANTYW doi: 10.9734/jpri/2023/v35i67333
49. Fisher EL. In Russia, a biological model of fetal intrauterine hypoxia has been developed for screening antihypoxants. *Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy.* Izhevsk; 2024. P. 12–14.
50. Patent RUS No. 2563151 / 20.09.2015. Urakov AL, Urakova NA, Agarval RK, et al. Method of maintenance of live fish during transportation and storage. EDN: SBVKWU https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
51. Urakova NA, Urakov AL. Hydrogen peroxide: potential for repurposing into an oxygen-producing antihypoxant by generating oxygen gas. *Biointerface Res Appl Chem.* 2025;15: doi:10.33263/BRIAC151.003
52. Urakov AL, Shabanov PD. Acute respiratory syndrome-2 (SARS-CoV-2): A solution of hydrogen peroxide and sodium bicarbonate as an expectorant for recanalization of the respiratory tract and blood oxygenation in respiratory obstruction (review). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(4):383–393. EDN: CVCWXY doi: 10.17816/RCF194383-393
53. Vitolo M. Decomposition of hydrogen peroxide by catalase. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2021;10:47–56. doi: 10.20959/wjpps20218-19552
54. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. The influence of temperature, atmospheric pressure, antihypoxant and chemical “battery oxygen” on the sustainability of fish in the water without air. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2014;(8–2):48–52. EDN: SFWCZH

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Александровна Уракова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-4233-9550; eLibrary SPIN: 4858-1896;
e-mail: urakovanatal@mail.ru

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

AUTHORS INFO

***Natalya A. Urakova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-4233-9550; eLibrary SPIN: 4858-1896;
e-mail: urakovanatal@mail.ru

Alexander L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author