

УДК [612.27:612.015.3]:612.014.46

ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА π Q1983 НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ

© 2015 г. Д. В. Сосин, А. В. Евсеев, В. А. Правдивцев, *Э. А. Парфенов

Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск

*НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва

В опытах на крысах проведена оценка стандартного энергетического обмена у животных на фоне действия нового металло-комплексного антигипоксического вещества π Q1983 после введения per os в дозе 100 мг/кг. В качестве средства сравнения был использован известный антигипоксикс амтизол в той же дозе. Установлено, что через 90 мин после применения вещества π Q1983 снижает степень напряжения энергетических процессов в организме с $(194,4 \pm 0,7)$ ккал/сут/кг (контроль) до $(74,5 \pm 0,5)$ ккал/сут/кг (π Q1983), при этом эффект амтизола не был достоверен. Также обнаружено, что в условиях нарастающей острой экзогенной гипоксии вещество π Q1983 значительно и амтизол в меньшей мере снижают скорость потребления животными кислорода, что может повышать их устойчивость к недостатку кислорода. Снижение кислородопотребления, вероятно, обусловлено тормозящим влиянием изученных соединений, и особенно вещества π Q1983, на энергоёмкие процессы в организме.

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

INFLUENCE OF SUBSTANCE π Q1983 ON ENERGY METABOLISM AND OXYGEN CONSUMPTION DURING ACUTE EXOGENOUS HYPOXIA

D. V. Sosin, A. V. Yevseyev, V. A. Pravdivtsev, *E. A. Parfenov

Smolensk State Medical Academy, Smolensk

*Russian Oncological Scientific Center named after N. N. Blokhin, Moscow, Russia

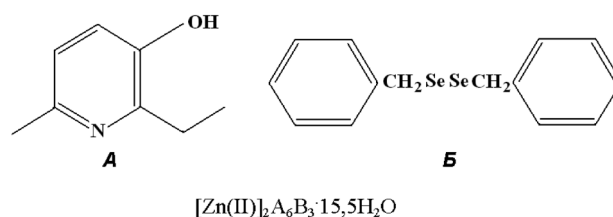
The assessment of standard energy metabolism has been measured in rats after per os introduction of a new antihypoxic metal-complex substance π Q1983 with a dose 100 mg/kg. The well-known antihypoxant amthizole was used as a substance for comparison in the same dose. It had been established that 90 min after using π Q1983, activity of body energy processes decreased from 194.4 ± 0.7 kcal/day/kg (the control group) to 74.5 ± 0.5 kcal/day/kg (π Q1983), but the effect of amthizole was not reliable. It has also been revealed that both substances (π Q1983 significantly, amthizole slightly) decreased the rats' oxygen consumption rate during rising acute exogenous hypoxia that could increase the animals' resistance to the oxygen deficit. Probably, the decreased oxygen consumption was caused by the inhibitory effects of the studied substances, especially that of substance π Q1983, on body energy-intensive processes.

Keywords: energy metabolism, oxygen, acute hypoxia, rats

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 π Q1983, эффективно защищает лабораторных животных (мышь, крыса) от последствий, обусловленных развитием острой экзогенной гипоксии. На фоне действия вещества π 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 π Q1983 представляет собой гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (добензилдиселенидо)] дицинк (II) пентадекагидрат — 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 π Q1983

Целью работы явилась оценка влияния вещества π Q1983 после введения внутрь на величину стандартного энергетического обмена крыс и интенсив-

ность потребления животными кислорода в условиях остро формирующегося гипоксического состояния экзогенной природы.

Методы

Материалом для экспериментальных исследований послужили 54 половозрелые крысы-самцы линии Wistar массой 170–180 г. Отбор по другим параметрам не требовался. Все опыты выполнены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003).

Предварительно крыс делили на 6 групп по 9 особей. В первой 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 170–180 г;
- нахождение в условиях вивария по 4–5 особей в клетке;
- постоянная температура окружающего воздуха 20–22 °С;
- ректальная температура перед опытом не менее 36,5 °С и не более 37,5 °С;
- 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. 2). Перевод кислородных объёмов в калорические единицы производили по классической методике А. Крога.

Первой опытной группе вещество $\pi Q1983$ вводили *per os* в желудок через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив в 3 мл изотонического раствора NaCl. Веществом сравнения служил антигипоксикант амтизол. Антигипоксикант 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.

Перед каждым опытом камеру Шатерникова вентилировали в течение 20–30 мин, пропуская

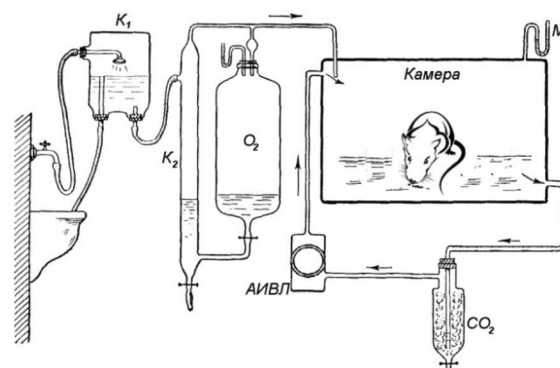


Рис. 2. Схема аппарата для исследования газообмена у крысы по модифицированному методу М. Н. Шатерникова [1]

Примечание. АИВЛ — аппарат искусственной вентиляции лёгких; O_2 — кислородная ёмкость; CO_2 — поглотитель углекислоты (натронная известь); K_1 и K_2 — компенсаторы давления в ёмкости с кислородом; М — датчик атмосферного давления.

через неё атмосферный воздух. Для объективной параметризации полученных результатов проводили дополнительное тестирование модели с помощью кислородного газового анализатора АНК-7631М (Россия, ФГУП «Смоленское ПО «Аналитприбор»), 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).

Во второй 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 их 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. 3).

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.

Для изучения воздействия вещества $\pi Q1983$ и амтизола на скорость потребления крысами O_2 субстанции вводили так же, как и в первой части исследования, в тех же дозах: 1-я группа — вещество $\pi Q1983$, 2-я группа — амтизол, 3-я (контрольная)

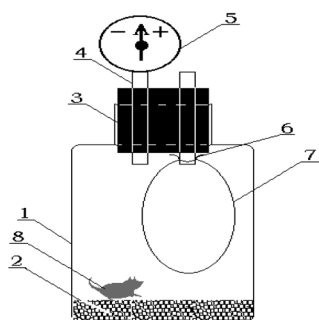


Рис. 3. Устройство для моделирования у крысы состояния острой гипоксии без гиперкапнии

Примечание. 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.

группа — изотонический раствор NaCl . После помещения животных в условия эксперимента (ОГ-Гк) их гибель констатировали в момент полной остановки дыхания.

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 статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования для определения величины СтЭО животных последовательно помещали в камеру Шатерникова. Было установлено, что скорость потребления O_2 крысами контрольной и обеих опытных групп составила соответственно: $(0,64 \pm 0,37)$ мл/ч/г (вещество πQ1983); $(1,59 \pm 0,42)$ мл/ч/г (амтизол); $(1,67 \pm 0,53)$ мл/ч/г (контроль). С помощью усредненного калорического эквивалента кислорода Крюга объёмные величины были переведены в калорические единицы (рис. 4).

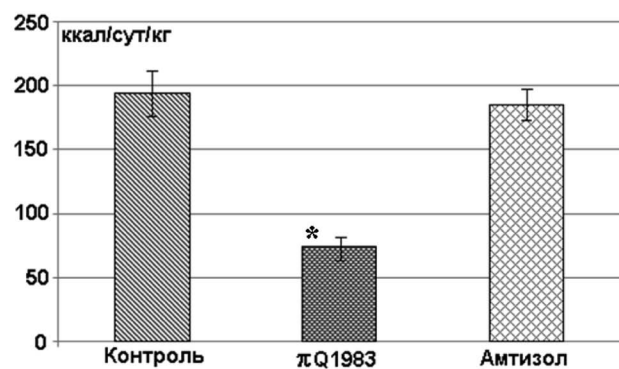


Рис. 4. Влияние вещества πQ1983 и амтизола на стандартный энергетический обмен крыс после введения внутрь в дозе 100 мг/кг
Примечание. * $p < 0,01$ при сравнении с контролем.

Как видно из диаграмм, средняя величина СтЭО для крыс контрольной группы составляла $(194,4 \pm$

$0,7)$ ккал/сут/кг, что соответствует уровню средних энергетических потребностей для белой крысы. Применение вещества πQ1983 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 ($p < 0,01$).

Влияние амтизола на СтЭО было гораздо слабее в сравнении с эффектом вещества πQ1983 — спустя 15 мин опыта отмечали лишь тенденцию к снижению показателя ($p > 0,05$). Тем не менее последнее не исключало возможность отрицательного влияния амтизола на энергетический обмен крыс, находящихся в условиях формирования острой экзогенной гипоксии.

Во второй части исследования изучали влияние тех же веществ на скорость потребления крысами O_2 в условиях остро формирующейся экзогенной гипоксии. Как видно из представленных на рис. 5 графиков, после помещения животных 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 .

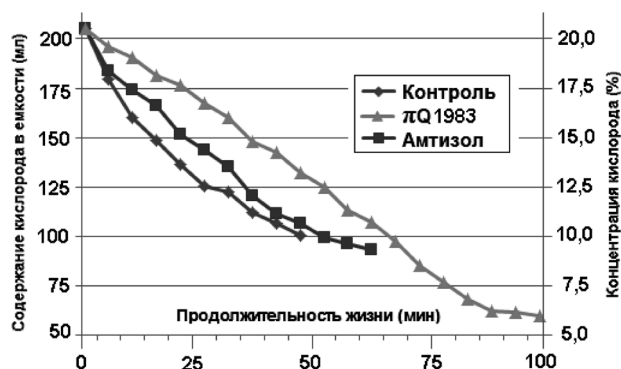


Рис. 5. Динамика потребления крысами O_2 из доступного для дыхания воздуха в контроле и на фоне действия вещества πQ1983 (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения внутрь

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 мин присутствия крыс в гипоксических камерах была статистически значимо ($p < 0,01$) ниже исходной (в 2 раза).

Далее и 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 %.

Введение крысам металлокомплексного соединения πQ1983 (1-я опытная группа) приводило к существен-

ному снижению скорости потребления O_2 (см. рис. 5). 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 ($p < 0,01$). Дальнейшие наблюдения показали, что на протяжении 80 мин эксперимента уровень потребления O_2 оставался стабильно низким, а в последние 15 мин падал до $(0,56 \pm 0,07)$ мл/мин, т. е. снижался в 3 раза ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что животные, защищённые 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 составляла $(4,18 \pm 0,18)$ мл/мин и практически не отличалась от исходного показателя контрольной группы. Последующие 30 мин наблюдали статистически значимое в сравнении с группой контроля замедление скорости O_2 -потребления до $(2,11 \pm 0,16)$ мл/мин ($p < 0,05$), а с момента достижения концентрации O_2 12,2 % и вплоть до завершения опыта — $(1,10 \pm 0,08)$ мл/мин ($p < 0,01$). 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 в течение всего эксперимента было более отчётливым, 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.

Обсуждение результатов

Таким образом, полученные данные в целом подтвердили способность селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ оказывать отчётливое тормозное влияние на интенсивность протекания энергетических процессов в организме млекопитающих, что также проявилось в статистически значимом снижении скорости потребления крысами кислорода — показателя, во многом определяющего уровень напряжения метаболических процессов в животных тканях.

Как показали опыты первой части исследования, после введения внутрь вещества $\pi Q1983$ и средства сравнения амтизола в дозах 100 мг/кг СтЭО статистически значимо уменьшался только 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 с соавт. [3] в экспериментах на мышах с использованием предшественника амтизола антигипоксанта гутимина впервые обнаружили способность вещества снижать ректальную температуру животных и замедлять энергетический обмен. Оба феномена в дальнейшем рассматривались исследователями как явления, предопределяющие возможность экономии наличных кислородных ресурсов организмом и степень её выраженности.

Во второй части исследования было установлено, что введение крысам изученных веществ ($\pi Q1983$, амтизол) внутрь в изучаемой дозе приводило к изменению динамики потребления O_2 животными из воздуха, ограниченного объёмом гипоксической камеры. После применения обоих веществ крысы, переживавшие состояние остро нарастающей гипоксии, потребляли O_2 с 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.

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 статистически значимым, 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 антигипоксанта 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 антигипоксантами амтизолом. При этом

нельзя не отметить, что оба изученных соединения существенно 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» антигипоксантов [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, обеспечивая в то же время 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, антигипоксант амтизол особенно заметно ограничивали скорость потребления O_2 животными в 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» антигипоксанты, обеспечивая выживание организма в экстремальных условиях в первую очередь за счёт замедления скорости потребления доступного для дыхания O_2 . Следует отметить, что защитные эффекты антигипоксантов любого типа, включая и «истинные», не могут заменить собой кислород, т. к. наблюдаются лишь в относительно узких пределах, обычно на фоне значительного кислородного дефицита [16].

Так как 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 Крога 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].

Известно, что при развитии острой экзогенной гипоксии любые мероприятия, направленные на некритическое ограничение потребления тканями O_2 , способствует сохранению базового уровня активности энергетических процессов, особенно в жизненно важных органах [12, 16]. При этом 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 митохондриального окисления [9].

В частности, представлены доказательства способности аминотиоловых антигипоксантов (гутимин, амтизол) при развитии гипоксии ингибировать активность кислородзависимой монооксигеназной системы микросом печени. Эффект был продемонстрирован в опытах на мышах, выполненных по методике «гексеналовый сон» [9, 20]. С учетом этого не исключено, 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 с ещё большим успехом доминировать в борьбе за O_2 [17].

В связи с этим представляет определённый интерес гипотеза А. В. Евсеева (2007) [5]. Автор в опытах по изучению влияния металлокомплексного соединения аминотиоловой структуры $\pi Q1104$ (комплексобразователь — Zn^{2+}) 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 заметно повысить экономичность процессов окислительного фосфорилирования, что может затруднить процесс оперативного использования 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 тоже содержит Zn^{2+} и, подобно соединению $\pi Q1104$, является металлокомплексным соединением, представленный гипотетический механизм действия может иметь место в ходе реализации антигипоксического эффекта данного вещества при развитии острой экзогенной гипоксии.

Таким образом, 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 должно касаться кислородных ресурсов, используемых тканями для реализации реакций быстрой адаптации к острой гипоксии.

Список литературы

1. Авербах М. С., Березина М. П., Василевская Н. Е. Большой практикум по физиологии человека и животных / под ред. Л. Л. Васильева и И. А. Ветюкова. М.: Высшая школа, 1954. 606 с.
2. Андриадзе Н. А., Сукоян Г. В., Отаришвили Н. О., Чикобаева Е. А., Варазанашвили Н. А., Яровая Е. В., Гуледани Н. Е., Татулашвили Д. Р., Карсанов Н. В. Антигипоксанта прямого действия энергосистем в лечении ОИМ // Российские медицинские 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. Антигипоксанта — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанта 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 антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1, № 1. С. 19–28.
7. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2004. № 2. С. 2–11.
8. Наливаева Н. Н., Плесева С. А., Чекулаева У. Б. Влияние амтизола на биохимические показатели синапсом коры больших полушарий мозга крыс в условиях гипоксии // Физиология человека. 1994. Т. 20, № 6. С. 112–117.
9. Плужников Н. Н., Софронов Г. А. Антигипоксанта как усилители естественных защитно-адаптационных реакций организма на гипоксию // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы. 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. Румянцев С. А., Беневоляская Н. Г., Кузнецов О. Р., Силина Е. В., Рыжова Д. Д., Свищева С. П. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 10. С. 855–859.
12. Семиголовский Н. Ю. Клиническая классификация антигипоксанта. Фармакотерапия гипоксии и её последствий при критических состояниях // Материалы Всероссийской научной конференции. 7–8 окт., 2004 г. Санкт-Петербург, 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 медицинский вестник. 2006. № 4. С. 4–7.
14. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А., Евсеева М. А. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012. № 2. С. 34–40.
15. Сосин Д. В., Парфенов Э. А., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Евсеева М. А. Антигипоксическое средство: пат. 2472503 Рос. Федерация. № 2472503; заявл. 02.10.11; опубл. 20.01.2013. Бюл. № 2. 6 с.
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. Vol. 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. Vol. 41. P. 10794–10798.
19. Prosser C. L. Oxygen, breathing and metabolism // Comparative animal physiology. Third edition, Vol. 1 / 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. and Experim. Ther. 1974. Vol. 191, N 3. 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, Vol. 45. P. 7959–7975.

References

1. Averbakh M. S., Berezina M. P., Vasilevskaya N. E. *Bol'shoi praktikum po fiziologii cheloveka i zhivotnykh* [Large Human and Animal Physiology Practical Course], eds. L. L. Vasil'ev, I. A. Vetyukov. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1954, 606 p.
2. Andriadze N. A., Sukoyan G. V., Otariashvili N. O., Chikobaeva E. A., Varazanashvili N. A., Yarovaya E. V., Guledani N. E., Tatulashvili D. R., Karsanov N. V. Antihypoxant of direct energy systems action in treatment of AMI. *Rossiiskie meditsinskie vesti* [Russian Medical News]. 2001, 2, pp. 31–42. [in Russian]
3. Vinogradov V. M., Grechko A. T. Vliyanie gutimina na protsessy zapominaniya u krys [Influence of gutimin on memorization processes in rats]. In: *Povyshenie rezistentnosti organizma k ekstremal'nyim vozdeistviyam* [Increase of body resistance to extreme impacts]. Kishinev, 1973. S. 127–129.
4. Vinogradov V. M., Smirnov A. V. Antigipoksanty - vazhnyi shag na puti razrabotki farmakologii energeticheskogo obmena [Antihypoxants - important step on pathway to energy metabolism pharmacology development]. In: *Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy* [Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects]. Saint Petersburg, 1994, iss. 1, p. 23.
5. Evseev A. V., Shabanov P. D., Parfenov E. A., Pravdivtsev V. A. *Ostraya gipoksiya: mekhanizmy razvitiya i korrektsiya antioksidantami* [Acute hypoxia: mechanisms of formation and correction by antioxidants]. Saint Petersburg, Elbi-SPb Publ., 2007, 224 p.
6. Zarubina I. V. Principal hypoxic conditions of pharmacotherapy by antihypoxants - fast-acting correctors of metabolism. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]. 2002, 1 (1), pp. 19–28. [in Russian]

7. Luk'yanova L. D. Role of bioenergetic disturbances in hypoxia pathogenesis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy] 2004, 2, pp. 2-11. [in Russian]
8. Nalivaeva H. H., Plesneva S. A., Chekulaeva U. B. Influences of amthizole on biochemical parameters of brain cortex synaptosomes of rats in hypoxia condition. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 1994, 20 (6), pp. 112-117. [in Russian]
9. Pluzhnikov N. N., Sofronov G. A. Antigipoksanty kak usiliteli estestvennykh zashchitno-adaptatsionnykh reaktsii organizma na gipoksiyu [Antihypoxants as intensifiers of body natural defense-adaptive reactions to hypoxia]. In: *Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy* [Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects]. Saint Petersburg, 1994, p. 79.
10. Potievskaya V. I., Chizhov A. Ya. Vliyaniye preryvistoi normobaricheskoi gipoksii na kislorodnyi metabolizm patsientov s zabolevaniyami serdechno-sosudistoi sistemy [Impact of intermittent isobaric hypoxia on oxygen metabolism in patients with cardiovascular system diseases]. In: *Preryvistaya normobaricheskaya gipoksiterapiya* [Intermittent Normobaric Hypoxic Therapy]. Moscow, 1997, pp. 238-250.
11. Rumyantseva S. A., Benevol'skaya N. G., Kuznetsov O. P., Silina E. V., Ryzhova D. D., Svishcheva S. P. Neuroprotective therapy in angioneurology. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2007, 15 (10), pp. 855-859. [in Russian]
12. Semigolovskii N. Yu. Klinicheskaya klassifikatsiya antigipoksantov. Farmakoterapiya gipoksii i ee posledstviy pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Clinical classification of antihypoxants. Pharmacotherapy of hypoxia and its complications in critical states]. In: *Materialy Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii. 7-8 okt., 2004 g. Sankt-Peterburg* [Proceedings of All-Russian Scientific Conference. 7-8 Oct. 2004, Saint Petersburg], 2004, pp. 100-102.
13. Sokolova H. A., Govorin A. B. Interaction between some metabolic and electrophysiological parameters in patients with unstable Angina Pectoris complicated by ventricular arrhythmias. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik* [Trans-Baikal Medical Bulletin]. 2006, 4, pp. 4-7. [in Russian]
14. Sosin D. V., Evseev A. V., Parfenov E. A., Pravdivtsev V. A., Evseeva M. A. Antihypoxic action of metal-complex selenium-containing substances after different introductions. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii* [Bulletin of Smolensk State Medical Academy]. 2012, 2, pp. 34-40. [in Russian]
15. Sosin D. V., Parfenov E. A., Evseev A. V., Pravdivtsev V. A., Evseeva M. A. *Antigipoksicheskoe sredstvo. Pat. 2472503 Ros. Federatsiya*. [Antihypoxic agent. Invention Patent of Russian Federation no. 2472503]. Bull. N 2, 6 p.
16. Shabanov P. D., Zarubina I. V., Novikov V. E., Tsygan V. N. *Metabolicheskie korrektoory gipoksii* [Metabolic correctors of hypoxia], ed. A. B. Belevitin. Saint Petersburg, Inform-Navigator Publ., 2010, 912 p.
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, 275, pp. 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, 41, pp. 10794-10798.
19. Prosser C. L. Oxygen, breathing and metabolism. *Comparative animal physiology. Third edition, Vol. 1*. 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. and Experim. Ther.* 1974, 191 (3), pp. 358-69.
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, 45, pp. 7959-7975.

Контактная информация:

Сосин Денис Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28
Тел. (4812)55-47-22.
E-mail: sosina-67@yandex.ru