

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕТРА-(1-ВИНИЛИМИДАЗОЛ) КОБАЛЬТ ДИХЛОРИДА

УДК 615.015: 616-001.8
DOI: 10.17816/RCF15126-32

© *О.С. Левченкова, В.Е. Новиков, К.Н. Кулагин*

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Поступила в редакцию 10.01.2017

Принята к печати 01.03.2017

Ключевые слова:

гипоксия; ишемия головного мозга; комбинированное пре-кондиционирование; антигипоксанты; тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид.

Резюме

Целью настоящей работы явилось исследование соединения из группы производных винилимидазола в качестве фактора фармакологического преко́ндиционирования на моделях острой гипоксии и ишемии головного мозга. Эксперименты выполнены на лабораторных мышах и крысах. Острую гипоксию с гиперкапнией моделировали путем помещения мышей в стеклянные штанглазы с притертой крышкой объемом 250 мл. Острую гипобарическую гипоксию воспроизводили путем разряжения воздуха в закрытом объеме с помощью насоса Камовского, поднимая мышей на условную высоту 5000 м (умеренная гипоксия) и 11 000 м (тяжелая гипоксия). Ишемию головного мозга моделировали у крыс

путем одномоментной двусторонней перевязки общих сонных артерий. Изучено раздельное фармакологическое и гипоксическое преко́ндиционирование, а также комбинированное преко́ндиционирование путем поочередного предъявления фармакологического и гипоксического факторов. Установлено, что комбинированное преко́ндиционирование (тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид 30 мг/кг + умеренная гипобарическая гипоксия) повышает устойчивость организма животных к острой гипоксии в ранний (через 1 ч) и поздний (через 48 ч) периоды преко́ндиционирования более эффективно, чем раздельное преко́ндиционирование с использованием только умеренной гипоксии или тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида. Комбинированный режим преко́ндиционирования увеличивает выживаемость крыс в ранний и поздний периоды моделирования ишемии головного мозга, но не снижает выраженность неврологического дефицита у выживших животных по шкале Stroke Index McGrow.

COMBINED PRECONDITIONING WITH TETRA-(1-VINYLMIDAZOLE) COBALT DICHLORIDE

© *O.S. Levchenkova, V.E. Novikov, K.N. Kulagin*

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2017;15(1):26-32

Received: 10.01.2017

Accepted: 01.03.2017

◆ **Keywords:** hypoxia; cerebral ischemia; combined preconditioning; antihypoxants; tetra-(1-vinylimidazole) cobalt dichloride.

◆ **Abstract.** The aim of this study was to investigate the vinylimidazole derivative as pharmacological preconditioning in experimental acute hypoxia and cerebral ischemia. All experiments were conducted with mice and rats. Acute hypoxia with hypercapnia was modeled by placing the mice in a glass with a glass lid shtanglasy 250 ml. Acute hypobaric hypoxia was performed putting animals under a glass cope, where from the Kamovsky pump pumped up the air which is equal to the altitude of 5000 meters (moderate hypoxia) and 11 000 meters (severe hypoxia). Cerebral ischemia in rats was modeled by one-stage bilateral common

carotid artery occlusion. Separate pharmacological and hypoxic preconditioning and combined preconditioning by alternately use of pharmacological and hypoxic factors were investigated. It was revealed that combined preconditioning (tetra-(1-vinylimidazole) cobalt dichloride 30 mg/kg + moderate hypobaric hypoxia) enhance the resistance of the animal organism to acute hypoxia in the early period (in 1 hr) and delayed period (in 48 hr) more effective than the separate preconditioning by moderate hypoxia or with the help of tetra-(1-vinylimidazole) cobalt dichloride. The combined preconditioning increase the survival of rats in the early periods and in the delayed periods of cerebral ischemia performance, but doesn't reduce the severity of neurological deficit in the surviving animals registered with the Stroke Index McGraw scale.

ВВЕДЕНИЕ

Использование прекондиционирования (метаболической тренировки) как способа повышения устойчивости организма к последующей тяжелой гипоксии / ишемии активно изучается на протяжении последних десятилетий [3]. Для развития или потенцирования прекондиционирования (ПреК) исследуются лекарственные вещества из разных фармакологических групп [4, 18, 20]. Перспективными в этом отношении могут оказаться соединения с выраженным антигипоксическим действием [7, 11, 16]. Высокая антигипоксическая активностью обнаружена у производного имидазолиндола — тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида [12]. Интерес к этому соединению как к потенциальному средству для фармакологического ПреК связан с тем, что оно является комплексным соединением кобальта и может реализовывать свое действие за счет стабилизации гипоксией индуцированного фактора HIF-1 α .

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида, умеренной гипоксии и их комбинации на устойчивость организма мышей к острой гипоксии в ранний и поздний периоды ПреК, а также влияние комбинированного способа ПреК на выживаемость крыс и выраженность неврологического дефицита после ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 128 лабораторных мышам-самцах массой 20–25 г и 56 белых крысах обоего пола линии Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника РАН «Столбовая» (Московская область). Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и естественной смене светового режима. На предварительном этапе мышей отбирали для работы по устойчивости к гипоксии. Крысы использовались преимущественно со среднеактивным типом поведения в тесте «открытое поле». Все исследования проводили согласно Правилам лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23.08.2010).

Опытные группы животных подвергались одному из вариантов прекондиционирования: фармакологическому, гипоксическому либо комбинированному (фармакологическое + гипоксическое). Фармакологическое ПреК включало введение раствора тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида в дозе 30 мг/кг внутривенно трехкратно (1 раз в день с интервалом в 1-й день). Тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид (кобазол) получен в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, в работе использовали его готовый 2 % водный раствор для инъекций. Гипоксическое ПреК моделировали у животных, подвергая их трижды (1 раз в день с интервалом в 1 день) умеренной гипобарической гипоксии

путем помещения животных под герметичный стеклянный колпак, из-под которого с помощью насоса Камовского откачивали воздух до его разрежения 410 мм рт. ст., что соответствовало высоте 5000 м (ГБГ-5000), экспозиция после достижения «высоты 5000 м» составляла 60 мин. Для поглощения углекислого газа использовали комбинированный адсорбент на основе натронной извести Spherasorb Intersurgical. Комбинированное ПреК проводили путем поочередного применения тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида и гипобарической гипоксии (ГБГ-500). В первый, третий и пятый день эксперимента животным вводили внутривенно тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид. Во второй, четвертый и шестой день моделировали умеренную ГБГ,

Через 1 ч (ранний период прекондиционирования) и 48 ч (поздний период прекондиционирования) после последнего предъявления прекондиционирующего фактора опытных животных подвергали острой тяжелой гипобарической гипоксии (ОГБГ-11000) или острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк). ОГсГк моделировали путем помещения мышей в стеклянные штангазы с притертой крышкой объемом 250 мл. Оценивали продолжительность жизни животных в условиях гипоксии в минутах.

Ишемию головного мозга моделировали у крыс путем одномоментной двусторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА) под наркозом (8 % раствор хлоралгидрата из расчета 400 мг/кг внутривенно). В первой серии опытов ишемию мозга моделировали спустя 1 ч после прекращения комбинированного ПреК (ранний период), а во второй серии — через 48 ч (поздний период). Контролем для животных с ишемией служили ложнопериоперированные животные, которым воспроизводили все этапы операции без перевязки ОСА. Определяли выживаемость животных и выраженность неврологического дефицита. Для оценки неврологического дефицита использовали шкалу Stroke Index McGrow. Тяжесть состояния выживших животных определяли количественно по сумме баллов неврологических симптомов через сутки после ишемии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы BioStat 2009. Для оценки достоверности различий между группами по выживаемости после ишемии применяли точный критерий Фишера. Для сравнения данных при оценке продолжительности жизни животных в условиях острой гипоксии и неврологического дефицита использовали непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях тяжелой ОГБГ (11000 м) продолжительность жизни мышей контрольной группы составляла в среднем 5,21–5,56 мин. В результате

гипоксического ПреК продолжительность жизни животных в условиях ОГБГ-11000 несколько увеличивалась как в ранний период адаптации (через 1 ч — на 39 %), так и в поздний период адаптации (через 48 ч — на 28 %), но эти изменения не были статистически достоверными. В группах животных, которых подвергали ПреК тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлоридом, наблюдали увеличение продолжительности жизни в ранний период на 56 % ($p < 0,05$), в поздний период — на 35 %. В опытной группе животных, которым применяли комбинированное ПреК, были выявлены значимые изменения продолжительности жизни в сравнении с контрольной группой и группами раздельного ПреК. Так, животные, которые подвергались тяжелой ОГБГ через 1 ч после прекращения комбинированного прекодиционирования, жили на 75 % дольше по сравнению с контрольной группой и на 25 % дольше по сравнению с группой гипоксического ПреК. Продолжительность жизни мышей через 48 ч после прекращения комбинированного ПреК была на 64 % достоверно выше относительно контроля, на 28 % выше в сравнении с группой животных, которых подвергали гипоксическому ПреК, и на 22 % выше в сравнении с группой фармакологического ПреК (табл. 1).

В условиях ОГСГк контрольные мыши жили 25,68–25,87 мин. После гипоксического ПреК продолжительность жизни животных на модели ОГСГк в гермообъеме достоверно увеличивалась только в ранний период адаптации (через 1 ч) на 29 % в срав-

нении с контролем. Прекодиционирование тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлоридом более эффективно повышало резистентность мышей к ОГСГк: в ранний период на — 61 %, в поздний период — на 28 %. При комбинированном использовании фармакологического и гипоксического факторов ПреК продолжительность жизни мышей в условиях ОГСГк существенно увеличивалась как по отношению к контролю, так и в сравнении с группой гипоксического ПреК. Так, в ранний период комбинированного ПреК (через 1 ч) продолжительность жизни животных была на 69 и на 31 % дольше, чем в контроле и в группе с гипоксическим ПреК соответственно. В поздний период комбинированного ПреК (через 48 ч) продолжительность жизни мышей была на 35 % дольше в сравнении с соответствующей контрольной группой и на 17 % в сравнении с группой, подвергшейся гипоксическому ПреК.

Поскольку наибольший положительный эффект на моделях острой гипоксии был отмечен в условиях применения комбинированного фармакологического и гипоксического ПреК, на следующем этапе эксперимента мы изучили действие комбинированного ПреК с использованием тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида при ишемии головного мозга у крыс. Тем более что в литературе имеются экспериментальные данные о нейропротективном действии тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида, его способности устранять негативное влияние ОГБГ на ЦНС [12].

Как следует из табл. 2, выживаемость в контрольной группе животных с ишемией была значимо ниже

■ Таблица 1. Влияние тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида и умеренной гипоксии на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии

Группы животных (n = 8)	Модель ОГБГ-11000		Модель ОГСГк	
	Через 1 ч	Через 48 ч	Через 1 ч	Через 48 ч
	Время жизни в минутах (M ± s)			
Контроль	5,21 ± 0,77	5,56 ± 0,78	25,68 ± 2,06	25,87 ± 1,72
Умеренная гипоксия ГБГ-5000	7,27 ± 1,44	7,13 ± 3,32	33,12 ± 2,80*	30,12 ± 3,35
Кобазол 30 мг/кг	8,17 ± 0,56*	7,5 ± 1,06	41,5 ± 2,54*	33,25 ± 1,98*
Кобазол 30 мг/кг + ГБГ-5000	9,15 ± 1,07*#	9,15 ± 0,75*##	43,62 ± 2,19*#	35,12 ± 2,47*#

Примечание. Данные представлены в виде M ± s (среднее значение ± стандартное отклонение). Достоверность различий ($p < 0,05$): * — с контролем, # — с группой «Умеренная гипоксия», + — с группой «Кобазол»

■ Таблица 2. Влияние тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида и умеренной гипоксии на выживаемость крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий

Группа животных	Выживаемость животных через					
	24 ч		48 ч		72 ч	
	N/n	%	N/n	%	N/n	%
Ложнооперированные животные	10/10	100	10/10	100	10/10	100
Ишемия (контроль)	12/28*	43	9/28*	32	8/28*	29
Кобазол 30 мг/кг + ГБГ-5000 Ишемия через 1 ч	7/10 $p = 0,134$	60	7/10# $p = 0,044$	60	6/10^ $p = 0,084$	60
Кобазол 30 мг/кг + ГБГ-5000 Ишемия через 48 ч	6/8 $p = 0,112$	75	6/8# $p = 0,039$	75	5/8^ $p = 0,091$	62,5

Примечание. N — число выживших животных в группе; n — всего животных в группе; % — выживаемость; * — $p \leq 0,01$ — различия достоверны по сравнению с ложнооперированными животными; # — $p \leq 0,05$ — различия достоверны по сравнению с группой «Ишемия»; ^ — $p < 0,1$ — различия на уровне статистической тенденции по сравнению с группой «Ишемия» (точный критерий Фишера)

в сравнении с ложнооперированными животными в течение 3 сут после операции. На 3-и сутки после операции выжило только 29 % животных с ишемией. Среди ложнооперированных животных смертности отмечено не было.

В группе животных, которых брали на операцию двусторонней перевязки сонных артерий спустя 1 ч после последнего сеанса комбинированного ПреК, выживаемость, регистрируемая через двое суток после операции, была достоверно выше в сравнении с группой контроля с ишемией и составляла 60 %, в то время как в контрольной группе она равнялась 32 %. Через трое суток после операции наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости опытных животных, что составляло 60 против 29 % в группе контроля с ишемией. Различия между данной опытной группой животных и контрольной группой с ишемией через сутки после операции не носили статистически значимого характера. У крыс, которым через 48 ч после прекращения комбинированного ПреК была воспроизведена ишемия мозга, через двое суток после операции выживаемость животных составляла 75 %, что было достоверно выше группы контроля с ишемией. Через трое суток после операции в этой группе животных наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости, и она составляла 62,5 %.

Исследование неврологического дефицита у животных показало, что применение комбинированного ПреК, до моделирования ишемии головного мозга у крыс увеличивало их выживаемость после операции, но у большинства выживших животных отмечался выраженный неврологический дефицит. Сумма баллов неврологического дефицита в обеих группах опытных животных (ранний и поздний периоды прекодиционирования), оцененная через 24 ч после моделирования ишемии, статистически не отличалась от группы контроля с ишемией (рис. 1). В этих группах регистрировались тяжелые проявления неврологических нарушений, такие как кома-

тозное состояние, боковое положение, манежные движения, парезы и параличи конечностей. Кроме того, у опытных животных наблюдался симптом, отсутствующий у выживших животных группы контроля с ишемией, а именно периорбитальное кровоизлияние (кровоизлияние в окологлазную клетчатку), которое отмечалось уже в первые сутки после операции и нарастало к 3-м суткам.

Тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид известен как металлокомплексное соединение кобальта на основе азольных лигандов, для которого выявлена способность стимулировать кроветворение, в особенности эритро- и лейкопоз, показаны иммуномодулирующий и антибактериальный эффекты. Тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид как стимулятор кроветворения превосходит препараты железа и цианокобаламин. Его рекомендуют использовать при железодефицитных анемиях, резистентных к препаратам железа [17]. Металлы подгруппы железа, к которым относится кобальт, могут, подобно гипоксии, изменять заряд центрального атома железа в геме, активировать выработку эритропоэтина. Например, выявлено, что дихлорид кобальта оказывает действие, аналогичное гипоксии, влияя на экспрессию мРНК HIF-1 α , поэтому его часто именуют миметиком гипоксии, а также индуктором HIF-1 α . Кобальт обладает способностью более прочно связываться с гемом, чем железо. Кроме того, установлено, что кобальт активирует HIF-1 за счет снижения внутриклеточного содержания аскорбиновой кислоты, которая является кофактором для фермента HIF-гидроксилазы, инактивирующего HIF-1 α [19].

В экспериментальных исследованиях часто используется кобальта хлорид в качестве средства, способного вызвать гипоксию в культурах клеток млекопитающих и в тестах для оценки гипоксического состояния этих клеток. Так, водный раствор кобальта хлорида использовали в качестве фактора ПреК. Вводимый мышам подкожно в дозах

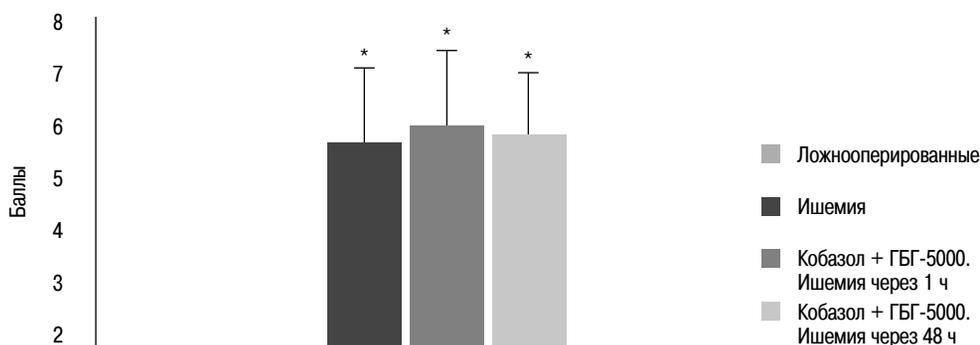


Рис. 1. Влияние тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида и умеренной гипобарической гипоксии на неврологический дефицит (по шкале McGrow) у крыс через 1 сут после двусторонней перевязки общих сонных артерий. Данные представлены в виде: среднее значение (столбик) \pm стандартное отклонение; * — достоверность различий по сравнению с группой ложнооперированных животных

43 и 50 мг/кг кобальта хлорид оказывал свое действие на модели полной глобальной ишемии головного мозга, наиболее значимо через 3 ч после инъекции. Было показано, что введение кобальта хлорида вызывало выраженную гипотермию, коррелирующую с развитием толерантности к ишемии. Гипотермическое действие кобальта хлорида частично или полностью связывают с воздействием на аденозиновые А₁-рецепторы [1]. В другом исследовании использование кобальта хлорида в качестве прекондicionного фактора в дозе 12,5 мг/кг в течение 7 дней до гипобарической гипоксии значительно уменьшало окислительный стресс путем ослабления перекисного окисления липидов, увеличения уровня супероксиддисмутазы, поддержания высокого уровня гемоксигеназы-1 и металлотioneина [21]. В исследовании на изолированном сердце (*ex vivo*) показано, что кобальта хлорид, вводимый крысам в дозе 30 мг/кг, в поздний период ПреК (через 24 ч) снижал инфаркт миокарда, увеличивал коронарный кровоток, что сопровождалось увеличением активности индуцибельной NO-синтазы [18].

Таким образом, фармакологическое прекондicionирование с использованием тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида в дозе 30 мг/кг повышает устойчивость организма животных к острой гипоксии. Тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорид потенцирует протективный эффект умеренной гипоксии при его применении в режиме комбинированного прекондicionирования путем поочередного предъявления фармакологического и гипоксического факторов. Установлено, что комбинированное прекондicionирование повышает устойчивость организма животных к острой гипоксии в ранний (через 1 ч) и поздний (через 48 ч) периоды прекондicionирования более эффективно, чем раздельное прекондicionирование с использованием только умеренной гипоксии или тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида. Комбинированный режим прекондicionирования увеличивает выживаемость крыс в ранний и поздний периоды моделирования ишемии головного мозга, но не снижает выраженность неврологического дефицита у выживших животных по шкале Stroke Index McGrow. Механизм протективного эффекта тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида, применяемого в качестве фактора фармакологического прекондicionирования, может быть связан с индукцией фактора адаптации к гипоксии HIF-1 α [2, 8], активацией индуцибельной и/или митохондриальной NO-синтазы [13], уменьшением окислительного стресса путем ослабления реакций свободнорадикального окисления [10, 14], влиянием на митохондриальные факторы адаптации [5, 6, 9, 15]. В литературе имеются экспериментальные данные, подтверждающие высказанные предположения [18, 19, 21]. Перечисленные возможные мишени в реализации прекондicionного действия тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида играют ключевую роль в развитии реакций метаболической

адаптации тканей организма к гипоксии и ишемии. Поэтому изучение фармакодинамики тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида в условиях фармакологического прекондicionирования и выбор оптимальных режимов прекондicionирования послужат доказательной базой применения данного соединения при состояниях гипоксии и ишемии.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное чередующееся применение тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида в дозе 30 мг/кг и умеренной гипоксии в течение 6 дней повышает устойчивость экспериментальных животных к острой гипобарической гипоксии и острой гипоксии с гиперкапнией в ранний (через 1 ч) и в поздний (через 48 ч) периоды адаптации к гипоксии. Режим комбинированного прекондicionирования увеличивает продолжительность жизни животных в условиях острой гипоксии более эффективно по сравнению с раздельным прекондicionированием умеренной гипоксией или тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлоридом.
2. Применение тетра-(1-винилимидазол) кобальт дихлорида и умеренной гипобарической гипоксии в режиме комбинированного прекондicionирования увеличивает выживаемость животных на 17–31 % в ранний период и на 32–43 % в поздний период моделирования ишемии мозга. Однако тяжесть неврологического дефицита у опытных животных в оба периода моделирования ишемии не уменьшается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилина Т.В., Минакина Л.Н. Прекондicionирование ишемии головного мозга: модели, феномены, механизмы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 37. – № 2. – С. 23–26. [Gavrilina TV, Minakina LN. Preconditioning of cerebral ischemia: models, phenomena, mechanisms. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2003;37(2):23-26. (In Russ.)]
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 133–143. [Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of regulatory factor of adaptation to hypoxia. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2014;(2):134-144. (In Russ.)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондicionирования // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71. – № 1. – С. 16–24. [Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(1):16-24. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn626.

4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 3–12. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacodynamics and clinical use of antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2012;10(3):3-12. (In Russ.)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 24–33. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2014;13(4):24-33. (In Russ.)]
6. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1997. – Т. 60. – № 1. – С. 59–61. [Novikov VE, Kovaleva LA. Effect of drugs with nootropic activity on oxidative phosphorylation in the brain mitochondria after acute brain trauma. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(1):59-61. (In Russ.)]
7. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – Т. 76. – № 5. – С. 37–47. [Novikov VE, Levchenkova OS. New directions of search of pharmacological drugs with antihypoxic activity and targets for its action. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(5):37-47. (In Russ.)]
8. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 8–16. [Novikov VE, Levchenkova OS. Hypoxia inducible factor as a target of pharmacological action. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2013;11(2):8-16. (In Russ.)]
9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т. 12. – № 2. – С. 28–35. [Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):28-35. (In Russ.)]
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 13–21. [Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(4):13-21. (In Russ.)]
11. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 2–14. [Novikov VE, Losenkova SO. Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2004;3(1):2-14. (In Russ.)]
12. Петухова Н.Ф., Новиков В.Е. Влияние кобазола на функцию ЦНС при острой гипобарической гипоксии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2010. – № 4. – С. 90–92. [Petuhova NF, Novikov VE. Influence of cobazol on central nervous system fuction at acute hypobaric hypoxia. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2010;(4):90-92. (In Russ.)]
13. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 35–41. [Pozhilova EV, Novikov VE. Nitric oxide synthase and nitric oxide endogenous physiology and pathology cells. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2015;14(4):29-35. (In Russ.)]
14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 13–22. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2015;14(2):13-22. (In Russ.)]
15. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 29–36. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. The vitochondrial ATP-dependent potassium chennel and its pharmacological modulators. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2016;14(1):29-36. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF14129-36.
16. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 56–66. [Pozhilova EV, Novikov VE, Novikova AV. Pharmacodynamics and clinical applications of preparations based on hydroxypyridine. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2013;12(3):56-66. (In Russ.)]
17. Толстиков Г.А., Трофимов Б.А., Салахутдинов Н.Ф. Развитие медицинской химии в Сибирском отделении РАН // *Вестник Российской академии наук*. – 2013. – Т. 83. – № 5. – С. 407–414. [Tolstikov GA, Trofimov BA, Salahutdinov NF. Razvitie meditsinskoj himii v Sibirskom otdelenii RAN. *Vestnik Rossiyskoj akademii nauk*. 2013;83(5):407-414. (In Russ.)]

18. Belaidi E, Beguin PC, Levy P, Ribuoat C, et al. Delayed myocardial preconditioning induced by cobalt chloride in the rat: HIF-1 α and iNOS involvement. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26(4):454-462. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00940.x.
19. Nagle DG, Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des.* 2006;12(21):2673-2688. doi: 10.2174/138161206777698783.
20. Nandra K, Collino M, Rogazzo M, et al. Pharmacological preconditioning with erythropoietin attenuates the organ injury and dysfunction induced in a rat model of hemorrhagic shock. *Dis Model Mech.* 2013;6(3):701-709. doi: 10.1242/dmm.011353.
21. Thomas P, Bansal A, Singh M, et al. Preconditioning effect of cobalt chloride supplementation on hypoxia induced oxidative stress in male albino rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition.* 2011;1(2):84-90. doi: 10.1016/j.bionut.2010.10.003.

◆ Информация об авторах

Ольга Сергеевна Левченкова — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

Василий Егорович Новиков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск. E-mail: nau@sgma.info.

Константин Николаевич Кулагин — канд. мед. наук, доцент кафедры биологической и биоорганической химии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск. E-mail: sgma-pharm@mail.ru.

◆ Information about the authors

Olga S. Levchenkova — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

Vasily E. Novikov — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

Konstantin N. Kulagin — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Department of Biological and Bioorganic Chemistry, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: sgma-pharm@mail.ru.