

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-001.8:615.35

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ВЛИЯНИЕ РЕДОКС-АКТИВНЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ НА МАРКЕРЫ ГИПОКСИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

© Евсеев А.В.¹, Сурменёв Д.В.¹, Беленький Э.А.³, Переверзев В.А.², Евсеева М.А.¹, Андрюк О.А.¹, Журович М.В.⁴, Побожий М.А.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83³ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», Россия, 241050, Брянск, ул. Горького, 16а⁴АНО «Хозрасчётная поликлиника» г. Смоленска» Россия, 214000, Смоленск, ул. Тухачевского, 2

Резюме

Цель. Изучить выраженность экспрессии маркеров гипоксии в крови у крыс, а также особенности изменения показателей редокс-состояния плазмы крови при острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне применения металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов.

Методика. Опыты выполнены на крысах-самцах линии Wistar. Состояние ОГ+Гк моделировали помещая животных в стеклянные ёмкости объёмом 1,0 л. Металлокомплексное вещество π Q2721 и аминотиоловые антигипоксические соединения амтизол и суназол вводили однократно в дозах 50 и 100 мг/кг за 60 мин. до герметизации. Результат оценивали по продолжительности жизни в условиях ОГ+Гк. В плазме крови методом ИФА определяли уровень маркёров гипоксии HIF1 α , ЭПО и показатели редокс-состояния – МДА и СОД. Во второй части исследования оценивали влияние антигипоксантов вне гипоксии на уровень HIF1 α , ЭПО и показатели редокс-состояния через 1 и 24 ч. после их введения в дозе 100/мг.

Результаты. Маркеры гипоксии отчётливо реагировали на ОГ+Гк. После введения вещества π Q2721 в дозе 100 мг/кг наблюдали значительное увеличение содержания в крови HIF1 α и ЭПО в сравнении с ОГ+Гк и, особенно, с контролем. Аминотиоловые соединения в той же дозе оказывали сдерживающее влияние на показатели. При изучении редокс-состояния крови отмечено, что вещество π Q2721 снижает уровень МДА на фоне ОГ+Гк, но не оказывает влияния на СОД. Близкие по характеру реакции обеспечивал суназол. Амтизол наряду со снижением уровня МДА, уменьшал активность СОД.

Во второй части исследования было отмечено, что, несмотря на способность изученных веществ вызывать через 1 ч. после введения экспрессию HIF1 α , антигипоксический эффект по истечении 24 ч. сохранялся только на фоне вещества π Q2721.

Заключение. Несмотря на то, что антигипоксический эффект вещества π Q2721 сопоставим с эффектами аминотиоловых антигипоксантов, он, по-видимому, реализуется за счёт других механизмов. Механизмы металлокомплексного соединения следует отнести не к анти-, а к прогипоксическим. Вещество π Q2721 продемонстрировало свою способность обеспечивать в организме редокс-баланс.

Ключевые слова: металлокомплексные вещества, аминотиоловые антигипоксанты, острая гипоксия, маркёры гипоксии, редокс-состояние

INFLUENCE OF REDOX-ACTIVE METAL COMPLEXES ON HYPOXIA MARKERS IN BLOOD PLASMA

Evseev A.V.¹, Surmenjov D.V.¹, Belenky E.A.³, Pereverzev V.A.², Evseeva M.A.¹, Andriuk O.A.¹, Zhurovich M.V.⁴, Pobozhy M.A.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus³Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Bryansk Region, 16a, Gorkogo St., 241050, Briansk, Russia⁴Self-supporting clinic of Smolensk, 2, Tkhachevskogo St., Smolensk, 214000, Russia

Abstract

Objective. To study the severity of expression of markers of hypoxia in the blood of rats and peculiarities of changes of indicators of the blood plasma redox state in acute hypoxia with hypercapnia after introduction of metal complex and aminothiols antihypoxants.

Methods. The experiments were performed on male rats of the Wistar line. Acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was simulated by placing the animals in a glass container with a volume of 1.0 L. Metal-complex substance π Q2721 and aminothiol antihypoxic compounds Amthizole and Sunazole were injected once at doses of 50 and 100 mg/kg 60 min before AH+Hc. The result was assessed according to animal life-span in conditions of AH+Hc. The level of hypoxia markers HIF1A, EPO (erythropoietin) and indicators of redox state – MDA and SOD were determined in blood plasma by ELISA. In the second part of the study, the effect of antihypoxants (out of hypoxia) on the level of HIF1A, EPO and redox indicators in 1 and 24 hours at a dose of 100 mg/kg was evaluated.

Results. Markers of hypoxia showed a clear reaction in AH+Hc condition. After the administration of the substance π Q2721 at a dose of 100 mg/kg, a significant increase in the content of HIF1 α and EPO was observed in comparison with AH+Hc and especially with the control. Aminothiol substances at the same dose had a deterrent effect. In the study of the redox state of blood, it was noted that substance π Q2721 reduces the level of MDA in AH+Hc and thus has no effect on SOD. Similar type of reaction was provided by Sunazole. Amthizole along with a decrease in MDA level, reduced SOD activity. In the second part of the study, it was noted that, despite the ability of the used substances to cause HIF1 α expression 1 hour following their introduction, the antihypoxic effect after a day was observed only in introduction of π Q2721.

Conclusions. Despite the fact that the antihypoxic effect of metal complex compounds π Q2721 is comparable to the aminothiol antihypoxants effects, it is apparently realized through its own mechanisms – not antihypoxic, but the opposite – hypoxic. The substance π Q2721 has confirmed its ability to provide redox balance in the organism.

Keywords: Metal complex substances aminothiol antihypoxants, acute hypoxia, markers of hypoxia, redox state

Введение

С момента установления факта участия кислорода в жизни биологических организмов, научный мир волнует тема повышения устойчивости к гипоксии и ишемии. Основные достижения в этом направлении были обеспечены попытками применения в качестве антигипоксантов новых химических соединений и известных фармакологических средств [5, 7]. В настоящее время исследователи предлагают большое количество веществ, снижающих последствия кислородного голодания. Некоторые из них нашли применение в медицинской практике, или же используются в качестве профилактических/лечебных средств в медицине экстремальных состояний.

Последние сведения, полученные специалистами, работающими в области молекулярной биологии, физиологии и фармакологии, предопределили заметный успех в установлении механизмов формирования гипоксических состояний различного происхождения, а также в разработке методов оценки возможностей адаптации для отдельной клетки и организма в целом к срочной или же долговременной гипоксии. Установлено, что наиболее важными для регуляции кислородного гомеостаза являются механизмы, ответственные за сбалансированное энергетическое состояние клетки. При этом предполагается активное участие реакций редокс-сигнализации – процессов сопряженных с образованием в тканях свободных радикалов и, в первую очередь, активных форм кислорода [6].

Гипоксические состояния, особенно их остро развивающиеся формы, нуждаются в специфических и точных критериях оценки проявления кислородного дефицита, которые могут подтвердить не только факт эффективности потенциального антигипоксанта, но и качественную составляющую защитного эффекта.

Принято считать, что универсальным критерием ответа организма на воздействие гипоксии выступает феномен экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцибельного фактора HIF1 α , который следует отнести к типичным стабилизационным механизмам геномного ответа [9]. Фактор HIF1 α ответственен за формирование долговременной адаптации к гипоксии, а потому представляется удобным индикатором оценки фармакологического воздействия [5].

Известно, что экспрессия HIF1 α сопряжена с течением таких физиологических процессов как гликолиз, гемопоэз, ангиогенез и др., принимающих участие в механизмах быстрой и медленной адаптации к гипоксии [16]. Установлено, что HIF1 α способен существенно повышать продуктивность работы электрон-транспортной цепи в митохондриях за счёт активации взаимодействия изоформ цитохрома с оксидазой, что снижает продукцию окислителей при недостатке кислорода [13].

Встречаются исследования, где в качестве маркера гипоксии используют эритропоэтин (ЭПО) [3]. Общеизвестно, что именно гипоксия провоцирует формирование ЭПО в почках, органах, способных посредством кислородных сенсоров реагировать даже на незначительные изменения напряжения кислорода. В результате выброса в кровь, ЭПО достигает клеток-мишеней в костном мозге и обеспечивает ускорение процесса пролиферации, дифференцировки предшественников эритроцитов. Обнаружение прямой зависимости между содержанием ЭПО в крови и интенсивностью эритропоэза инициировало внедрение в клинику рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для лечения многих заболеваний.

В конце прошлого века в качестве эффективных протекторов острой гипоксии были предложены некоторые производные аминотиолов, такие, например, как амтизол. Позднее появился суназол – комбинация амтизола с сукцинатом [8]. Оба вещества синтезированы фармакологами Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

Сотрудниками кафедры нормальной физиологии Смоленского ГМУ и Научно-исследовательского центра вуза осуществляется поиск антигипоксических средств среди металлокомплексных соединений. Данные вещества в состав комплексной молекулы могут включать различные биологические лиганды. Идея синтеза так называемых «факторов самозащиты», как и её воплощение принадлежит д.х.н. Э.А. Парфёнову. Исследователем предложено более 2000 соединений, синтезированных на базе НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва) [15]. Согласно мнению автора, комплекс биометалла и БАВ способен многократно усиливать эффект лиганда, в том числе и за счёт участия в реакциях поддержания редокс-баланса в тканях, что предопределило высокую вероятность обнаружения среди данной категории веществ антигипоксантов.

По итогам собственных исследований, выполненных на мышах и крысах, подвергавшихся воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), из 10-ти изученных металлокомплексных соединений положительно зарекомендовало себя вещество π Q2721 [12]. Вещество представляет собой анионное комплексное соединение двухвалентного цинка, замещённого уксусной кислотой и 3,3'-диселенодипропионовой кислотой – диацетато(3,3'-диселенодипропионовою кислотой) цинк(II) динатрийпентагидрат формулы $\text{Na}_2[\text{Zn}(\text{II})\text{L}_2\text{L}]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, где



Цель исследования – изучить выраженность экспрессии маркеров гипоксии в крови крыс и динамику изменения показателей редокс-состояния при острой гипоксии с гиперкапнией на фоне применения эффективных металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов.

Методика

Опыты выполнены на 116 крысах-самцах линии Wistar массой 150-170 г. Состояние ОГ+Гк моделировали помещая животных в стеклянные герметичные ёмкости объёмом 1,0 л [7]. Металлокомплексное вещество π Q2721 (n=17) и аминотиоловые антигипоксические соединения амтизол (n=15), суназол (n=18) разводили в 0,5 мл физиологического раствора NaCl и вводили однократно в/б в дозах 50 и 100 мг/кг за 60 мин. до герметизации. Крысам контрольной группы (n=7) вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl. Результат оценивали по продолжительности жизни в условиях ОГ+Гк. После декапитации в плазме крови методом ИФА с помощью стандартных наборов определяли уровень маркеров гипоксии HIF1 α , ЭПО и показатели редокс-состояния – МДА и СОД.

Во второй части исследования оценивали влияние антигипоксантов вне гипоксии на уровень HIF1 α , ЭПО и показатели редокс-состояния через 1 ч. (вещество π Q2721, n=9; амтизол, n=8; суназол, n=8) и 24 ч. (вещество π Q2721, n=10; амтизол, n=7; суназол, n=9) после их введения в дозе 100 мг/кг. Крысам контрольной группы (n=8) вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl.

Все результаты обработаны статистически. Для проверки гипотезы о нормальности распределения исследуемых признаков использовали критерий согласия χ^2 Пирсона с равночастотной

группировкой данных при уровне значимости 0,05. Автоматизацию критерия обеспечивали посредством статистических функций табличного процессора Excel [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Как и ожидалось, антигипоксический эффект отчётливо выявлялся после введения всех изученных веществ. В группе контроля крысы выдерживали состояние ОГ+Гк в течение $35,96 \pm 4,08$ мин. В дозе 100 мг/кг наиболее выразительным оказался суназол ($n=9$; $p<0,005$). Он увеличивал продолжительность жизни крыс в 2,37 раза. Близкий результат был отмечен у вещества $\pi Q2721$ ($n=8$; $p<0,005$) с 2-кратным приростом показателя. Необходимо подчеркнуть, что в дозе 50 мг/кг эффект веществ был сопоставим, но менее выражен.

Результаты применения амтизола были менее выразительными. В дозе 100 мг/кг он увеличивал продолжительность жизни в 1,7 раза ($n=7$; $p<0,01$). В дозе 50 мг/кг эффект не выявлялся ($n=8$; $p>0,05$).

При изучении суточной активности веществ выяснилось, что лишь одно соединение, а именно вещество $\pi Q2721$ в дозе 100 мг/кг сохранило эффект спустя 24 ч. Продолжительность жизни животных составила $75,38 \pm 4,77$ мин., что на 123% превышает контрольный показатель ($p<0,01$).

В ходе биохимической части исследования было установлено, что у животных, подвергавшихся воздействию ОГ+Гк, маркеры гипоксии реагировали довольно отчётливо. Так, на момент гибели крыс HIF1 α и ЭПО превышали контрольные показатели на 30,1% ($p<0,05$) и 18,5% ($p<0,05$) соответственно (рис. 1).

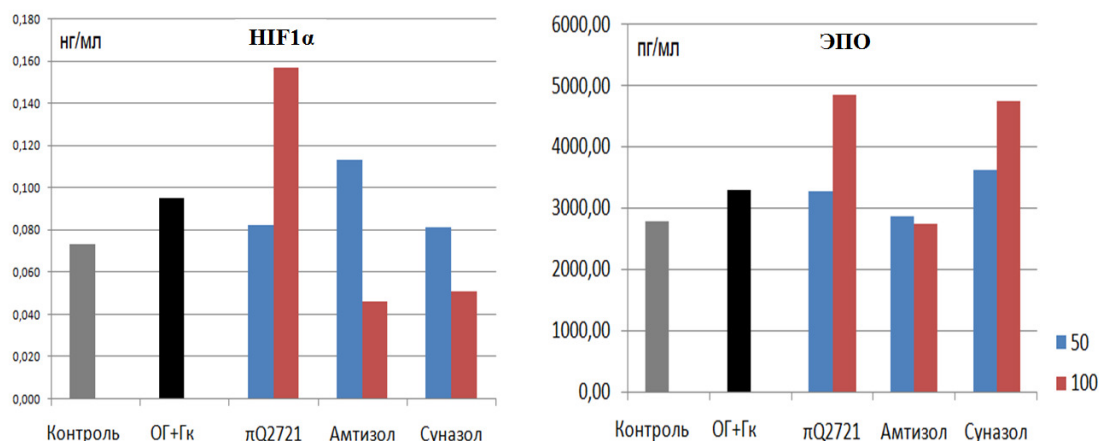


Рис. 1. Влияние веществ на маркеры гипоксии в условиях острой гипоксии (плазма крови). слева – гипоксия-индуцибельный фактор (HIF1 α), справа – эритропоэтин (ЭПО)

Интерпретировать показатели состояния свободно-радикального окисления (СРО) на пике гипоксии оказалась значительно труднее (рис. 2). Как видно из диаграмм, содержание конечного продукта пероксидации липидов МДА на момент оценки возрастала на 66,1% ($p<0,01$), что считают типичным для подобных экспериментов. Активность СОД при этом практически не менялась. При развитии острой гипоксической гипоксии в литературе, как правило, отмечают снижение активности фермента, что объясняют срывом механизмов адаптации в связи с чрезмерным накоплением в тканях супероксида [1].

Увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при развитии ОГ+Гк обычно связывают с проблемами, возникающими в последнем звене электрон-транспортной цепи [7]. Из-за снижения напряжения кислорода в клетке и, обусловленной этим разгрузке дыхательной цепи, происходит потеря электронов на пути их следования к цитохромоксидазе. При этом срабатывает феномен одноэлектронного восстановления кислорода на убихиноне, и как результат наблюдается избыточное образование супероксидного анион-радикала.

Применение на фоне ОГ+Гк антигипоксантов позволило выявить как сходства, так и отличия в осуществлении их защитных эффектов. При изучении влияния вещества $\pi Q2721$ на маркеры

гипоксии было установлено, что в дозе 50 мг/кг показатели либо не изменялись в сравнении с уровнем отмеченным при гипоксии (ЭПО), либо обнаруживал себя сдерживающий эффект (HIF1 α). Однако доза 100 мг/кг приводила к значительному увеличению содержания HIF1 α на 65,3% ($p < 0,005$) в сравнении с ОГ+Гк и на 115,1% ($p < 0,001$) в сравнении с контролем. В отношении ЭПО отмечалась схожая динамика – рост на 46,7% ($p < 0,05$) и 74,0% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1).

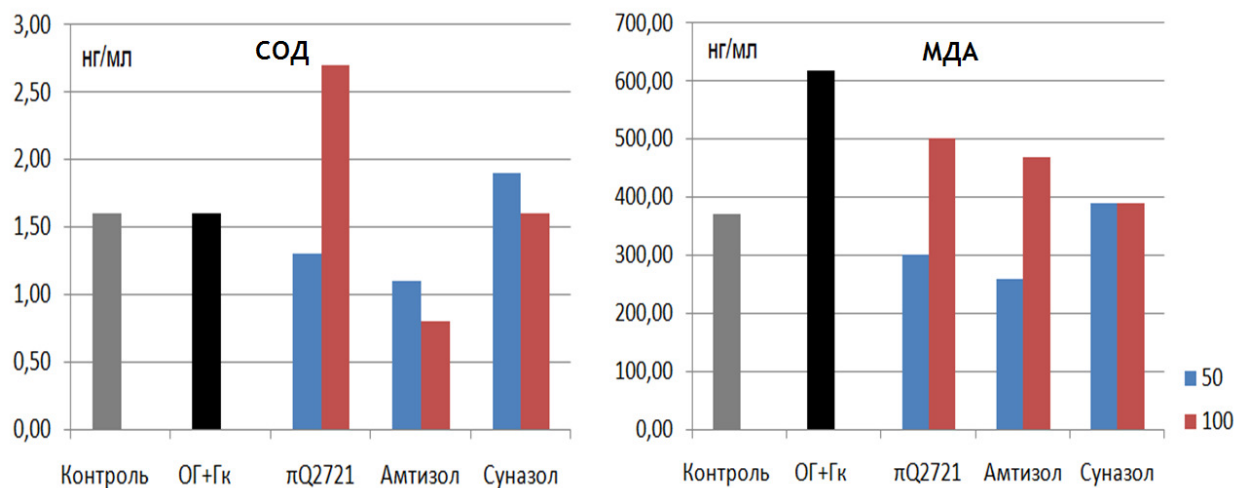


Рис. 2. Влияние веществ на показатели редокс-состояния плазмы крови в условиях острой гипоксии. слева – супероксиддисмутаза (СОД), справа – малоновый диальдегид (МДА)

Что касается защитного действия аминотиоловых соединений, то для дозы 50 мг/кг их влияние на HIF1 α мало отличалось от эффекта вещества π Q2721. Но при 100 мг/кг наблюдали снижение показателя – для амтизола до 51,6% ($p < 0,05$) и до 46,3% ($p < 0,05$) для суназола. Анализ влияний аминотиоловых антигипоксантов на продукцию ЭПО показал существенные внутригрупповые отличия. Амтизол в обеих дозировках нивелировал экспрессию ЭПО на фоне ОГ+Гк, тогда как суназол обеспечивал его рост, который при 100 мг/кг достигал значения равного эффекту π Q2721. Таким образом, были получены данные, демонстрирующие существенные различия в механизмах антигипоксического действия для цинксодержащего металлокомплекса и производных аминотиолов.

В процессе изучения редокс-состояния внутренней среды в условиях применения веществ оценивали их влияние на активность СОД и уровень МДА. В частности, вещество π Q2721 в дозе 50 мг/кг после ОГ+Гк статистически значимо не изменяло активность фермента. Однако после 100 мг/кг активность СОД резко повышалась (+68,8%; $p < 0,01$). По динамике изменения содержания МДА в крови после введения π Q2721 можно было заключить, что вещество обладает антиоксидантным действием. Следует отметить, что аминотиоловые антигипоксанты тоже понижали уровень МДА (рис. 2). Суназол в отношении СОД оказывал сходное с π Q2721 влияние, причём проявлял большую активность в дозе 50 мг/кг. Амтизол же оказывал отчётливое ингибирующее влияние на СОД.

Далее была предпринята попытка отследить признаки активности изученных антигипоксантов через 1 и 24 ч. после введения. В этих опытах все изученные субстанции вводили в дозе 100 мг/кг (рис. 3). Как выяснилось, все вещества через 1 ч. в разной степени вызывали экспрессию HIF1 α . Наиболее выраженный эффект обеспечивал суназол (+102,7%; $p < 0,01$). Действие вещества π Q2721 было менее ярким (+57,0%; $p < 0,005$). Самый скромный результат отмечен у амтизола (+27,4%; $p < 0,05$). Спустя 24 ч. активность веществ по данному маркеру практически не определялась.

Что касается ЭПО, то через 1 ч. наиболее существенный сдвиг обеспечило вещество π Q2721 (+67,5%; $p < 0,01$), причём эффект сохранялся и спустя 24 ч. В свою очередь, аминотиолы через 1 ч. после введения достоверно не изменяли уровень ЭПО. Однако по истечении 24 ч. у суназола был зафиксирован положительный эффект, соизмеримый с эффектом вещества π Q2721.

В последнее время мало кто сомневается, что накопление в организме HIF1 α представляет собой защитную реакцию в ответ на кислородный дефицит [11]. При формировании гипоксии, независимо от её природы, белок HIF1 вызывает экспрессию генов, что обеспечивает мобилизацию адаптивных процессов в клетке и приводит к увеличению эритропоэза. В связи с

этим, повышение продукции ЭПО при гипоксии следует рассматривать как HIF-зависимый процесс.

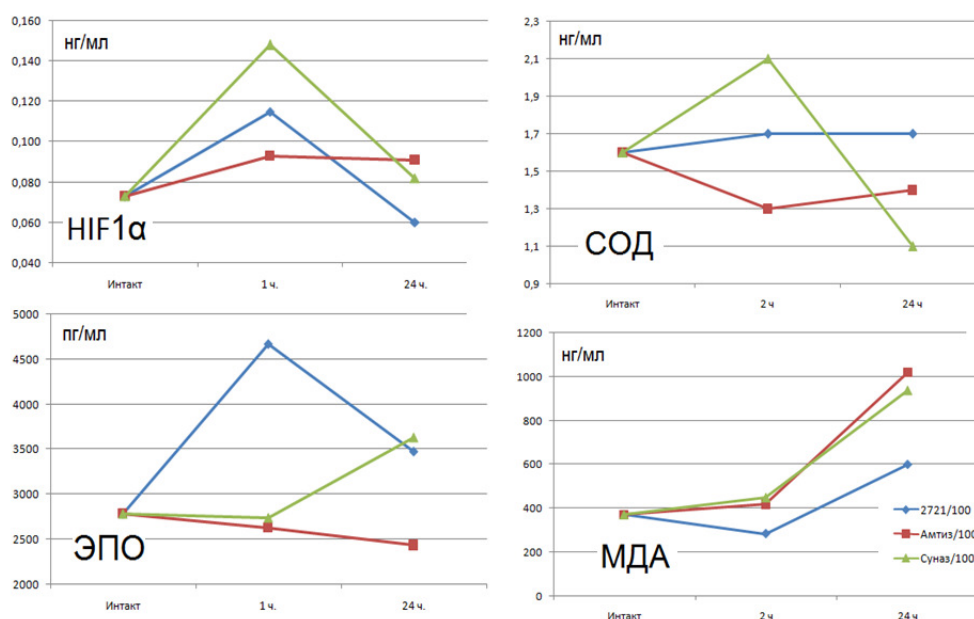


Рис. 3. Маркеры гипоксии и показатели редокс-состояния плазмы крови через 1 и 24 ч. после введения веществ. слева – маркеры гипоксии (HIF1α, ЭПО), справа – показатели редокс-состояния (СОД, МДА)

В отношении изменения редокс-баланса при развитии гипоксии, практически все исследователи констатируют активизацию СРО, что проявляется увеличением содержания различных продуктов ПОЛ [10]. При этом активность СОД обычно снижается, а каталазы – возрастает. Некоторые из представленных фактов нашли подтверждение и в собственных опытах.

Следует отметить, что изученные вещества через 24 ч. после введения в разной степени вызывали активацию процессов ПОЛ, но их влияние на главный фермент антиокислительной системы – СОД, было маловыразительным. Существует мнение, что изменение редокс-состояния в жидких средах организма выполняет сигнальную функцию в комплексном ответе на гипоксическое воздействие. В исследовании Жуковой А.Г. (2005) отмечен феномен активации HIF1α в результате повышения содержания активных форм кислорода при гипоксических процессах. Возмущение СРО рассматривают как ранний признак деструктивных изменений в организме. В связи с этим, нивелировка подобных сдвигов путём использования редокс-активных веществ должна смягчать последствия гипоксии.

Таким образом, результаты исследования позволили выявить отличия в реализации антигипоксических механизмов для металлокомплекса πQ2721 и аминотиолов – амтизола и суназола. Исходя из данных предыдущих исследований и сведений представленных в статье можно предположить, что антигипоксиканты из группы металлокомплексов, в отличие от производных аминотиолов, не только не оптимизируют работу митохондрий по утилизации кислорода, что характерно для аминотиоловых антигипоксикантов, но напротив, снижают пропускную способность электрон-транспортной цепи. Этот факт был продемонстрирован ранее на примере вещества πQ1104 – (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрат), которое замедляло процессы митохондриального дыхания в ткани головного мозга, а в высоких дозах даже нарушало процессы сопряжения окисления и фосфорилирования [2]. Тем не менее, эффект угнетения электрон-транспортной цепи до определённого момента может положительно влиять на способность переживания организмом состояния острой гипоксической гипоксии, т.к. на фоне действия такого рода химических соединений в принципе ограничивается возможность потребления кислорода тканями. Увеличение уровня маркеров гипоксии после введения πQ2721 также говорит в пользу предлагаемой гипотезы.

Что касается способности цинксодержащего вещества πQ2721 оказывать модулирующие эффекты в отношении состояния антиокислительной системы организма, то и этот факт был предъявлен в ходе исследования. Известно, что окислительную активность металлов во многом предопределяет уровень содержания в организме низкомолекулярных антиоксидантов – глутатиона, цистеина,

мощность антиоксидантных ферментов, а также наличие кофакторов в виде цинка и селена [6]. Цинк, как известно, является элементом активного центра Cu, Zn-супероксиддисмутазы. К тому же, ионизированный цинк обладает антиокислительной активностью, реализующуюся посредством вытеснения прооксидантных металлов из металлоферментов и активизации антиокислительных ферментов. К примеру, даже обычный сульфат цинка обнаруживает антиоксидантный эффект в модельных системах (10^{-3} - 10^{-4} М) [1].

Опираясь на представленные доводы, можно с достаточной уверенностью предположить, что структурные особенности вещества π Q2721 способны усиливать биологическую активность как металла (цинка) так и лигандов (уксусная и 3,3'-диселенодипропионовая кислоты) за счёт облегчения их проникновения в биологические среды организма, где и те и другие вступают во взаимодействие с ферментами антиокислительной защиты, блокируя начальные этапы пероксидации фосфолипидов реактивными формами кислорода.

Выводы

1. При развитии острой гипоксии с гиперкапнией гипоксические маркёры HIF1 α и ЭПО отчетливо реагируют при одновременном изменении редокс-состояния организма в сторону усиления окислительных процессов.
2. Несмотря на то, что антигипоксический эффект металлокомплексного соединения π Q2721 сопоставим с таковыми для аминотиоловых антигипоксантов, он реализуется за счёт иных механизмов, которые следует отнести не антигипоксическим, а, скорее, к прогипоксическим.
3. Вещество π Q2721 в ходе исследования подтвердило активность в отношении своего участия в регуляции окислительно-восстановительных реакций и поддержании редокс-баланса в тканях.
4. Антигипоксический эффект вещества π Q2721 введённого в/б в дозе 100 мг/кг, в отличие от аминотиоловых антигипоксантов, сохраняется на протяжении суточного интервала, что также подтверждается динамикой маркёров гипоксии HIF1 α и ЭПО. Продолжительность жизни крыс при этом увеличивается более чем в 2 раза.

Литература (references)

1. Будко Е.В., Ямпольский Л.М., Барчуков А.В. Про- и антиоксидантная активность ионов цинка на различных оксидантных моделях // Естественные науки и медицина: теория и практика. Сборник статей по материалам II-IV международной научно-практической конференции №2-4(2). Новосибирск: СибАК, 2018. – С. 52-60. [Budko E.V., Jampol'skij L.M., Barchukov A.V. *Estestvennyye nauki i medicina: teorija i praktika. Sbornik statej po materialam II-IV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii №2-4(2)*. Natural Sciences and medicine: theory and practice. Collection of articles on the materials of II-IV international scientific-practical conference №2-4(2). – 2018. – P. 52-60. (in Russian)]
2. Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Вещество π Q1104 (комплексное соединение Zn²⁺ и N-ацетил-L-цистеина) в ряду антигипоксантов метаболического типа действия // Психофармакология и биологическая наркология. Спецвыпуск. – 2007. – №7. – С. 1684. [Evseev A.V., Pravdivcev V.A., Evseeva M.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija. Specvypusk*. Psychopharmacology and biological narcology. Special issue. – 2007. – N7. – P. 1684. (in Russian)]
3. Кудряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Рогальская Е.А. Эритропозтин как маркёр гипоксии у больных сердечно-сосудистой недостаточностью // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18(56). – С. 179. [Kudrjashov A.A., Rivnjak M.I., Koloskova N.N., Rogal'skaja E.A. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN*. Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevanija. – 2017. – V.18(56). – С. 179. (in Russian)]
4. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
5. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I.,

- Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 37-44. (in Russian)]
6. Парфёнов Э.А. Сопрягающие эффекторы редокс-регуляции как факторы самозащиты. – LAP LAMBERT Academic Publishing RU. – 2016. – 396 с. [Parfjonov Je.A. *Sopryagajushhie jeffektory redoks-reguljicii kak faktory samozashhity*. Coupling redox-regulation effectors as self-defense factors. – LAP LAMBERT Academic Publishing RU. – 2016. – 396 p. (in Russian)]
 7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory gipoksii*. Metabolic correctors of hypoxia. – Saint-Petersburg: Inform-Novigator. – 2010. – 912 p. (in Russian)]
 8. Шербашов К.А., Башарин, В.А., Марышева В.В. и др. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отёке лёгких, вызванном оксидом азота (IV) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 65-68. [Sherbashov K.A., Basharin, V.A., Marysheva V.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews in clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
 9. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С. и др. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. – 2015. – №4. – С. 4-15. [Shustov E.B., Karkishhenko N.N., Dulja M.S. i dr. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2015. – N4. – P. 4-15. (in Russian)]
 10. Bailey D.M., Rasmussen P., Evans K.A. et al. Hypoxia compounds exercise-induced free radical formation in humans; partitioning contributions from the cerebral and femoral circulation // Free Radical Biology and Medicine. – 2018. – V.20(124). – P. 104-113.
 11. English S.G., Hadj-Moussa H., Storey K.B. MicroRNAs regulate survival in oxygen-deprived environments // Journal of Experimental Biology. – 2018. – V.28(221). – P. 23.
 12. Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A. et al. The impact of the new metal-complex (ZnII) selenium-containing compound πQ2721 on the resistance of rats to acute hypoxic hypoxia // Chronicles of Pharmaceutical Science. – 2018. – V.2, N2. – P. 493-501.
 13. Gordan J.D., Thompson C.B., Simon M.C. HIF and c-Myc: Sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation // Cancer Cell. – 2007. – N12. – P. 108-113.
 14. Kai S., Tanaka T., Matsuyama T. et al. The volatile anesthetic isoflurane differentially suppresses the induction of erythropoietin synthesis elicited by acute anemia and systemic hypoxemia in mice in an hypoxia-inducible factor-2-dependent manner // European Journal of Pharmacology. – 2014. – V.732. – P. 43-49.
 15. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biometalls and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy. – Nova Science Publishers: New York, 2001. – 278 p.
 16. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia // FASEB Journal. – 2001. – V.15, N11. – P. 2445-2453.
 17. Zhukova A.C., Sazontova T.G. Hypoxia inducible factor-1α: function and biological role // Hypoxia Medical Journal. – 2005. – N3-4. – P. 34-41.

Информация об авторах

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Сурменёв Дмитрий Викторович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: surmenevd@rambler.ru

Беленький Альберт Эдуардович – начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», подполковник внутренней службы. E-mail: belenky1967@yandex.ru

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Андрюк Олег Александрович – врач-выпускник ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olegandr7@mail.ru

Журович Марта Викторовна – врач-офтальмолог АНО «Хозрасчётная поликлиника г. Смоленска». E-mail: M.zhurovich@inbox.ru

Побожий Максим Александрович – врач-выпускник ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». Минздрава России E-mail: mr.pobozhy@mail.ru