

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 612.171/.172:612.211+615.015:615.076.9

© Д. В. Сосин, О. Е. Шалаева, А. В. Евсеев

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Ключевые слова:

острая экзогенная гипоксия; антигипоксиканты; стандартный энергетический обмен; мышцы.

Резюме

В экспериментах на мышах, выполненных на трех различных моделях остро нарастающей экзогенной гипоксии, проведено изучение антигипоксических свойств 12 новых веществ, относящихся к категории медьсодержащих антигипоксикантов. В ходе исследования установлено, что наиболее активными веществами в изученной группе являются $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$, которые значительно увеличивают продолжительность жизни животных при острой экзогенной гипоксии, причем их антигипоксический эффект сопровождается выраженным уменьшением величины стандартного энергетического обмена, а также значимым угнетающим влиянием на состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем экспериментальных животных. Полученные результаты позволяют отнести вещества $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ к антигипоксикантам метаболического типа действия.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что состояние гипоксии играет решающую роль в развитии большинства патологических процессов [19]. Однако кислородный дефицит может быть вызван не только внутренними причинами (физиологическими или патологическими), но и внешними, например нарушением газовых соотношений во вдыхаемом воздухе [1, 9].

Несмотря на то что поиск высокоэффективных антигипоксикантов непрерывно продолжается, в настоящее время большинство средств, рекомендованных для клинического применения, являются малоэффективными в качестве протекторов экзогенных форм острого кислородного голодания [2, 8].

Известно, что перспективный антигипоксикант должен сочетать в себе два свойства: 1) способствовать снижению энергетических потребностей организма; 2) оказывать тормозящее влияние на процессы перекисидации в тканях [7]. Такого рода вещества были обнаружены среди химических соединений, которые представляют собой комплексные соединения переходных металлов с биоантиоксидантами. Некоторые металлокомплексные соединения способны

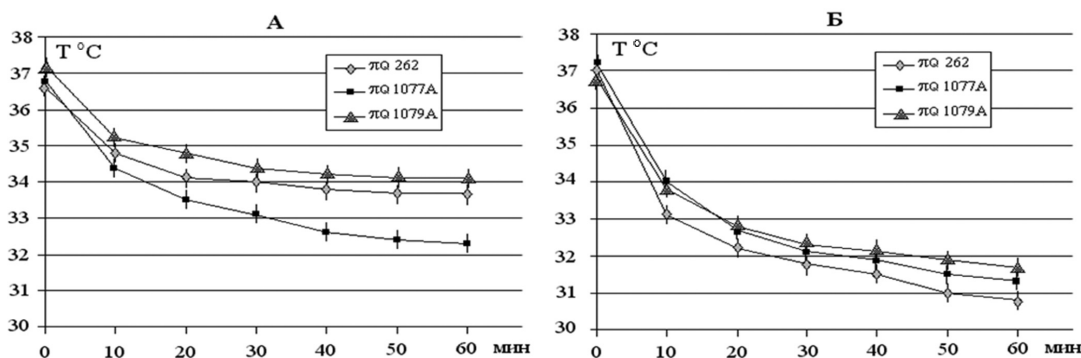
значительно повышать устойчивость млекопитающих с разным уровнем организации ЦНС к острой экзогенной гипоксии [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение антигипоксических свойств 12 новых комплексных соединений меди с известными биологически активными веществами (никотиновой кислотой, АМФ, рибофлавином) при развитии острой экзогенной гипоксии.

МЕТОДИКА

Опыты выполнены на мышах-самцах линии СВF1 массой 20–25 г в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». Состояние острой экзогенной гипоксии у животных моделировали следующими способами: 1) состояние острой экзогенной нормобарической гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) моделировали, помещая мышей в герметизированные емкости объемом 250 мл [11]; 2) состояние острой экзогенной нормобарической гипоксии без гиперкапнии (ОГ–Гк) моделировали путем помещения мышей в герметичные емкости аналогичного объема, дополнительно оборудованные эластичным компенсатором внутриемкостного давления. Для поглощения углекислого газа на дно емкости насыпали по 20 г натронной извести [4]. Устойчивость животных к ОГ+Гк и ОГ–Гк оценивали по продолжительности жизни (ПЖ), которую учитывали от момента герметизации емкости до полной остановки дыхания у мышей; 3) состояние острой экзогенной гипобарической гипоксии моделировали с помощью вакуумной установки, имитирующей «подъем» мышей на высоту 10000 м («смертельная площадка») со скоростью 50 м/с. Результат оценивали по ПЖ животных (от момента подъема на «смертельную площадку» до появления второго агонального вдоха) [10, 11].

Всего было изучено 12 медьсодержащих соединений под лабораторными шифрами $\pi Q262$, $\pi Q262-8$, $\pi Q1070$, $\pi Q1072$, $\pi Q1076$, $\pi Q1077A$, $\pi Q1077B$, $\pi Q1078$, $\pi Q1079A$, $\pi Q1079B$, $\pi Q1080$, $\pi Q1085$, $\pi Q1086$. Общие формулы веществ представлены в табл. 1. Антигипоксиканты мышам опытных групп вводили в/б, в дозах 10, 25 и 50 мг/кг массы тела в 0,2 мл физиологического раствора хлорида



■ Рисунок 1. Динамика ректальной температуры у мышей на протяжении 60 мин после введения медьсодержащих соединений $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$. А — доза 25 мг/кг; Б — доза 50 мг/кг

натрия за 60 минут до помещения в условия опыта. Животным контрольных групп вводили соответствующий объем растворителя. После введения веществ у мышей измеряли ректальную температуру электротермометром. Измерения проводили с интервалом в 10 мин от момента инъекции до помещения животного в условия опыта.

По завершении скрининга изучали влияние наиболее эффективных веществ на состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, величину стандартного энергетического обмена (СтЭО) мышей. Оценку проводили по параметрам ЭКГ и пневмограмм, которые регистрировали с помощью биотехнического комплекса. Динамику СтЭО оценивали по общеизвестному методу Крога [16]. Изучаемые вещества в этих сериях опытов вводили в эффективных дозах. Все полученные результаты обрабатывали статистически с помощью t -критерия Стьюдента и программы Statgraph.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через несколько минут после введения некоторых изучаемых веществ ($\pi Q262$, $\pi Q1077A$, $\pi Q1079A$) в дозах 25 и 50 мг/кг визуально отмечали изменения общего состояния и поведения животных — исследо-

вательская активность мышей быстро уменьшалась, иногда животные полностью теряли способность к передвижению. Дыхание мышей, получивших данные вещества, становилось заметно реже. Такого рода изменения всегда сопровождалось значительным снижением ректальной температуры по сравнению с контролем (37,2 °C), что представлено на рисунке 1.

При введении веществ $\pi Q262$, $\pi Q1077A$, $\pi Q1079A$ в дозе 25 мг/кг наибольший гипотермический эффект отмечали на фоне действия соединения $\pi Q1077A$ — к моменту помещения животных этой серии в условия гипоксии средняя ректальная температура составляла $32,4 \pm 0,3$ °C. Увеличение дозы веществ $\pi Q262$, $\pi Q1077A$, $\pi Q1079A$ до 50 мг/кг приводило к значительному снижению ректальной температуры у мышей, причем значимых различий по вызываемому гипотермическому эффекту среди трех вышеуказанных соединений обнаружено не было. Введение других изучаемых медьсодержащих веществ не изменяло температуру и поведение животных.

Результаты влияния изучаемых соединений на ПЖ мышей представлены в таблице 1.

Полученные данные показали, что из 12 изученных веществ достоверный антигипоксический эффект при всех вариантах острой гипоксии продемонстрировали те же 3 вещества — $\pi Q262$, $\pi Q1077A$, $\pi Q1079A$ — при введении в дозе 50 мг/кг.

■ Таблица 1. Влияние соединений на ПЖ при ОГ+Гк, ОГ–Гк и ОГ+Гб ($M \pm m$, $n=20$)

Шифр соединения	Общая формула	ПЖ при ОГ+Гк (мин)			ПЖ при ОГ–Гк (мин)			ПЖ при ОГ+Гб (мин)		
		10 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг	10 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг	10 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг
$\pi Q262$	$[\text{NiCu}(\text{II})]$	36,4 \pm 3,1	43,1 \pm 3,3*	71,4 \pm 6,1*	34,3 \pm 4,4	39,6 \pm 2,7	66,1 \pm 5,9*	4,0 \pm 1,0	6,3 \pm 0,7*	8,8 \pm 1,2*
$\pi Q262-8$	$[\text{NiCu}(\text{II})]$	33,4 \pm 4,1	29,2 \pm 3,4	28,6 \pm 4,0	30,4 \pm 3,6	31,5 \pm 4,3	32,1 \pm 3,6	3,9 \pm 0,6	3,7 \pm 0,8	4,1 \pm 0,9
$\pi Q1070$	$[\text{AMPCu}(\text{II}) (\text{ЗНОРy})_2]$	32,6 \pm 3,1	28,5 \pm 3,6	33,2 \pm 4,1	29,8 \pm 3,4	30,5 \pm 3,1	31,1 \pm 4,2	3,7 \pm 0,9	4,1 \pm 0,8	3,8 \pm 0,8
$\pi Q1072$	$[\text{AMPCu}(\text{II})\text{Br}_2]$	34,3 \pm 2,9	30,9 \pm 3,1	35,1 \pm 3,6	31,1 \pm 3,2	30,2 \pm 3,1	29,8 \pm 4,0	3,8 \pm 0,7	3,7 \pm 0,9	3,9 \pm 0,8
$\pi Q1076$	$[\text{RfCu}(\text{II})\text{NiCu}_2]$	35,0 \pm 3,2	34,1 \pm 4,0	33,6 \pm 3,9	33,1 \pm 3,5	34,5 \pm 4,3	31,1 \pm 4,1	4,1 \pm 0,6	3,9 \pm 0,7	6,8 \pm 0,9*

■ Таблица 1. (Окончание)

Шифр соединения	Общая формула	ПЖ при ОГ + Гк (мин)			ПЖ при ОГ – Гк (мин)			ПЖ при ОГ + Гб (мин)		
		10 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг	10 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг	10 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг
π Q1077 В	$[\text{Nic}_2\text{Cu}(\text{II})\text{Im}_2]$	35,6 \pm 4,0	33,3 \pm 3,6	40,2 \pm 3,4	32,4 \pm 3,3	29,5 \pm 3,1	30,1 \pm 4,2	3,6 \pm 1,0	4,0 \pm 0,9	3,6 \pm 0,8
π Q1079 А	$[\text{Nic}_2\text{Cu}(\text{II})\text{Im}_2]$	33,6 \pm 3,3	36,0 \pm 3,5	61,2 \pm 4,6*	34,6 \pm 3,2	34,1 \pm 3,3	59,3 \pm 4,4*	3,9 \pm 0,6	4,5 \pm 1,0	7,9 \pm 1,1*
π Q1079 В	$[\text{Nic}_2\text{Cu}(\text{II})\text{Im}_2]$	34,6 \pm 3,3	28,5 \pm 3,6	30,4 \pm 3,3	31,8 \pm 3,2	32,6 \pm 3,1	31,2 \pm 4,1	3,7 \pm 0,7	4,0 \pm 0,8	3,7 \pm 0,9
π Q1080	$[\text{AMPCu}(\text{II})\text{Cl}_2]$	35,4 \pm 4,1	33,4 \pm 3,4	33,3 \pm 3,0	30,2 \pm 3,4	31,5 \pm 4,3	31,1 \pm 3,6	3,5 \pm 0,6	3,6 \pm 0,8	7,0 \pm 1,1*
π Q1085	$[\text{AMP}_2\text{Cu}(\text{II})\text{Cl}]$	34,6 \pm 3,1	37,5 \pm 3,5	31,2 \pm 3,1	29,8 \pm 3,5	31,5 \pm 3,1	31,1 \pm 4,2	3,7 \pm 0,8	4,1 \pm 0,7	4,2 \pm 0,8
π Q1086	$[\text{ClCu}(\text{II})\text{AMP1/2}]$	34,3 \pm 2,8	34,9 \pm 3,6	33,1 \pm 3,7	31,1 \pm 3,2	30,4 \pm 4,1	30,8 \pm 4,0	3,8 \pm 1,0	4,6 \pm 0,9	6,5 \pm 0,8*
Контроль		35,1 \pm 4,2			31,5 \pm 3,9			4,1 \pm 0,4		

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; Nic — никотиновая кислота; AMP — АМФ; Rf — рибофлавин

В частности, вещество π Q262 увеличивало ПЖ мышей в условиях ОГ + Гк, ОГ – Гк и ОГ + Гб соответственно на 204, 210 и 215 %. Вещество π Q1077А — на 191, 204 и 212 %, а π Q1079А — на 174, 188 и 193 %. Введение соединений в дозе 25 мг/кг было менее эффективно. Эффект π Q262 при ОГ + Гк составил всего 123 %, при ОГ – Гк — 126 %, а при развитии ОГ + Гб — 154 %, в то время как π Q1079А оказалось неэффективным на всех трех моделях гипоксии.

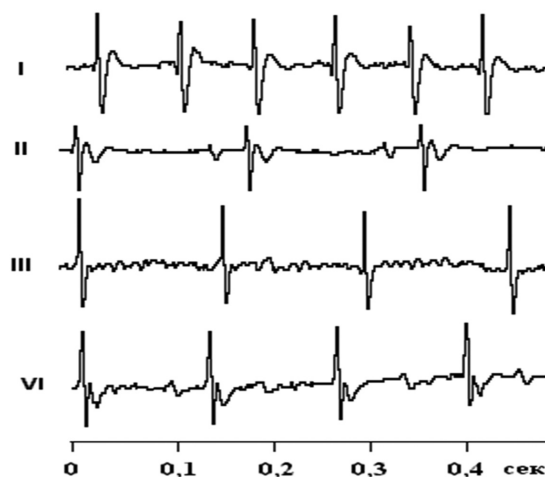
Наибольшее защитное действие было отмечено у вещества π Q1077 А (25 мг/кг). Так, при развитии ОГ + Гк ПЖ мышей возрастала на 140 %, при ОГ – Гк — на 144 %, а при ОГ + Гб — на 154 %. Введение изучаемых веществ в дозе 10 мг/кг достоверного влияния на ПЖ животных не оказывало.

При развитии ОГ + Гб был обнаружен достоверный антигипоксический эффект у веществ π Q1076, π Q1080 и π Q1086 лишь в дозе 50 мг/кг.

Дальнейшее исследование наиболее активных веществ позволило получить представление о возможных механизмах их антигипоксического действия. Обнаружено, что вещества π Q262, π Q1077А и π Q1079А после их введения мышам в дозе 50 мг/кг снижают частоту следования ЭКГ-циклов. Наименьший уровень ЧСС регистрировали к 60 мин после введения (рис. 2).

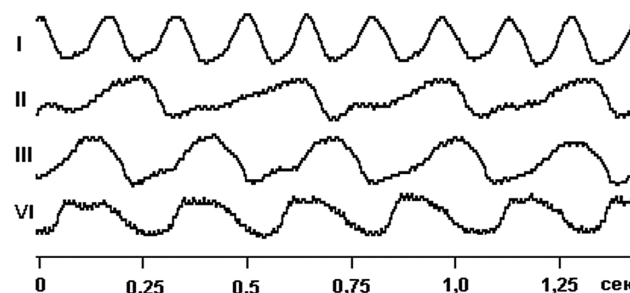
Брадикардия оставалась стабильной в течение 10–14 ч. Период полного восстановления электрического состояния миокарда занимал 24–32 ч от момента введения изученных соединений. К 60 мин после введения веществ π Q262, π Q1077А и π Q1079А, ЧСС у мышей уменьшалась с 751 ± 23 в минуту (контроль) до 347 ± 18 в минуту, 440 ± 21 в минуту и 455 ± 23 в минуту соответственно, причем на фоне действия π Q262 значимо снижалась амплитуда зубцов ЭКГ (рис. 2–II).

Также в ходе эксперимента было установлено, что данные вещества оказывают влияние и на пара-



■ Рисунок 2. Электрокардиограммы, зарегистрированные у мышей через 60 минут после введения наиболее эффективных медьсодержащих соединений в дозе 50 мг/кг. I — контроль, II, III, IV — на фоне действия веществ π Q262, π Q1077А и π Q1079А

метры пневмограмм, причем на фоне их действия интенсивность легочной вентиляции у мышей достоверно уменьшается (рис. 3).



■ Рисунок 3. Изменение пневмограмм у мышей через 60 минут после введения медьсодержащих соединений π Q262, π Q1077А и π Q1079А в дозе 50 мг/кг. I — контроль, II, III, IV — на фоне действия веществ π Q262, π Q1077А и π Q1079А

При анализе пневмограмм установлено, что после введения веществ $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ частота следования дыхательных волн замедлялась и составляла 166 ± 13 в минуту, 212 ± 16 в минуту и 228 ± 15 в минуту соответственно (в контрольной группе — 378 ± 17 в минуту). При этом амплитуда зубцов существенно не изменялась.

Так как полученные данные (уменьшение двигательной активности, снижение ректальной температуры, угнетение сердечной и дыхательной деятельности) характерны для состояний, обусловленных замедлением метаболических процессов в организме [8], представлялось интересным оценить интенсивность образования тепла у мышей после введения исследуемых веществ. Для этого проводили определение стандартного энергетического обмена (СтЭО) [16].

У контрольной группы животных величина СтЭО в среднем составляла 223 ± 12 ккал/сут/кг, что соответствует данным литературы [10, 16]. Введение веществ $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ в дозе 50 мг/кг приводило к существенному уменьшению энергообразования у мышей. Наиболее выраженный гипогенергизирующий эффект был отмечен после введения вещества $\pi Q262$ — на фоне его действия через 60 мин после инъекции уровень энергизатрат составлял всего 34,4% от исходного; при использовании веществ $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ величина СтЭО через 60 мин не превышала 41% от контрольной величины.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования позволяют отнести медьсодержащие соединения $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ к группе антигипоксантов. Антигипоксическая направленность действия данных веществ первично была подтверждена их способностью значительно увеличивать ПЖ мышей, находящихся в условиях остро нарастающей экзогенной гипоксии различной этиологии. В ходе исследования были получены доказательства того, что вещества $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ способны уменьшать потребности экспериментальных животных в кислороде и энергетических субстратах. В частности, существенное понижение функциональной активности органов кардиореспираторной системы может быть обусловлено ослаблением интенсивности метаболических процессов в клетке на фоне действия активных веществ с выраженным антигипоксическим эффектом. Впервые данное предположение возникло при обнаружении факта быстрого понижения ректальной температуры мышей после введения изучаемых субстанций, что в дальнейшем нашло объективное подтверждение в опытах по изучению параметра СтЭО у экспериментальных животных.

Подобного рода изменения в организме (снижение ректальной температуры, уменьшение двигательной активности, замедление ЧСС и ЧДД,

уменьшение производства энергии) вызывают антигипоксические вещества метаболического типа действия. Как следует из литературных источников, истинные антигипоксиканты оказывают значимое обратимое влияние на интенсивность протекания внутриклеточных обменных процессов и затрагивают в первую очередь химические реакции, связанные с продукцией тепла [7].

Общеизвестным является тот факт, что медь, так же как и цинк, является составным элементом простетических групп некоторых внутриклеточных ферментов, включая и цитохромоксидазу (терминальный фермент дыхательной цепи митохондрий) [15, 18]. В связи с этим благодаря структурным особенностям исследуемые медьсодержащие соединения способны вступать в конкурентные взаимоотношения с митохондриальными ферментами, тем самым лимитируя их активность.

Известно, что при всех видах гипоксии активируются процессы перекисидации липидов в тканях в сочетании с частичной инактивацией ферментов антиоксидантной защиты [17, 20]. Некоторые использованные медьсодержащие вещества еще на этапе их синтеза задумывались как различные модели одного из наиболее важных ферментов антиокислительной системы организма — супероксиддисмутазы. Защитный эффект медьсодержащих антиоксидантов обусловлен их способностью нейтрализовать активные формы кислорода в биологических мембранах, предупреждая в дальнейшем развитие перекисного окисления фосфолипидов мембранных конструкций клетки.

Совокупность обнаруженных фармакологических эффектов веществ $\pi Q262$, $\pi Q1077A$ и $\pi Q1079A$ позволяет сделать предположение о том, что указанные химические соединения, вероятнее всего, относятся к антигипоксантам метаболического типа действия.

Результаты проведенного исследования доказывают, что наиболее перспективным антигипоксантом из всего ряда изученных медьсодержащих соединений следует считать вещество $\pi Q1077A$, которое было достаточно эффективно при развитии всех изучаемых видов острой экзогенной гипоксии при его введении в относительно низкой дозе — 25 мг/кг — в сравнении с прочими изученными антигипоксантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Организм и газовая среда обитания. М.: Медицина, 1972. 246 с.
2. Арбаева М.В. Изучение антигипоксических свойств хелаторов разных типов: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2004. 127 с.
3. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб.: Элби, 2000. 384 с.
4. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Сосин Д.В. Устройство для моделирования острой экзогенной нормобарической гипоксии без гиперкапнии у мелких лаборатор-

ных животных. Заявка на изобретение № 2005112394 (014318). Положительное решение от 01.09.2006.

5. Евсеев А. В., Ковалева В. Л., Крылов И. А., Парфенов Э. А. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006; 142 (7): 26–30.
6. Евсеев А. В., Парфенов Э. А., Ковалева Л. А. и др. Влияние нового антигипоксанта π Q-901 на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. Новые медицинские технологии и квантовая медицина. Сб. трудов XI междунар. конф. Москва, 2005; 197–8.
7. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. 368 с.
8. Коростовцева Н. В. Повышение устойчивости к гипоксии. Л.: Медицина, 1984. 167 с.
9. Лебедева С. А. Изучение антигипоксанта и актопротекторной активности комплексных соединений титана с природными антиоксидантами: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2003. 131 с.
10. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. Обз. по клин. фармакол. и лек. тер. 2012; 10(4): 3–22.
11. Левченкова О. С. Изучение антигипоксической активности химических производных природных антиоксидантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2006. 21 с.
12. Лукьянова Л. Д. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. М., 1990. 19 с.
13. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанты в неотложной медицине. Анестезиол. и реаниматол. 1998; 2: 50–5.
14. Guttierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. Crit. Care. Med. 1991; 19 (5): 612–29.
15. Minura Y., Furuya K. Mechanisms of adaptation to hypoxia in energy metabolism in rats. J. Amer. Coll. Surg. 1995; 181 (5): 437–43.
16. Parfenov E. A., Zaikov G. E. Biometals and ligands for anticancer drug design: superoxide dismutase models for combined tumor therapy. New York: Nova Science Publ., 2001. 278 p.
17. Prosser C. L., Brown F. A. Comparative animal physiology. Philadelphia; London, 1962. 632 p.
18. Sen C. K. Biochemical Pharmacology 1998; 55 (11): 1747–58.
19. Sorenson R. J. Metal Ions Biol. Syst. 1982; 14: 77–124.
20. Sutton J. R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. Philadelphia: B. C. Decker, 1990. 198 p.
21. Wilson D. F. The role of peroxides in mitochondrial reduction of dioxygen to water. Bioelectrochem. Bioenerg. 1987; 18 (1–3): 51–8.

ANTIHYPOXIC EFFECTS OF NEW METAL-COMPLEX COPPER-CONTAINING SUBSTANCES

D. V. Sosin, O. E. Shalaeva, A. V. Yevseyev

◆ **Summary:** In experiments on mice in 3 different models of acute exogenous hypoxia, 12 new substances concerning to a group of copper-containing physiologically compatible antioxidants were investigated. It was discovered that substances π Q262, π Q1077A and π Q1079A significantly increase lifetime of mice during development of all used variants of hypoxias. On the example of the most active agents in the studied group (π Q262, π Q1077A, π Q1079A) shows that their anti-hypoxic effect on the development of acute exogenous hypoxia is accompanied by a marked decrease in the standard of energy metabolism, as well as a significant inhibitory effect on the state of the cardio-respiratory system of ex-

perimental animals. The obtained results allow attributing such substances as π Q262, π Q1077A and π Q1079A to the antihypoxant group of metabolic action.

◆ **Keywords:** acute exogenous hypoxia; antihypoxants; standard energy metabolism; mice.

REFERENCES

1. Agadzhanian N. A. Organizm i gazovaya sreda obitaniya [The body and gas environment]. M.: Meditsina, 1972. 246 s.
2. Arbaeva M. V. Izuchenie antigipoksicheskikh svoystv khelatorov raznykh tipov [The study antihypoxic properties of chelators of different types]: dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2004. 127 s.
3. Shevchenko Yu. L. Gipoksiya. Adaptatsiya, patogeneza, klinika [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic]. SPb.: Elbi, 2000. 384 s.
4. Evseev A. V., Evseeva M. A., Sosin D. V. Ustroystvo dlya modelirovaniya ostroy ekzogennoy normobaricheskoj gipoksii bez giperkapnii u melkikh laboratornykh zhivotnykh [The device for simulation of an acute exogenous normobaric hypoxia without hypercapnia in small laboratory animals]. Zayavka na izobretenie № 2005112394 (014318). Polozhitel'noe reshenie ot 01.09.2006 g.
5. Evseev A. V., Kovaleva V. L., Krylov I. A., Parfenov E. A. Byul. eksperim. biol. i med. 2006; 142 (7): 26–30.
6. Evseev A. V., Parfenov E. A., Kovaleva L. A. i dr. Vliyanie novogo antigipoksanta π Q-901 na protsessy oksidativnogo fosforilirovaniya v mitokhondriyakh [The impact of the new antihypoxant π Q-901 on the processes of oxidative phosphorylation in mitochondria]. Novye meditsinskie tekhnologii i kvantovaya meditsina. Sb. trudov XI mezhdunar. konf. Moskva, 2005; 197–8.
7. Zarubina I. V., Shabanov P. D. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov [Molecular pharmacology of antihypoxants]. SPb.: Izd-vo N-L, 2004. 368 s.
8. Korostovtseva N. V. Povyshenie ustoychivosti k gipoksii [Increased resistance to hypoxia]. L.: Meditsina, 1984. 167 s.
9. Lebedeva S. A. Izuchenie antigipoksantnoy i aktoprotektoynoy aktivnosti kompleksnykh soedineniy titana s prirodnymi antioksidantami [Study of act-protective and anti-hypoxia activity of complex compounds of titanium with natural antioxidants]: dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2003. 131 s.
10. Levchenkova O. S., Novikov V. E., Pozhilova E. V. Farmakodinamika i klinicheskoe primenenie antigipoksantov [Pharmacodynamics and clinical application of antihypoxants]. Obz. po klin. farmakol. i lek. ter. 2012; 10(4): 3–22.
11. Levchenkova O. S. Izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti khimicheskikh proizvodnykh prirodnykh antioksidantov [The study of antihypoxic activity of chemical derivatives of natural antioxidants]: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2006. 21 s.
12. Luk'yanova L. D. Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagayemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv [Methodical recommendations for a pilot study of drugs proposed for clinical studies as antihypoxic funds]. M., 1990. 19 s.
13. Smirnov A. V., Krivoruchko B. I. Antigipoksanty v neotlozhnoy meditsine [Antihypoxants in emergency medicine]. Anesteziol. i reanimatol. 1998; 2: 50–5.
14. Guttierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. Crit. Care. Med. 1991; 19 (5): 612–29.
15. Minura Y., Furuya K. Mechanisms of adaptation to hypoxia in energy metabolism in rats. J. Amer. Coll. Surg. 1995; 181 (5): 437–43.
16. Parfenov E. A., Zaikov G. E. Biometals and ligands for anticancer drug design: superoxide dismutase models for

- combined tumor therapy. New York: Nova Science Publ., 2001. 278 p.
17. Prosser C. L., Brown F. A. Comparative animal physiology. Philadelphia; London, 1962. 632 p.
 18. Sen C. K. Biochemical Pharmacology 1998; 55 (11): 1747–58.
 19. Sorenson R. J. Metal Ions Biol. Syst. 1982; 14: 77–124.
 20. Sutton J. R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. Philadelphia: B. C. Decker, 1990. 198 p.
 21. Wilson D. F. The role of peroxides in mitochondrial reduction of dioxygen to water. Bioelectrochem. Bioenerg. 1987; 18 (1–3): 51–8.

◆ Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович — к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: pediatrsgma@mail.ru.

Шалаева Ольга Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: shalaevalga1@rambler.ru.

Евсеев Андрей Викторович — д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Sosin Denis Vladimirovich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Assistant Professor, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russia. E-mail: pediatrsgma@mail.ru.

Shalayeva Olga Eugenievna — PhD (Physiology), Assistant Professor, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russia. E-mail: shalaevalga1@rambler.ru.

Evseev Andrei Viktorovich — Dr. Med. Sci. (Physiology), Professor, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.