

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №1

2014



УДК 612.5:546.23+612.273

ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН У КРЫС НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА

© Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В опытах на крысах изучены параметры потребления кислорода в условиях острой экзогенной гипоксии без сопутствующей гиперкапнии после введения *peros* нового антигипоксического селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг. Также проведена оценка стандартного энергетического обмена у крыс на фоне действия изученного вещества. В качестве средства сравнения был использован известный антигипоксикс амтизол в той же дозе. Установлено, что вещество $\pi Q1983$ значительно снижает скорость потребления животными кислорода, что может повышать их устойчивость к острой экзогенной гипоксии. Снижение кислородопотребления, вероятно, обусловлено тормозящим влиянием вещества $\pi Q1983$ на энергоёмкие процессы в организме (2-кратное их замедление), что было доказано в опытах. Вещество сравнения амтизол оказывало сходные эффекты, которые проявлялись в более мягкой форме.

Ключевые слова: кислород, энергетический обмен, острая гипоксия, крысы

OXYGEN CONSUMPTION AND ENERGY METABOLISM IN RATS IN ADMINISTRATION OF A NEW ANTIHYPOXIC SUBSTANCE

Sosin D.V., Yevseyeva A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Oxygen consumption parameters have been studied in rats in administration of a new antihypoxic metal-complex substance $\pi Q1983$ (100 mg/kg) with selenium orally in experiments with acute exogenous hypoxia not accompanied by hypercapnia. The parameters of standard energy metabolism in rats in action of the substance was measured either. The amthizole was used as a substance for comparison in the same dose. It was established that the substance $\pi Q1983$ significantly slows down the rate of oxygen consumption and, as a result, forms high resistance to the acute exogenous hypoxia in animals. The effect is probably provided by inhibitory property of the substance on energy processes in organism (twice lower). The substance for comparison, amthizole, had a similar action but in milder forms.

Key words: oxygen, energy metabolism, acute hypoxia, rats

Введение

Существует мнение, что перспективным способом повышения резистентности организма к острой экзогенной гипоксии может служить своевременное применение фармакологических средств, снижающих общую физическую активность [2, 6, 12]. Последнее гарантирует для индивидуума более экономный режим расходования доступных для дыхания кислородных ресурсов [2, 4]. Известно, что лимитирование тканевых и органных метаболических запросов может быть обеспечено веществами, относящимися к классу антигипоксантов-металлокомплексов [5, 14]. Ранее нами было показано, что одно из таких соединений, а именно селенсодержащее вещество $\pi Q1983$, эффективно защищает лабораторных животных (мышь, крыса) от последствий, обусловленных развитием острой экзогенной гипоксии. Как оказалось, на фоне действия вещества $\pi Q1983$, введенного парентерально или внутрь, повышение резистентности животных к гипоксическому воздействию сопровождалось признаками, косвенно свидетельствующими об ослаблении энергетического обмена. В частности, наблюдали снижение общей моторики подопытных животных, уменьшение ректальной температуры, развитие брадикардии и брадипноэ [5, 14].

Химически вещество $\pi Q1983$ представляет собой гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(добензилдиселенидо)] дицинк (II) пентадекасемигидрат – комплексное соединение двухвалентного цинка (Zn^{2+}), замещённого 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридина и диорганодихалькогенида [15]. Формула вещества представлена на рис.1.

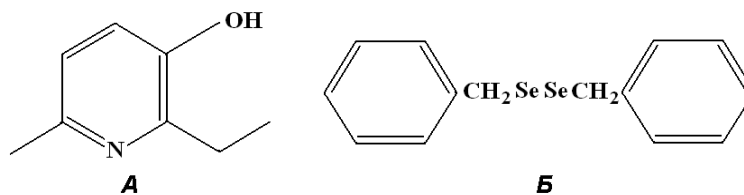


Рис. 1. Химическая формула вещества πQ1983

Целью работы явилась изучение влияния вещества πQ1983 после введения внутрь на интенсивность потребления кислорода крысами в условиях остро формирующегося гипоксического состояния экзогенной природы, а также оценка его влияния на величину стандартного энергетического обмена животных.

Методика

Опыты выполнены на 54-х крысах-самцах линии Wistar массой 170-180 г в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.). Предварительно животных делили на 6 групп по 9 особей.

В первой части исследования для воспроизведения на крысах O_2 -дефицитного состояния применяли авторский способ моделирования острой гипоксии без гиперкапнии (ОГ-Гк) [5]. Формирование у животных состояния ОГ-Гк обеспечивали путём помещения в стеклянные гипоксические камеры со свободным объёмом 1,0 л. Для предупреждения развития у крыс состояния гиперкапнии использовали гранулы натронной извести (поглотитель CO_2) в количестве 50 г. Наличие в гипоксической камере эластичного компенсатора внутриёмкостного давления препятствовало возникновению в ходе опыта эффекта гипобарии, связанного с поглощением CO_2 (рис. 2).

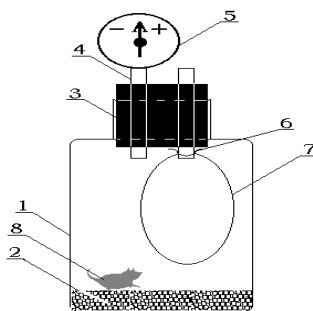


Рис. 2. Устройство для моделирования у крысы состояния острой гипоксии без гиперкапнии.

1 – стеклянная гипоксическая камера; 2 – гранулы натронной извести (поглотитель CO_2); 3 – резиновая пробка; 4 – трубка манометра; 5 – манометр; 6 – трубка компенсатора внутриёмкостного давления; 7 – компенсатор внутриёмкостного давления; 8 – крыса

Перед началом экспериментов в гипоксических камерах тестировали качество воздуха с помощью электронных газоанализаторов АНК-7631М (O_2) и ГИАМ-301 (CO_2) (Россия, ФГУП «Смоленское ПО «Аналитприбор»). Крыс в гипоксические камеры помещали при концентрациях O_2 и CO_2 не ниже 20,5% и не выше 0,04% соответственно.

1-й опытной группе вещество πQ1983 вводили внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив в 3-х мл изотонического раствора NaCl. Веществом сравнения служил антигипоксик амтизол. Антигипоксик вводили 2-й опытной группе аналогичным способом в той же дозе. Животные 3-й (контрольной) группы получали через зонд 3 мл изотонического раствора

NaCl. Период инкубации для всех крыс составлял 90 мин. После помещения животных в условия эксперимента их гибель констатировали в момент полной остановки дыхания.

Во второй части исследования оценивали уровень энергетических затрат крыс после введения изученных веществ *per os*. В связи с тем, что в опытах на животных определение основного обмена – показателя, наиболее объективно характеризующего скорость течения энергоёмких процессов в организме, не представляется возможным, у крыс регистрировали параметр, известный в литературе как «стандартный энергетический обмен» (СтЭО) [19].

В качестве стандартизирующих соблюдали следующие условия:

- масса тела крыс 175 ± 5 г.;
- нахождение в условиях вивария по 4-5 особей в клетке;
- постоянная температура окружающего воздуха $20-22^{\circ}\text{C}$;
- ректальная температура крыс перед опытом не менее $36,5^{\circ}\text{C}$ и не более $37,5^{\circ}\text{C}$;
- последний приём пищи – за 12 ч. до начала опыта;
- выполнение опыта в затемнённой камере;
- соблюдение во время опыта режима тишины;
- проведение всех опытов в течение одной недели в одно и то же время суток – 09.00;
- приведение полученных результатов к стандартным условиям.

Собственно определение величины СтЭО у крыс осуществляли с помощью модифицированного метода М.Н. Шатерникова [1], позволяющего непосредственно и в динамике оценивать объём потребляемого животным O_2 (рис. 3). Перевод кислородных объёмов в калорические единицы производили по классической методике А. Крога.

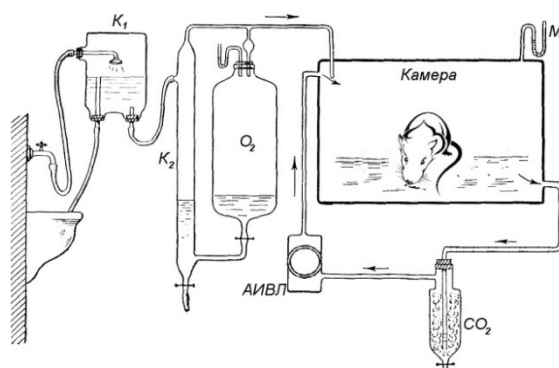


Рис. 3. Схема аппарата для исследования газообмена у крысы по модифицированному методу М.Н. Шатерникова [1].

АИВЛ – аппарат искусственной вентиляции лёгких; O_2 – кислородная ёмкость; CO_2 – поглотитель углекислоты; K_1 и K_2 – компенсаторы давления в ёмкости с кислородом; М – датчик атмосферного давления

Для изучения воздействия вещества πQ1983 и амтизола на СтЭО субстанции вводили так же, как и в первой части исследования в тех же дозах: 1-я группа – вещество πQ1983 , 2-я группа – амтизол, 3-я (контрольная) группа – изотонический раствор NaCl.

Перед каждым опытом камеру Шатерникова вентилировали в течение 20-30 мин., пропуская через неё атмосферный воздух. Для объективной параметризации полученных результатов проводили дополнительное тестирование модели с помощью газового анализатора АНКАТ-7631М, для чего на разных этапах опыта осуществляли забор проб воздуха из камеры Шатерникова с целью определения процентного содержания в ней O_2 . По завершении периода адаптации животного к новым условиям (10-20 мин.) приступали к эксперименту. Объём использованного для дыхания O_2 отмечали через 15 мин. после помещения крысы в камеру Шатерникова. Все полученные результаты приводили к стандартным условиям, после чего энергетические затраты животного рассчитывали по Крогу (ккал/сут/кг).

Статистическую и графическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий

полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как видно из графиков, представленных на рис. 4, после помещения крыс контрольной группы в гипоксические камеры на протяжении первых 10 мин. опыта исходная скорость потребления O_2 в среднем составляла $4,48 \pm 0,23$ мл/мин и оставалась относительно постоянной, из чего можно было заключить, что при снижении концентрации O_2 с обычного уровня (20,5-21,0%) до 16,1% интактные животные не испытывали дискомфорта, вызываемого дефицитом O_2 .

На протяжении последующих 15 мин. концентрация O_2 в доступном для дыхания воздухе снижалась до 12,5% при стабильной скорости его потребления $2,27 \pm 0,15$ мл/мин. Таким образом, несмотря на усугубление гипоксического статуса, скорость потребления O_2 в сравнении с первыми 10-ю минутами присутствия крыс в гипоксических камерах была достоверно ниже исходной (~ в 2 раза).

В последующем вплоть до конца эксперимента скорость потребления O_2 в среднем составляла 1,25 мл/мин, т.е. не превышала 28,1% от исходного значения. Как правило, гибель крыс контрольной группы наблюдали на 47-й мин. опыта при конечной концентрации O_2 10,3%.

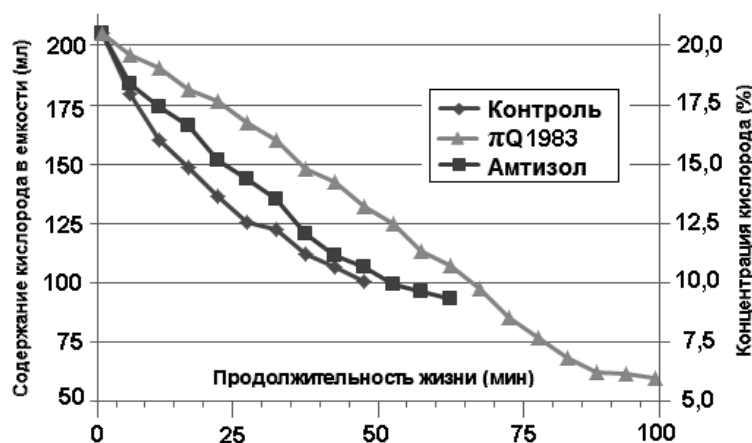
O_2 10,3%.

Рис. 4. Динамика потребления крысами O_2 из доступного для дыхания воздуха в контроле и на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения внутрь

Введение крысам металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ (1-я опытная группа) приводило к существенному снижению скорости потребления O_2 (рис. 4). Так, по завершении периода инкубации стартовая скорость O_2 -потребления замедлялась в 3 раза, по сравнению с результатом, полученным в опытах на крысах контрольной группы, и составляла $1,46 \pm 0,12$ мл/мин. Дальнейшие наблюдения показали, что на протяжении 80 мин. эксперимента уровень потребления O_2 оставался стабильно низким, а в последние 15 мин. снижался до $0,56 \pm 0,07$ мл/мин. Следует подчеркнуть, что животные, защищенные веществом $\pi Q1983$, погибали в среднем через 98 мин. после их помещения в условия ОГ-Гк при концентрации O_2 порядка 6,0%.

Последствия введения крысам вещества сравнения амтизола (2-я опытная группа) во многом напоминали эффект, наблюдавшийся на фоне действия вещества $\pi Q1983$, но были менее выразительными. Так, в течение первых 5 мин. скорость потребления животными O_2 ($4,18 \pm 0,18$ мл/мин) достоверно не отличалась от исходного показателя контрольной группы (рис. 4). Последующие 30 мин. наблюдали значимое в сравнении с группой контроля замедление скорости O_2 -потребления до $2,11 \pm 0,16$ мл/мин, а с момента достижения концентрации O_2 12,2% и вплоть до завершения опыта $-1,10 \pm 0,08$ мл/мин. Критическая концентрация O_2 , при которой наступала гибель крыс 2-й опытной группы составила 9,3%. Следует отметить, что влияние вещества $\pi Q1983$ на интенсивность потребления животными кислорода на протяжении всего эксперимента было более отчетливым, чем действие амтизола.

Таким образом, в описанной серии опытов была продемонстрирована способность изученных веществ существенно снижать скорость потребления крысами O_2 . Эффект обнаруживал себя как в обычных условиях (сразу по завершении периода инкубации), так и в ходе гипоксического эпизода (ОГ-Гк), что не исключает, а скорее предполагает возможность его участия в реализации противогипоксического действия изученных веществ.

На втором этапе исследования для определения величины СтЭО животных помещали в камеру Шатерникова. По прошествии периода инкубации было установлено, что скорость потребления O_2 крысами контрольной и обеих опытных групп составила соответственно: $0,64 \pm 0,37$ мл/ч/г (вещество $\pi Q1983$), $1,59 \pm 0,42$ мл/ч/г (амтизол); $1,67 \pm 0,53$ мл/ч/г (контроль). Результат, полученный на опытах на крысах контрольной группы, соответствовал данным литературных источников [1, 19]. С помощью усредненного калорического эквивалента O_2 Круга кислородные величины были представлены в калорических единицах (рис. 5).

Как видно из диаграмм, средняя величина СтЭО для крыс контрольной группы составляла $194,4 \pm 0,7$ ккал/сут/кг, что полностью соответствует уровню средних энергетических потребностей для белой крысы [19]. Применение вещества $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг внутрь приводило к снижению СтЭО – спустя 15 мин. от начала измерения показатель составлял $74,5 \pm 0,5$ ккал/сут/кг.

Эффект амтизола на СтЭО был гораздо слабее в сравнении с веществом $\pi Q1983$. По завершении периода адаптации спустя 15 мин. опыта отмечали лишь тенденцию к снижению показателя. Тем не менее, последнее не исключало возможность отрицательного влияния амтизола на энергетический обмен крыс, находящихся в условиях формирования острой экзогенной гипоксии.

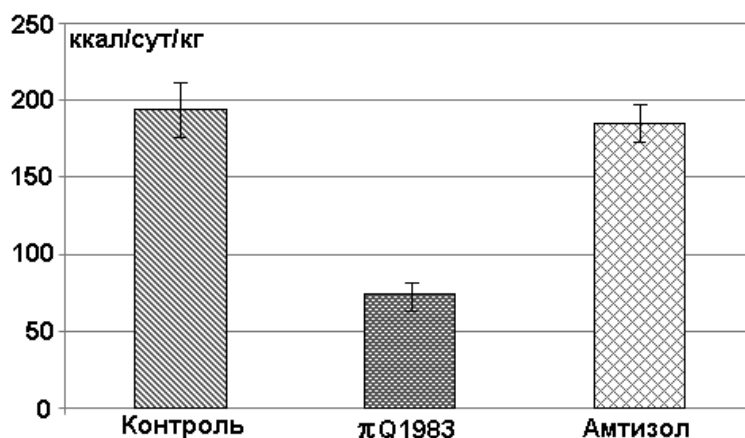


Рис. 5. Влияние вещества $\pi Q1983$ и амтизола на стандартный энергетический обмен крыс после введения внутрь в дозе 100 мг/кг

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, полученные данные в целом подтвердили способность селеносодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ оказывать отчетливо тормозное влияние на интенсивность протекания энергетических процессов в организме млекопитающих, что проявилось в достоверном снижении скорости потребления крысами кислорода – показателя во многом предопределяющего уровень напряжения метаболических процессов в животных тканях.

Как было установлено в первой части исследования, введение крысам изученных веществ ($\pi Q1983$, амтизол) внутрь в равных дозах (100 мг/кг) приводило к изменению динамики потребления O_2 животными из воздуха, ограниченного объемом гипоксической камеры. После применения веществ, крысы, переживавшие состояние остро нарастающей гипоксии, потребляли O_2 меньшей интенсивностью в сравнении с животными контрольной группы. Так, через 90 мин. (период инкубации) после введения вещества $\pi Q1983$ скорость потребления животными O_2 была в 3 раза ниже, чем в контроле. Следует отметить, что на заключительных этапах опытов, т.е. в течение последних 10-15 мин., признаки жизни у крыс (дыхание, моторика) сохранялись на фоне резкого замедления скорости потребления O_2 , которая составляла всего $0,56 \pm 0,07$ мл/мин, в то время как гибель животных наступала при критической концентрации O_2 около 6,0% (в контрольной группе – 10,3%, $p < 0,005$).

На протяжении всех опытов с применением вещества $\pi Q1983$ в условиях ОГ-Гк скорость потребления O_2 крысами была существенно ниже, чем тот же показатель в контрольной группе. Предположительно, это могло способствовать более экономному расходованию кислородных ресурсов и, в свою очередь, повышало вероятность успешного переживания животными гипоксического эпизода, несмотря на непрерывное ухудшение качества вдыхаемого воздуха.

В свою очередь амтизол при тех же условиях не оказывал значительного влияния на стартовый уровень O_2 -потребления. Однако в условиях гипоксического эксперимента его отрицательное влияние на данный показатель было достоверным, причём крысы погибали по достижении более низких концентраций O_2 (9,3%) в сравнении с контролем (10,3%, $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что несмотря на сравнительно слабое влияние амтизола на скорость потребления O_2 крысами, в условиях ОГ-Гк антигипоксикант заметно увеличивал продолжительность жизни животных и повышал их способность выдерживать более жёсткие условия гипоксии.

Результаты экспериментов позволили предположить, что вещество $\pi Q1983$ в условиях формирования у крыс состояния острой экзогенной гипоксии лучше оптимизирует процессы потребления O_2 тканями в сравнении с антигипоксикантом амтизолом. При этом нельзя не отметить, что оба изученных соединения значительно повышали резистентность животных к предельно низким концентрациям O_2 .

Согласно имеющимся литературным данным, фармакологические вещества, антигипоксический эффект которых имеет обыкновение возрастать по мере углубления гипоксического состояния, относят к категории так называемых «истинных» антигипоксикантов [11, 12]. В зависимости от выраженности гипоксического статуса, подобного типа антигипоксические средства, к которым причисляют и амтизол, способны существенно повышать как пассивную, так и активную резистентность организма к острой гипоксии, в то же время, обеспечивая достаточный уровень деятельности его наиболее динамичных функциональных систем и жизненно важных органов [8].

В соответствии с полученными результатами, вещество $\pi Q1983$ и, в меньшей степени, антигипоксикант амтизол особенно заметно ограничивали скорость потребления O_2 животными в тот период, когда их состояние становилось особенно тяжёлым. В связи с этим, не исключается вероятность того, что вещество $\pi Q1983$ реализует свой гипоксопротекторный эффект посредством тех же механизмов, что и «истинные» антигипоксиканты, обеспечивая выживание организма в экстремальных условиях, в первую очередь, за счёт замедления скорости потребления доступного для дыхания O_2 . Следует отметить, что защитные эффекты антигипоксикантов любого типа, включая и «истинные», не могут заменить собой кислород, т.к. наблюдаются лишь в определённых пределах, обычно на фоне значительного кислородного дефицита [16].

В связи с тем, что кислородные запросы организма находятся в прямо пропорциональной зависимости от интенсивности течения энергоёмких химических реакций [10, 12, 13, 16], представлялось необходимым сопоставить реальные энергетические затраты крыс до и после введения выбранных для изучения химических соединений. Комбинация методов Шатерникова и Круга обеспечила достаточную точность полученных результатов, характеризующих степень напряжения энергетических процессов у животных. В ходе исследования для крыс контрольной группы была установлена средняя величина СтЭО – 185,1 ккал/сут/кг, соответствующая данным литературных источников [19].

Опыты показали, что спустя 90 мин. (период инкубации) после введения внутрь вещества $\pi Q1983$ и средства сравнения амтизола в дозах 100 мг/кг СтЭО достоверно уменьшался лишь у животных 1-й опытной группы (вещество $\pi Q1983$) на 61,7%. В свою очередь, введение животным амтизола (2-я опытная группа) сопровождалось лишь тенденцией снижения показателя.

В.М. Виноградов и соавт. (1973) в опытах на мышах с использованием предшественника амтизола антигипоксиканта гутимина обнаружили способность вещества снижать ректальную температуру животных и замедлять энергетический обмен. Оба феномена в дальнейшем рассматривались исследователями как явления, предопределяющие возможность экономии организмом наличных кислородных ресурсов и степень её выраженности.

Установлено, что при развитии острой экзогенной гипоксии любые мероприятия, направленные на не критическое ограничение потребления тканями O_2 , способствует сохранению базового уровня активности энергетических процессов, особенно в жизненно важных органах [12, 16]. Как известно, возможности организма по экономии кислородных ресурсов могут быть реализованы различными способами. Так, есть мнение, что O_2 -сбережение может осуществляться на клеточном уровне посредством ограничения процессов нефосфорилирующего окисления, вплоть до полного их прекращения за счёт подавления кислородзависимого микросомального окисления [9]. В частности, представлены доказательства способности аминотиоловых антигипоксикантов (гутимин,

амтизол)ингибировать при развитии гипоксии активность кислородзависимой монооксигеназной системы микросом печени.Эффект был продемонстрирован в опытах на мышах, выполненных по методике «гексеналовыйсон» [9, 20]. В связи с этим нельзя исключить возможность того, что вещество $\pi Q1983$, обладая в сравнении с амтизолом более выраженным антигипоксическим действием, также способно тормозить активность ферментной системы микросом, что, в конечном счёте, может приводить к снижению расходов O_2 в кислородзависимых биохимических реакциях. В итоге, подавление антигипоксантами монооксигеназной системы предоставляет возможность митохондриальному компартменту клетки доминировать в борьбе за O_2 [17].

В связи с изложенным, представляется интересной гипотеза, высказанная А.В. Евсеевым (2007).Автор в опытах по изучению влияния металлокомплексного соединения (Zn^{2+}) аминотиоловой структуры $\pi Q1104$ на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга крыс обнаружил факты, подтверждающие прямое угнетающее действие вещества на дыхание митохондрий. По предположению А.В. Евсеева, наиболее вероятной точкой реализации антигипоксического действия вещества $\pi Q1104$ в дыхательной цепи митохондрий мог служить её цитохромный фрагмент. Последнее подтверждается данными других авторов, в соответствии с которыми Zn^{2+} существенно ограничивает объёмы электронных потоков в области цитохромов дыхательной цепи на участке *b-c* [7, 18, 21]. Указанный феномен способен замедлить процесс потребления внутриклеточных резервов O_2 , в первую очередь за счёт предупреждения чрезмерно быстрого окисления митохондриями НАД-зависимых субстратов [18, 21]. В частности, присутствие Zn^{2+} в составе молекулы металлокомплекса способно при развитии острой гипоксии ограничить фазную активацию НАД-зависимого окисления в митохондриях энергоёмких органов и тканей, что позволяет существенно отдалить наступление её терминальной стадии. Так как вещество $\pi Q1983$ в составе молекулы то же содержит Zn^{2+} и, подобно соединению $\pi Q1104$, является металлокомплексным соединением, представленный гипотетический механизм действия может иметь место в ходе применения данного вещества с целью коррекции состояния острой экзогенной гипоксии.

Заключение

Полученные результаты, в соответствии с которыми вещество $\pi Q1983$ продемонстрировало способность существенно замедлять скорость потребления животными кислорода на фоне снижения стандартного энергетического обмена, позволяют с большой вероятностью предположить, что в условиях остро формирующегося гипоксического состояния экзогенной природы защитный эффект указанного соединения осуществляется благодаря его способности ограничивать потребление организмом энергии из базовых источников. В первую очередь это касается кислородных ресурсов, используемых тканями для реализации реакций быстрой адаптации к острой гипоксии.

Литература

1. Авербах М. С., Березина М. П., Василевская Н. Е. и др. Большой практикум по физиологии человека и животных / Под ред. Л.Л. Васильева и И.А. Ветюкова. – 1954. – 606 с.
2. Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В., Отаришвили Н.О. и др. Антигипоксикант прямого действия энергосистем в лечении ОИМ // Рос. Мед. Вести. – 2001. – №2. – С. 31-42.
3. Виноградов В.М., Гречко А.Т. Влияние гутимина на процессы запоминания у крыс // Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. – Кишинёв, 1973. – С. 127-129.
4. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксиканты важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксиканты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб., 1994. – Вып.1. – С. 23.
5. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2007. – 224 с.
6. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксикантами. – быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №1. – С. 19-28.
7. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологич. физиол. и эксперим. терапия. – 2004. – №2. – С. 2-11.

8. Наливаева Н.Н., Плеснева С.А., Чекулаева У.Б. и др. Влияние амтизола на биохимические показатели синапсом коры больших полушарий мозга крыс в условиях гипоксии // Физиол. человека. – 1994. – Т.20, №6. – С. 112-117.
9. Плужников Н.Н., Софронов Г.А. Антигипоксанты как усилители естественных защитно-адаптационных реакций организма на гипоксию // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Мат. Рос.науч. конф. – СПб, 1994. – С. 79.
10. Потиевская В.И., Чижов А.Я. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кислородный метаболизм пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. – М., 1997. – С. 238-250.
11. Румянцева С.А., Беневольская Н.Г., Кузнецов О.Р. и др. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // Рус.мед. журнал. – 2007. – Т.15, №10(291). – С. 855-859.
12. Семиголовский Н.Ю. Клиническая классификация антигипоксантов. Фармакотерапия гипоксии и её последствий при критических состояниях // Мат. Всерос. науч. конф. 7-8 окт. 2004 г. – СПб, 2004. – С. 100-102.
13. Соколова Н.А., Говорин А.В. Взаимосвязь некоторых метаболических и электрофизиологических показателей у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма // Забайкальский мед.вестник. 2006. – №4. – С. 4-7.
14. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А. и др. Антигипоксическое действие металлокомплексных селеносодержащих веществ при различных способах введения // ВестникСГМА. – 2012. – №2. – С. 34-40.
15. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение № 2472503.
16. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 912 с.
17. Agani F.H., Pichiul P., Chavez J.P. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia // J. Biol. Chem. – 2000. – V.275. – P. 35863-35867.
18. Branden M., Tomson F., Gennis R.B., Brzezinski P. The entry point of the K-proton-transfer pathway in cytochrome c oxidase // Biochem. – 2002. – V.41. – P. 10794-10798.
19. Prosser C.L. Oxygen, breathing and metabolism // Comparative animal physiology. Third edition, V.I / Ed. C. L. Prosser. – Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders company, 1973. – 563 p.
20. Roffman M., Lal H. Stimulus control of hexobarbital narcosis and metabolism in mice // J. Pharmacol. andExperim. Ther. – 1974. – V.191, N3. – P. 358-369.
21. Song Y., Michonova-Alexova E., Gunner M.R. Calculated Proton Uptake on Anaerobic Reduction of Cytochrome c Oxidase: Is the Reaction Electroneutral? // Biochem. – 2006, V.45. – P. 7959-7975.

Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru