

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНТИГИПОКСАНТАМИ

УДК 615.256+616-055

© **Д. В. Сосин¹, О. Е. Шалаева¹, А. В. Евсеев¹, П. Д. Шабанов²**¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Смоленск;²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

острая экзогенная гипоксия; фармакологическая коррекция; антигипоксанты; энергетический обмен.

Резюме

В обзоре рассмотрены общие механизмы формирования острых экзогенных гипоксических состояний и способы адаптации организма к ним, подробно описаны особенности изменения биоэлектрической активности головного мозга и его энергетического обмена на фоне нарастающей острой гипоксии экзогенной природы. Особое внимание уделено вопросам фармакологической коррекции острой экзогенной гипоксии антигипоксантами с акцентом на возможность использования в качестве гипоксопротекторов комплексных соединений металлов переменной валентности и природных биологически активных соединений. Представлены оригинальные сведения о высокой эффективности цинксодержащих металлокомплексных антигипоксантов при острой гипоксии, отмечена перспективность применения селенсодержащих металлокомплексов с цинком (II) в качестве комплексообразователя.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие научных направлений, имеющих прямое отношение к фармакологии, физиологии и медицине экстремальных состояний, позволяет рассматривать участие гипоксического фактора в процессах жизнедеятельности как с положительной стороны (реже), так и с отрицательной (чаще) [34, 114, 143].

Как известно, гипоксия представляет собой состояние, характеризующееся снижением уровня обеспечения организма молекулярным кислородом (O_2) или же связанное с проблемой утилизации газа в ходе осуществления внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. В любой из указанных ситуаций организм демонстрирует признаки кислородного голодания различной степени выраженности [99, 150].

Следует отметить, что проявления кислородной недостаточности также могут возникать вследствие ишемии тканей и органов. Однако, ишемические состояния согласно патогенетическим механизмам их формирования проявляются не только снижением

показателя напряжения O_2 в страдающих биологических тканях, но в значительной степени обусловлены проблемами доставки к ним энергетических субстратов и, в первую очередь, глюкозы. В связи с этим, ишемии приходится расценивать как более тяжелое и опасное явление, т.к. на ее фоне гораздо быстрее снижается энергетический потенциал клеток, что в первую очередь обусловлено кризисом производства АТФ в митохондриальном компартменте [27, 33, 139].

Как правило, в исследованиях, изучающих общие и местные влияния гипоксии на организм, феномен кислорододефицита рассматривается с позиций патологии. В большинстве учебных пособий по патофизиологии гипоксию характеризуют как типичный патологический процесс. Однако в ходе реализации различных режимов активности человек может испытывать на себе влияние физиологической гипоксии. Так, например, кислородный дефицит возникает в мышцах при условии их продолжительного сокращения [72, 200]. Из-за напряжения мыслительных процессов также происходит снижение содержания кислорода в мозговой ткани и, особенно, в коре головного мозга [23, 138]. Признаки гипоксии иногда могут выявляться в органах с относительно низким уровнем метаболизма (печень, почки, желудочно-кишечный тракт) при отсутствии патологических изменений, но при существенном увеличении их функциональной активности [24, 196]. Не случайно гипоксические тренировки включены в комплекс упражнений в качестве обязательного элемента базовой подготовки для определенных категорий здоровых людей — спортсменов, военнослужащих, работников МЧС, деятельность которых предполагает необходимость преодоления значительных, а порой и критических физических нагрузок.

В настоящее время общепризнано, что кратковременная гипоксия выполняет в организме роль натурального сигнала, инициирующего полимодальные реакции, включая и рефлекторные, приводящие целостный организм в активное состояние, повышающие чувствительность органов-мишеней к действию внешних и внутренних раздражителей.

Изменения, возникающие в организме в ответ на формирование гипоксического статуса, протекают в 3 этапа, которые тесно связаны друг с дру-

гом и с трудом поддаются четкому разграничению: 1) первичный ответ на воздействие собственно гипоксического фактора; 2) каскад вторично обусловленных гипоксией нарушений; и 3) формирование комплекса компенсаторных и приспособительных реакций, развивающихся на фоне кислородной недостаточности [14, 69].

Степень манифестации и последовательность возникновения постгипоксических осложнений, как известно, в значительной мере предопределяются этиологией гипоксии и скоростью нарастания кислородной недостаточности. Так, например, после острой кровопотери (циркуляторная гипоксия) компенсаторные реакции быстрого типа системы гемодинамики обеспечивают вполне удовлетворительные показатели снабжения кровью головного мозга на протяжении длительного периода времени, в первую очередь за счет вовлечения механизмов, приводящих к централизации кровообращения. При этом локализованные на периферии органы (почки и печень) могут серьезно страдать с возможностью развития в них необратимых изменений. Последнее нередко приводит организм к гибели даже после восстановления объема циркулирующей крови и прекращения гипоксического воздействия [2, 180].

Полиэтиологичность гипоксических состояний, существенные различия симптомокомплексов, характеризующих отдельные виды кислородной недостаточности, требует их систематизации в первую очередь по происхождению и особенностям проявления. В связи с этим на протяжении XX века было предложено большое количество классификаций гипоксии, наиболее практичными из которых, по мнению большинства исследователей, оказались те, которые демонстрировали подход к проблеме, основанный в первую очередь на совершенствовании способов инструментальной и фармакологической коррекции кислорододефицитных состояний, возникающих у людей в пределах их среды обитания, а также в условиях воздействия вредных факторов производственной деятельности, для расширения спектра адаптивных возможностей организма к гипоксии, в том числе и к острым вариантам ее течения [3, 69, 113].

БАЗОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ

Адаптация организма к кислородной недостаточности представляет собой постепенно развивающийся процесс, способствующий повышению резистентности организма к гипоксии. Результатом адаптационного процесса является, способность человека удовлетворительно выполнять свои обязанности при опасно низких концентрациях кислорода [22, 69, 166]. Адаптация к гипоксии осуществляется в ходе взаимодействия 4 различных по направленности механизмов [71, 119, 148, 190, 194].

1. В первую очередь включаются механизмы, мобилизация которых приводит к стабилизации доставки в организм кислорода, что в значительной мере компенсирует его недостаток в среде обитания. К ним относят легочную гипервентиляцию, активацию сердечной деятельности, увеличение в крови числа эритроцитов, повышение сродства гемоглобина к кислороду.
2. Важная роль принадлежит процессам, снижающим негативное влияние гипоксемии, направленным на улучшение транспорта кислорода к головному мозгу, миокарду и другим жизненно важным органам. Их вовлечение в процесс адаптации подтверждается расширением артерий и прекапиллярных сфинктеров (мозг, сердце и т.д.), увеличением капиллярных сетей, повышением проницаемости клеточных мембран для газов крови, повышением способности клеток к утилизации кислорода, что особенно характерно для поперечнополосатой мускулатуры и связано с увеличением содержания в саркомерах миоглобина.
3. На более поздних этапах адаптации к гипоксии подключаются механизмы повышения способности клеток и тканей к утилизации кислорода из крови с одновременным увеличением производства АТФ. Последнее обеспечивается за счет усиления аффинитета конечного фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы к кислороду, вызванного количественными и качественными изменениями в митохондриальном компартменте. На этом этапе развития событий также допускается возможность временного улучшения в электронно-транспортной цепи процессов сопряжения окисления и фосфорилирования.
4. Важным механизмом адаптации к гипоксии справедливо считают увеличение анаэробной составляющей в ресинтезе АТФ, обусловленной активацией гликолитических реакций.

Следует отметить, что комплекс реакций, направленных на компенсацию возможных последствий тех или иных «сложных» состояний человека, в том числе и при осуществлении экстремальных видов деятельности, активируется одновременно и в составе практически всех функциональных систем. Например, при экзогенных формах гипоксии, несмотря на явное снижение содержания кислорода в окружающей среде, в течение определенного периода в артериальной крови и межклеточной жидкости не происходит существенных сдвигов уровня напряжения O_2 , углекислого газа (CO_2) и величины рН [43, 73, 181]. Тем не менее рано или поздно при высокой степени напряжения адаптационных механизмов эффективность их снижается, что проявляется симптомами острой или хронической кислородной недостаточности.

Таким образом, в ситуации неизбежной перспективы смены «сложного» физиологического состояния на патологический процесс с формированием

гипоксического статуса, особую важность приобретают превентивные меры, направленные на защиту организма от гипоксии и повышение его резистентности к дестабилизирующим влияниям [3, 179].

ГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ЭКЗОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

Как известно, экзогенная гипоксическая гипоксия формируется в результате снижения в окружающем воздухе парциального давления кислорода, что закономерно сопровождается уменьшением данного показателя в альвеолярном воздухе, и, в конечном счете, приводит к снижению уровня напряжения O_2 в артериальной крови при одновременном уменьшении кислородного воздушно-венозного градиента [34, 38, 189].

Экзогенная гипоксическая нормобарическая гипоксия и ее проявления. В естественных условиях этот вид гипоксии, обычно, сопровождается развитием феномена гиперкапнии в связи с одновременным повышением содержания в крови и тканевой жидкости углекислоты. По этой причине указанное состояние в литературе обозначают термином «острая гипоксия с гиперкапнией» (ОГ+Гк) [25, 201]. Умеренная гиперкапния, как правило, не оказывает негативного влияния на развитие экзогенной гипоксии, а порой даже полезна в связи с увеличением на ее фоне кровообращения в головном мозге и сердечной мышце [15, 152]. В свою очередь, выраженная гиперкапния всегда сопровождается ацидозом, нарушением ионного баланса, снижением содержания кислорода в артериальной крови и другими неблагоприятными изменениями.

ОГ+Гк у людей обычно формируется при аварийных ситуациях и техногенных катастрофах. Отказ систем, обеспечивающих регенерацию атмосферы в отсеках космических кораблей, подводных лодок, кабинах самолетов, в герметизированных сооружениях военного назначения и гражданской обороны — вот наиболее распространенные ситуации, приводящие к ее развитию. По этой причине воспроизведение состояния ОГ+Гк в опыте осуществляется обычно путем помещения объекта исследования в замкнутое пространство [4, 174].

Установлено, что по мере развития ОГ+Гк выраженность реакции находящегося в условиях герметизации организма в значительной мере, определяется величиной парциального давления CO_2 и скоростью его прироста в доступном для дыхания воздухе [83, 106]. Умеренную гиперкапнию отмечают при содержании в окружающем воздухе 7–9% CO_2 . При этом напряжение углекислоты в крови достигает 60–75 мм рт.ст. Внешними проявлениями умеренной гиперкапнии являются увеличение частоты и амплитуды экскурсий грудной клетки вплоть до максимальных величин в связи со стимулирующим действием растворенного в cerebro-

спинальной жидкости CO_2 на хемочувствительные нейроны дыхательного центра в бульбарном отделе головного мозга [58, 169, 174]. Несмотря на «мягкость» термина «умеренная гиперкапния», общее состояние человека в этот период заметно ухудшается. Жалобы преимущественно связаны с чувством общей слабости, головной болью, скованностью в движениях. У пострадавших формируется одышка, иногда наблюдается диспноэ. Со стороны системы кровообращения отмечают увеличение систолического выброса, в результате повышения тонуса вен и скелетной мускулатуры увеличивается венозный возврат — в целом кровяное давление повышается. В то же время происходит сдвиг кислотно-щелочного равновесия крови в кислую сторону с развитием метаболического ацидоза в основном за счет увеличения содержания молочной и пировиноградной кислот [57, 208].

Накопление CO_2 в атмосфере превышающее 10% приводит к дальнейшему увеличению напряжения газа в плазме крови и межклеточной жидкости — до 90 мм рт.ст. На этой стадии гипоксии активирующее влияние CO_2 на инспираторные нейроны дыхательного центра исчезает, вентиляция легких начинает снижаться. В предагональный период констатируют терминальное дыхание на фоне дестабилизации сердечной деятельности, падения кровяного давления вплоть до развития коллапса. Гибель пострадавших чаще всего отмечают при уровне напряжения CO_2 в плазме крови порядка 130–140 мм рт.ст. [4].

Следует отметить, что гиперкапния в сочетании с выраженной гипоксией резко угнетают функциональное состояние ЦНС. При этом наблюдают нарушение процессов возбуждения в спинальных нервных центрах, снижение скорости проведения электрических импульсов по нервным проводникам. Пострадавшие предъявляют жалобы на замедление психомоторных реакций, нарушение зрения и слуха, иногда — на полную утрату способности выполнять свои текущие обязанности, включая мероприятия по спасению окружающих и собственной жизни [4].

Как уже было отмечено, экзогенная гипоксия нормобарического типа может оказывать положительное влияние на организм и использоваться для повышения его специфической и неспецифической резистентности в виде курсовой терапии [65, 212]. В частности, с этой целью широкое применение нашли специализированные устройства именуемые «гипоксикаторами». Гипоксикаторы позволяют сохранять внутри себя стабильно низкие концентрации O_2 при обычных величинах барометрического давления. Принцип функционирования устройства основан на работе полупроницаемой мембраны, выполненной из полимерного материала. Мембрана обладает избирательной проницаемостью для газов. Интересно отметить, что использование гипоксикаторов, а также газовых смесей с пониженным содержанием O_2 позволяет воспроизводить

на человеке или животных состояние так называемой «чистой» гипоксии, при котором в условиях нарастающей или стабильной гипоксии в окружающей среде не изменяется барометрическое давление и не формируется гиперкапния [17].

Экзогенная гипоксическая гипобарическая гипоксия и ее проявления. Состояние острой экзогенной гипобарической гипоксии (ОГ+Гб) формируется в связи с понижением барометрического давления окружающего воздуха, например, в условиях высокогорья, что обозначают термином «горная болезнь». Также ОГ+Гб может развиваться на больших высотах в случае разгерметизации кабины летательного аппарата, что обычно обозначают как «высотная болезнь» [13, 133]. В эксперименте данный вид острой гипоксии нередко моделируют путем разряжения воздуха в барокамере с помощью насоса. В этом случае у объекта исследования (человек, животное) формируется состояние аналогичное подъему на высоту. При этом скорость «подъема» напрямую зависит от скорости удаления воздуха из камеры [19, 202].

Следует отметить, что феномен гипобарии помимо собственно гипоксического эффекта приносит целый комплекс дополнительных негативных воздействий, негативно сказывающихся на устойчивости организма к дефициту кислорода [121, 204]. В частности, в отличие от экзогенных нормобарических гипоксических состояний, острейшие варианты гипобарической гипоксии способны в течение нескольких минут свести на нет наличные компенсаторные возможности организма. В этой ситуации необратимые изменения в жизненно важных органах и физиологических системах могут формироваться значительно раньше — задолго до достижения критических величин парциального давления кислорода [34, 203].

Комплексное влияние ОГ+Гб на организм определяется особенностями развития этого состояния, такими, например, как скорость нарастания и выраженность гипобарии, экспозиция, физическое состояние субъекта, его тренированность и индивидуальная чувствительность к кислорододефициту [157].

Важно отметить, что в горах кроме дефицита O_2 и пониженного атмосферного давления на человека воздействует так называемый «горный комплекс». Горный комплекс представляет собой совокупность факторов внешней среды, усугубляющих течение гипоксии. К факторам горного комплекса относят понижение температуры и влагосодержания воздуха, высокоинтенсивное солнечное излучение, сильный ветер, физические трудности, связанные с осуществлением восхождения, особенности грунта и т. д. [62].

Существует классификация осложнений ОГ+Гб [34], согласно которой подъем на большие высоты может приводить к таким опасным для жизни состояниям как: 1) острая коронарная недостаточность; 2) отек легких; 3) отек головного мозга; 4) коллапс.

При осуществлении подъема с очень большой скоростью, например, самолетом, вертолетом, человек внезапно сталкивается с ситуацией быстро нарастающего кислорододефицита, в результате чего организм демонстрирует признаки высотной болезни в ее крайних проявлениях. В свою очередь постепенный подъем, даже в случае восхождения на большую высоту, особенно посредством автотранспорта или же верхом на лошади приводит к формированию умеренной гипоксии, мало опасной для здоровья в связи со своевременным включением механизмов компенсации и адаптации [132]. Особенно это заметно в случае длительного пребывания на высоте (дни, недели). Доказано, что общее состояние организма в описанной ситуации в незначительной степени обуславливается фактором гипобарической гипоксии, но в основном определяется совокупностью факторов горного комплекса [102].

От степени ОГ+Гб напрямую зависит выраженность дестабилизации физиологических систем организма. В первую очередь реагирует ЦНС, что проявляется фазными изменениями характеристик биоэлектрической активности ее различных структур [16, 142]. Обычно на ранней стадии острой гипобарической гипоксии (в 1-ю фазу изменений) отмечают повышение возбудимости нейронов коры головного мозга, процессы возбуждения доминируют над процессами торможения. У пострадавших наблюдают проявления эйфории, понижение внимания, нарушение координации моторных актов, признаки немотивированного беспокойства [98, 163].

При смене 1-й фазы на 2-ю выявляют иные симптомы нарушения функциональной активности ЦНС. В коре головного мозга начинают преобладать тормозные процессы, иррадиация торможения затрагивает не только кору головного мозга, но и подкорковые структуры. Проявляются жалобы на снижение способности к осуществлению мыслительной деятельности, ослабление памяти, нарушения остроты зрения, сонливость. При продолжении воздействия ОГ+Гб возможен судорожный синдром и утрата сознания. В тяжелых случаях прогрессивно снижается биоэлектрическая активность коры вплоть до полного ее исчезновения, возникают необратимые изменения в нервных элементах головного мозга [97].

Общеизвестно, что человек не испытывает дискомфорта в ходе осуществления текущей трудовой деятельности при насыщении артериальной крови кислородом в 90–95%. Есть сведения, что критическим насыщением является уровень в 56% кислорода. Дальнейшее снижение показателя приводит организм к гибели [5, 119, 134].

Установлено, что для неподготовленных людей предельной высотой, на которой сохраняется способность к осуществлению нормальной умственной деятельности, является подъем в 3000 м. При этом величина парциального давления O_2 в окружаю-

щем воздухе составляет порядка 60 мм рт. ст. [129]. Тем не менее изменение общего состояния у людей отмечается уже на высоте 2000–2500 м. В большинстве случаев жалобы связаны с общей слабостью, сонливостью, появлением головной боли, головокружением, иногда тошнотой. При клиническом обследовании можно выявить умеренную тахикардию, тахипноэ [92, 191].

На высоте 3500–4000 м нередко возникает эйфория, напоминающая состояние алкогольного опьянения. Объективно констатируют нарушения со стороны всех сенсорных систем. Одышка нередко сопровождается периодами диспноэ, иногда развиваются приступы удушья, возможен отек легких [115, 188].

Наиболее существенные изменения состояния у человека формируются при достижении высоты в 5000–8000 м. Как правило, пострадавшие жалуются на физическую неспособность осуществлять какую-либо деятельность, возможны нарушения со стороны психики. Объективно выявляются признаки застоя крови в обоих кругах кровообращения. Это является причиной тяжелой одышки, тахикардии, выраженной головной боли. Иногда развивается кровотечение из носа, ушей. В предтерминальном состоянии часто отмечают клонические судороги [94, 198].

Для исследователей, занимающихся проблемой острой экзогенной гипоксии, помимо сведений о динамике развития высотной или горной болезни, особое значение имеют данные об интервале времени, на протяжении которого у человека сохраняется способность к осуществлению удовлетворительной физической деятельности. В литературе данный показатель представлен показателем «резервное время». Реже используют понятие «время активного сознания» [117]. Установлено, что резервное время обратно пропорционально степени разрежения атмосферы. Например, на высоте 5000–8000 м резервное время составляет несколько минут, а по достижении 10000 м — несколько секунд [34].

Феномен гипервентиляции (одышка) при развитии ОГ+Гб обычно формируется на больших высотах. На первых порах гипервентиляция являет собой обычную реакцию компенсации организма на гипоксию. Следует отметить, что на высоте 8000 м парциальное давление O_2 в альвеолах снижается до 20–25 мм рт. ст. В этот момент гипервентиляция приобретает патологический характер, т.к. неизбежно приводит к возникновению гипокапнии, обусловленной удалением из организма углекислоты в недопустимых количествах. При этом частичное повышение оксигенации крови за счет гипервентиляции на фоне формирующейся гипокапнии не способствует улучшению обеспечения головного мозга и сердечной мышцы кислородом в связи с повышением тонуса резистивных кровеносных сосудов. Последнее является закономерной реакцией миоцитов сосудистой стенки на изменение рН и развитие

дыхательного алкалоза. Нередко сдвиги кислотно-основного равновесия в щелочную сторону сопровождаются внезапным угнетением дыхательного центра со всеми вытекающими из этого последствиями [101, 210].

Принимая во внимание тот факт, что в большинстве случаев развитие ОГ+Гк и ОГ+Гб характеризуется симптоматикой, связанной с дисфункцией различных структур нервной системы и, в первую очередь, коры головного мозга, особое значение приобретают данные, полученные в ходе регистрации биоэлектрической активности наиболее чувствительных к острой гипоксии отделов ЦНС, а также результаты оценки состояния биоэнергетических процессов в нейронах головного мозга [50, 131].

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ

Известно, что структуры головного мозга обладают высокой чувствительностью к острой гипоксии, особенно формирующейся в условиях дефицита энергетических субстратов. В свою очередь, качество снабжения мозга кислородом, в основном обеспечивается путем активации базовых элементов функциональных систем дыхания и гемодинамики [167, 213].

В литературе содержится достаточно сведений, дающих объяснение быстрым и медленным механизмам компенсации, включающимся на различных этапах гипоксического статуса. Тем не менее несмотря на неоспоримую важность адаптационных процессов на уровне ЦНС, динамика биоэлектрических процессов в коре головного мозга и подлежащих структурах при нарастании кислородной недостаточности мало изучена [3].

В 50-е и 60-е годы прошлого столетия электроэнцефалография являлась наиболее распространенным методом исследования ЦНС, объективно характеризующим электрические процессы, протекающие в ткани головного мозга в условиях острой гипоксии. Метод позволял проследить многократно и в течение длительного времени динамику изменений суммарной биоэлектрической активности коры мозга без вреда для организма. В частности, анализ ЭЭГ, полученных в опытах на добровольцах и животных (собаках), при развитии состояния ОГ+Гб показал, что на относительно небольших высотах (3500–4500 м) регистрируемая кривая демонстрирует реакцию активации, проявляющуюся преобладанием волн с низкой амплитудой и высокой частотой. Подобного рода изменения было решено характеризовать как 1-ю (легкую) стадию гипоксии мозга [74]. В свою очередь, на высоте около 7000–8000 м на ЭЭГ отмечали преобладание ритмов с высокой амплитудой, но с большой длиной волны, что расценивали как наступление 2-й (выраженной)

стадии гипоксии мозга. Критические изменения на ЭЭГ наблюдали в 100% случаев на высоте 10 000–11 000 м. Угнетение электрической активности коры головного мозга в каждом опыте быстро сменялось формированием феномена «электрического молчания», что свидетельствовало о наступлении 3-й (тяжелой) стадии гипоксии мозга [23, 126]. Результаты собственных экспериментов и анализ данных литературы позволили М. Т. Шаову и соавт. (2002) ввести в обиход новый критерий необратимости воздействия кислородной недостаточности на головной мозг, обозначенный как «электрофизиологическая смерть нейронов».

В опытах на обезьянах, с использованием модели ОГ+Гк, было установлено, что при вдыхании газовой смеси ГГС-10, содержащей 10% кислорода, в коре мозга, в гипоталамической области, в гиппокампе отчетливо изменяются характеристики спонтанной электрической активности. Так, через 10 минут с момента использования смеси газов возникали синхронизация ЭЭГ со значительным (до 100%) увеличением амплитуды волн при одновременном замедлении их частоты. Также было выявлено, что в период последействия у обезьян на протяжении 60–90 минут во всех изученных структурах мозга частотный спектр ЭЭГ сохранялся в том же диапазоне, что и в период воздействия гипоксического фактора. Как оказалось, в процессе записи ЭЭГ в ходе поэтапного снижения уровня напряжения O_2 в ткани мозга амплитудные и временные характеристики биоэлектрической активности коррелировали с глубиной гипоксического состояния мозговой ткани [165, 197]. На основании полученных данных были выявлены 3 уровня острой гипоксии мозга:

1. Реактивный уровень. Его формирование сопровождается появлением на ЭЭГ явных признаков кислорододефицита, а напряжение O_2 в ткани мозга достигает 12 мм рт. ст.
2. Критический уровень — характеризуется развитием гипоксической комы, исчезновением ЭЭГ, снижением уровня напряжения O_2 в мозговой ткани до 4–5 мм рт. ст.
3. Смертельный уровень. Его отличительной чертой является полное отсутствие O_2 в ткани мозга.

Более информативными способами оценки функционального состояния головного мозга при развитии острой гипоксии оказались метод регистрации фокальных вызванных потенциалов (ВП), позволяющий оценивать суммарную реактивность конкретных областей коры головного мозга и подкорковых образований [36], и микроэлектродный метод, позволяющий изучать спонтанную и вызванную активность отдельных нейронов мозга или нейронных популяций [56, 153]. Так, в экспериментах на собаках было установлено, что в зависимости от глубины ОГ+Гк отчетливо изменяются амплитудные и временные компоненты корковых ВП. В соответствии со стадийностью развития процесса, корковые ВП в условиях преобладания медленноволновой актив-

ности (по данным ЭЭГ) обычно снижали амплитуду базовых компонентов (первичный ответ, вторичный ответ), что, как правило, сопровождалось увеличением временных интервалов для волн ВП и их латентных периодов [29, 206]. Также было отмечено, что обнаруженные в опытах изменения параметров ВП напрямую зависят от интенсивности мозгового кровотока и уровня напряжения O_2 в мозговой ткани [156, 207].

Микроэлектродный метод регистрации импульсной активности нервных клеток, являвшийся на том этапе развития физиологических наук прогрессивным и современным, позволил в деталях изучить особенности реагирования отдельных нейронов в ответ на присутствие гипоксического фактора. Причем наблюдавшиеся трансформации паттернов нейронных ответов обнаруживали более ранние изменения функционального состояния структур ЦНС. Последнее предоставило возможность более точно разграничить стадии острой гипоксии [45, 46].

Как оказалось, кислородное голодание мозговой ткани закономерно приводит к специфическим изменениям фоновой и вызванной активности нервных элементов, располагающихся в различных структурах головного мозга [44, 193]. В частности, корреляционный анализ динамики изменения ЭЭГ и показателей фоновой импульсной активности нервных клеток сенсомоторной и зрительной коры у крыс позволил установить, что «подъем» животных на высоту 10 000 м более существенно отражается на разрядной активности нейронов, нежели на их суммарной биоэлектрической активности [118]. Также было обнаружено, что чувствительность тех или иных структур ЦНС к дефициту O_2 различается в широких пределах. По показателю чувствительности к гипоксии выделяют 3 категории нервных образований:

- 1-я категория включает в себя наиболее чувствительные отделы головного мозга, а именно — центральные слои коры, особенно, область двигательного анализатора [34, 182];
- 2-я категория объединяет глубокие слои коры и гипоталамическую область [97, 141];
- 3-я категория представляет собой комплекс наиболее устойчивых к гипоксическому воздействию структур. К ним относят гиппокамп и некоторые ядра в составе бульбарного отдела мозга — ядро подъязычного нерва, дорзальное ядро блуждающего нерва [52, 161].

В ходе изучения особенностей реагирования структур ЦНС на ухудшение кислородообеспечения организма, были отмечены отчетливые фазные реакции изменения параметров электрической работы головного мозга. По утверждению многих исследователей, даже непродолжительные гипоксические эпизоды могут оказывать заметное влияние на возможности осуществления условно-рефлекторной и аналитико-синтетической деятельности [108, 173].

Во время 1-й фазы острой гипоксии, т. е. при легких проявлениях кислородной недостаточности, как правило, наблюдают прирост общей биоэлектрической активности мозга в сочетании с повышением возбудимости нервных элементов в его функциональных образованиях. Было установлено, что в эту фазу гипоксии процессы возбуждения развиваются заметно активнее, чем тормозные процессы, irradiруя практически во все отделы головного мозга. Последнее нашло выражение в специфическом термине — «гипоксическая деполяризация биологических мембран нейронов» [84].

2-я фаза острой гипоксии выявляется в случае углубления состояния. В этот период процессы торможения в ЦНС начинают доминировать над процессами возбуждения. В основном это явление связано с нарастающим энергетическим голодом нервных клеток. Волна торможения захватывает широкие области коры головного мозга с переходом на подкорковые образования. В конечном счете, биоэлектрическая активность мозга угасает, а при усугублении ситуации функциональные нарушения нервной деятельности осложняются развитием структурных повреждений нейронов [1, 170].

Таким образом, изучение состояния биоэлектрической активности головного мозга и его реакций на воздействие остро формирующихся экзогенных гипоксических состояний является чрезвычайно важным для получения достоверных данных о степени выраженности функциональных и органических повреждений структур головного мозга гипоксической природы, а также для установления локализации этих повреждений. Не менее существенным представляется поиск патогенетически обоснованных подходов к лечению острых гипоксических нарушений в ЦНС для последующей разработки мер по профилактике и лечению гипоксической патологии [130].

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ

Известно, что головной мозг при сравнительно небольших размерах в сопоставлении с размерами тела потребляет из циркулирующей крови порядка 25 % кислорода [116]. Отмеченный факт в значительной степени предопределен особенностями протекания энергосинтетических процессов в нейронах, метаболизм которых базируется преимущественно на аэробных биохимических циклах [135]. Последнее объясняет высокую чувствительность нервных клеток даже к кратковременному недостатку O_2 , которые способны выдерживать состояние аноксемии на протяжении всего 5–6 минут с последующим развитием их необратимой деструкции [185]. В связи с этим первоочередного внимания при выполнении мероприятий по защите организма от острой ги-

поксии требуют действия, направленные на защиту коры и подкорковых образований головного мозга [21, 137].

Доказано, что гипоксическое повреждение головного мозга в основном проявляется тотальным нарушением энергетического гомеостаза мозговой ткани. Есть мнение, что первичным ответом нейронов на формирующуюся гипоксию является активация НАД-зависимых окислительно-восстановительных реакций. Подтверждением этого факта является накопление в нейронах АТФ, улучшение в митохондриях процессов сопряжения окисления и фосфорилирования, уменьшение величины потенциала покоя клетки. Все эти изменения на ранних стадиях гипоксии обеспечивают повышение разрядной активности нервных клеток, что рассматривается как проявление неспецифической реакции компенсации нейронов на кислорододефицит [33, 48, 154].

Как отмечается во многих источниках, дестабилизация энергетического гомеостаза нейрона преимущественно связана с инактивацией НАД-зависимого пути окисления субстратов биологического окисления при одновременной активации сукцинат-зависимого дыхания [51, 147]. Установлено, что быстрое падение в артериальной крови уровня напряжения O_2 приводит к прогрессивному снижению возможностей электрон-транспортной цепи с нарушением производства АТФ. В ходе восстановления катализаторов процесса их возможности по акцепции электронов коферментов существенно страдают, что заметно ограничивает перенос электронов на цитохромном участке цепи, вплоть до полной блокады транспорта [149, 158]. Описанные сдвиги редокс-потенциала провоцируют в клетках цепь последующих метаболических нарушений [43, 205]. Резкое уменьшение АТФ и креатинфосфата, накопление АДФ, АМФ также приводит к падению энергетического потенциала нервных элементов ткани мозга [51].

Следует отметить, что все вышеописанные изменения энергетического обмена запускают в нейронах процессы анаэробного синтеза АТФ. Как оказалось, в мозговой ткани скорость протекания гликолитических реакций очень высока и превышает таковую для миокарда и ткани печени. По этой причине содержание молочной кислоты в головном мозге довольно быстро возрастает [39, 162]. Помимо лактата в цитозоле происходит накопление других органических кислот цикла Кребса, например, пировиноградной кислоты, а также восстановленных пиридиннуклеотидов. Снижение pH приводит к инактивации внутриклеточных ферментов, нарушению их фиксации на мембране [42, 172].

Несмотря на значительное усиление компенсаторных анаэробных процессов, гликолитические реакции не способны поддерживать энергетический потенциал страдающей от гипоксии клетки на должном уровне. Последнее заставляет митохондрии использовать в качестве субстрата окисления жир-

ные кислоты. В результате в нейронах наблюдают увеличение содержания ацил-КоА, оказывающего тормозное влияние на процессы окислительного фосфорилирования на уровне адениннуклеотид-трансферазы, что приводит к дальнейшему падению клеточного энергетического потенциала [20].

Известно, что повреждение мембранных конструкций нейронов при формировании гипоксических состояний закономерно приводит к выбросу в терминалях возбуждающих медиаторов типа глутамата и аспартата. Медиаторы взаимодействуют с мембранными рецепторами, регулирующими проницаемость кальциевых каналов, что повышает содержание ионизированного кальция в протоплазме нейронов [209]. В результате возрастает активность протеиназ, фосфолипаз, повышается содержание арахидоновой кислоты, активируется NO-синтетаза, с образованием пероксинитрита, нитрованием тирозинных радикалов белков, генерацией OH-радикалов, которые вносят свой вклад в процесс повреждения рецепторов и ферментов, влияющих на электрический статус нейронов [75, 171].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что гипоксия, включая и ее острые формы течения, формирует каскад взаимозависимых реакций [12, 118, 142]:

1. снижение напряжения O_2 в крови и тканях;
2. уменьшение содержания в клетках АТФ;
3. накопление внутри клеток ионов кальция;
4. повышение активности фосфолипаз;
5. электрическая дестабилизация мембран;
6. повышение проницаемости мембран для ионов;
7. разобщение процессов окисления и фосфорилирования в клетках;
8. гибель клеток на фоне нарастающего энергодефицита.

Принято считать, что изменения структуры мембранных конструкций в составе клеток мозговой ткани в значительной степени зависят от скорости протекания активированных гипоксическим фактором свободнорадикальных реакций, нарастающих параллельно ухудшению метаболической ситуации [31, 199]. При этом мозг выступает как орган с высокой степенью риска неуправляемой индукции свободнорадикальных реакций, повреждающих фосфолипиды мембран его клеточных элементов. Сравнительно низкие возможности мозга по противостоянию процессам пероксидации в значительной степени обусловлены высокой интенсивностью метаболизма в мозговой ткани при слабой организации системы антиоксидантной защиты, определяющейся уровнем активности таких антирадикальных ферментов как гутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза [176].

Слабость ферментативного блока антиоксидантной системы в ЦНС до некоторой степени компенсируется достаточно высоким содержанием в ткани мозга природных антиоксидантов — токоферола (витамин Е) и аскорбиновой кислоты (витамин С),

что в обычных (физиологических) условиях обеспечивает состоятельность антиоксидантной защиты, гарантируя стабильность течения процессов свободнорадикального окисления на низких скоростях [140].

Как известно, для реализации цепных свободнорадикальных реакций в биологических тканях необходимы легкоокисляемые (полиненасыщенные) жирные кислоты из состава фосфолипидов мембран клеток. В условиях острой гипоксии мозга генерация активных форм O_2 наиболее активно происходит на митохондриальном матриксе, в микросомальной электронно-транспортной цепи, а также в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты [68, 195]. При этом следует отметить, что в мозговой ткани общее количество фосфолипидов (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин) многократно превышает их содержание в других органах (сердце, печень и др.) [164]. Активные формы O_2 в сочетании с гидроперекисями липидов оказывают цитотоксическое действие в отношении ткани мозга, что сопровождается деструкцией макромолекул клеток с утратой их специфической активности [113, 127].

Установлено, что первичным активатором процессов липопероксидации при остром формировании кислорододефицита в мозге, выступает феномен повышенного образования в организме адреналина и норадреналина. Такого рода изменения обычно связаны с повышением активности клеток хромаффинной ткани надпочечников, реже — обуславливаются гиперсекрецией норадреналина терминалями симпатических нервов. Адреналин и норадреналин, окисленные до адренохрома, превращаются в производителей активных форм O_2 , со всеми вытекающими из этого последствиями для головного мозга и организма [80, 145].

Как показали опыты на крысах, подвергнутых воздействию острой гипобарической гипоксии уже через 30 минут после подъема на «смертельную площадку» в структурах головного мозга (кора головного мозга, продолговатый мозг, мозжечок, подкорковые ядра) происходит выраженная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [160]. По достижении критических стадий гипоксии конечные продукты ПОЛ — гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид начинают обнаруживать себя в митохондриальном компартменте, что рассматривают как одну из важнейших причин развития необратимых изменений в нервных клетках. Интенсивность свободнорадикальных реакций в головном мозге при развитии острой гипоксии во многом предопределяет выраженность нарушений энергетического обмена в мозговой ткани. При кислорододефиците эта зависимость подтверждается корреляцией между выраженностью процессов ПОЛ, накоплением маркеров энергетической дестабилизации и степенью ацидоза в тканевой (спинномозговой) жидкости [68, 184].

В целом разнообразие и взаимозависимость физиологических, патофизиологических и патофизиологических процессов, возникающих в организме в ответ на воздействие гипоксического фактора, предопределяет возможность применения для профилактики и фармакокоррекции кислорододефицитных состояний широкого спектра лекарственных средств. Тем не менее в ходе реализации такого рода задач исследователи зачастую предпочитают препараты, применение которых, во-первых, заметно влияет на скорость течения метаболических реакций в сторону их замедления и в связи с этим отодвигает момент формирования критического энергодиффицита в организме; во-вторых, как правило, учитывается возможность предупреждения или же полной блокады с помощью подобных веществ активации процессов ПОЛ в тканях, переживающих состояние гипоксии, что существенно повышает резистентность клеточных элементов к кислородному дефициту [34].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСТРОФОРМИРУЮЩИХСЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Уже более полувека химические соединения, относящиеся к различным фармакологическим группам, широко используются с целью повышения выносливости организма к острой и хронической гипоксии [67, 192]. При этом вещества, обеспечивающие наиболее существенный защитный эффект, относят к категории антигипоксантов [28, 76]. Тем не менее единой, устоявшейся классификации антигипоксических веществ до сих пор не существует, что обусловлено возможностью принадлежности фармакологического агента — антигипоксанта — ко многим химическим и фармакологическим группам. Последнее подразумевает присутствие у антигипоксических веществ множества механизмов для реализации их защитного действия в условиях формирования различных вариантов течения гипоксических и ишемических процессов.

В соответствии с современными представлениями о фармакопрофилактике и терапии гипоксических состояний, наиболее приемлемой и популярной классификацией антигипоксических средств справедливо считают классификацию, предложенную в 1985 г. В. М. Виноградовым и О. Ю. Урюповым:

I. Вещества, улучшающие кислородтранспортную функцию крови:

- а) вещества, активирующие местную гемодинамику и микроциркуляцию — трентал, компламин;
- б) вещества, увеличивающие кислородную емкость крови:
 - синтетические переносчики O_2 — перфтордекалин, перфторан;
 - повышающие сродство гемоглобина к O_2 — ацизол;

в) вещества, стимулирующие процессы отдачи O_2 тканям за счет понижения сродства гемоглобина к кислороду — кальция глицерофосфат, реактиваторы ацетилхолинэстеразы, кавинтон, лимонная и аскорбиновая кислоты;

г) вещества, усиливающие вентиляцию легких и минутный объем кровотока — эфедрин, этимизол, камфора, кофеин;

д) вещества, активирующие эритропоэз — кислота фолиевая, цианкобаламин, железа лактат.

II. Вещества, ограничивающие энергетические затраты организма:

а) вещества, понижающие уровень бодрствования, исключают при этом любые виды трудовой деятельности — снотворные, нейролептические и транквилизирующие средства, средства для наркоза;

б) вещества, ограничивающие теплопродукцию — α_2 -адреномиметики, β -адреноблокаторы, холиномиметические средства, ГАМК-ергические соединения, активаторы дофаминовых рецепторов, антисеротонинергические вещества.

III. Вещества, лимитирующие потребности тканей в O_2 :

а) вещества, обратимо снижающие способность митохондрий ограничивать собственное дыхание при избыточном накоплении продуктов деградации АТФ — гутимин;

б) вещества, ингибирующие процессы нефосфорилирующего, т.е. свободнорадикального и микросомального окисления — ионол, витамин Е, гутимин, амтизол, эмоксипин.

IV. Вещества, повышающие эффективность использования O_2 в продукции макроэргов:

а) вещества-мембранопротекторы, предупреждающие или же ограничивающие процессы разобщения окисления и фосфорилирования — антагонисты ионов кальция, глюкокортикоидные гормоны, антиоксиданты, метапрот (бемитил);

б) вещества, оптимизирующие цикл трикарбоновых кислот — аминокислоты (янтарная, глутаминовая, аспарагиновая), натрия оксидутират, аскорбиновая кислота;

в) вещества, оптимизирующие процессы гликолиза при развитии гипоксии — гутимин, амтизол;

г) вещества, переводящие обмен энергии на более экономичный путь, обеспечивающие большую степень утилизации углеводов, стимулирующие глюконеогенез — глюкокортикоидные гормоны, аминокислотные и витаминные комплексы, метапрот;

д) вещества, обеспечивающие шунтирование участков гипоксической блокады электронтранспортной цепи митохондрий посредством искусственных переносчиков электронов и восстановления пула окисленных коферментов, — цитохром С, кислота аскорбиновая, коэнзим Q, олифен.

V. Вещества, стабилизирующие на достаточном уровне энергетические потребности нейронов, обеспечивающие сохранение процессов высшей нервной деятельности, а также вегетативного контроля над симпатoadренальной системой в условиях формирования гипоксии, — ноотропил, аминолон, натрия оксibuтират, нейропептиды.

VI. Вещества, стабилизирующие кислотно-щелочное равновесие в жидких средах организма, параметры проницаемости капилляров, функции биологических мембран и водно-электролитного обмена, — мочегонные (салуретики), средства предупреждающие развитие алкалоза, корректоры нарушений электролитного обмена.

Общепризнано, что эффективная защита организма при формировании состояния острой гипоксии может быть гарантирована только при условии включения в комплекс терапевтических мероприятий энергосберегающих антигипоксических средств.

На сегодняшний день наиболее популярными представителями энергосберегающих антигипоксантов являются производные аминотиоловой группы, например амтизол и метапрот (бемитил) [81, 116], а также соединение на основе 3-оксипиридина — метилэтилпиридинола сукцинат (мексидол) [32]. Все указанные вещества рекомендованы Фармакологическим комитетом Минздрава РФ в качестве эталонных антигипоксантов и часто используются для сопоставления их защитного действия с антигипоксическими эффектами новых перспективных веществ [51].

Амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол) оказался высоко эффективен в качестве антигипоксанта при формировании различных видов острой и хронической гипоксии. Главным результатом его применения является оптимизация внутриклеточного энергетического обмена. Как установлено, амтизол существенно снижает потребность организма в O_2 за счет ослабления дыхательного контроля в тканях, подавления нефосфорилирующих видов окисления, стимуляции сопряжения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях [122]. Изучение действия данного вещества, проведенное на субклеточном уровне, позволило обнаружить, что амтизол на фоне развития гипоксической гипоксии значимо повышает энергетический потенциал клетки, активизирует транспорт макроэргов из митохондрий в энергопотребляющие компартменты, что способствует сбережению запасов O_2 с последующим перераспределением их в пользу жизненно важных органов [116]. В конечном счете, пропорция между расходуемым кислородом и образующимися макроэргическими соединениями смещается в пользу последних при одновременном уменьшении потребностей тканей в окислителе. Принято считать, что метаболические эффекты амтизола могут быть связаны его положительным влиянием на активность антиокислительной системы и способностью

оказывать стабилизирующее действие на течение мембранных и внутриклеточных биохимических реакций [85, 104]. Активируя процессы гликолиза, амтизол уменьшает содержание молочной кислоты в крови и тканях, благодаря чему стабилизируется кислотно-основное состояние организма. Кроме того, была подтверждена способность вещества при формировании острой гипоксии тормозить процессы ПОЛ [70]. Сравнительно низкая токсичность, отсутствие негативных реакций в ответ на введение амтизола, хорошая совместимость вещества со многими трансфузионными жидкостями позволили его использовать в комплексной терапии неотложных состояний, осложненных гипоксией дыхательной или же циркуляторной природы, в том числе и признаками ишемии [11, 47].

Метапрот — 2-этилтиобензимидазол гидробромид (бемитил). Согласно литературным данным, адаптоген синтетического происхождения метапрот демонстрирует выраженный актопротекторный эффект, другими словами обеспечивает прирост физической активности у человека и животных [90, 100]. Установлено, что метапрот обладает способностью инактивировать свободные радикалы, включая и радикалы перекисей липидов. Он заметно тормозит НАД-зависимый тип дыхания, снижает сукценатдегидрогеназную активность, способствует улучшению сопряжения процессов окисления и фосфорилирования, повышает глюконеогенез [7, 40]. Вещество усиливает белково-синтетические реакции, что также приводит к снижению скорости потребления O_2 тканями и, как следствие — экономии энергетических резервов. Отмеченный энергосберегающий эффект метапрота, по-видимому, обусловлен тремя базовыми составляющими [49]:

- 1) ускорением процесса синтеза митохондриальных белков;
- 2) снижением разобщения в реакциях окислительного фосфорилирования;
- 3) повышением активности ферментов антиоксидантной защиты.

По этой причине метапрот нередко используется как средство для повышения физической выносливости и работоспособности человека, особенно на фоне выраженных нарушений энергетического обмена [35]. Доказано, что препарат значительно повышает адаптационные возможности организма, особенно к гипобарической гипоксии, а также к суровым климатическим условиям. Также установлен положительный эффект вещества у больных, страдающих недостаточностью мозгового кровообращения. В последние годы нашла подтверждение возможность эффективного применения метапрота в медикаментозной реабилитации больных после аортокоронарного шунтирования. Как оказалось, вещество значительно уменьшает вероятность возникновения у пациентов гипоксических нарушений в сердечной мышце [63].

Мексидол — 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (метилэтилпиридинола сукцинат). Как было установлено, вещество обладает целым комплексом положительных эффектов, среди которых наиболее яркими являются антистрессорное, противосудорожное, антиамнестическое, ангиопротекторное и антигипоксическое действие [32, 95]. В частности, мексидол проявил себя как атипичный селективный транквилизатор, не обладающий седативным и миорелаксирующим побочными эффектами. Применение вещества оказывает положительное влияние на общее состояние, улучшает неврологический статус. В постгипоксический период, после перенесения черепно-мозговой травмы, отравлений облегчает процесс обучения, укрепляет память [64, 177]. Помимо этого, мексидол демонстрирует антиоксидантный и стабилизирующий мембраны эффект, нормализует работу мембранных рецепторов, ионных каналов мембранозависимых ферментов. Было доказано его стимулирующее влияние на энергетический обмен, иммуномодулирующее действие [9]. Высказываются обоснованные предположения, что механизм защитного действия производных 3-оксипиридина при формировании гипоксических состояний обеспечивается за счет торможения НАДН-оксидазной активности электрон-транспортной цепи. Изучение нейрхимических механизмов показало, что после применения мексидола в коре головного мозга значительно повышается уровень дофамина. Возможно, это связано со снижением разрядной активности нейронов, относящихся к категории ГАМК-ергических, способных негативно влиять на динамику высвобождения дофамина [78]. Также встречаются данные, сообщающие о способности указанного вещества смягчать последствия воздействия на организм острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией [60, 124]. Точно установлено, что мексидол инактивирует свободные радикалы, замедляет скорость развития реакций ПОЛ, улучшает состояние антиоксидантной системы [120]. Следует отдельно подчеркнуть, что мексидол заметно улучшает функциональное состояние страдающего головного мозга, оптимизируя мозговую энергетику и гемодинамику, улучшая реологические свойства крови и показатели микроциркуляции [42].

Таким образом, с учетом всех изложенных сведений о патогенетических особенностях формирования острых гипоксических нарушений на уровне органов и тканей, а также о степени вовлечения в эти процессы реакций свободнорадикального типа, следует считать правильным, что любой перспективный антигипоксант помимо метаболического действия должен в какой-то мере обладать и антиоксидантным эффектом [51]. Тем не менее арсенал имеющихся в наличии препаратов, изготовленных на основе природных антиоксидантов, не включает в себя веществ, обладающих высокоэффективным действием при развитии острых гипоксических состояний экзогенной природы. По этой причине мно-

гообещающим выглядит направление поиска новых гипоксопротекторных веществ не среди классических антиоксидантов, а среди биоантиоксидантов подвергнутых метаболической модификации, направленной на усиление их фармакологической активности.

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Известно, что высокая реактивность O_2 как фионального акцептора электронов в ходе осуществления процессов тканевого дыхания имеет и негативную сторону, проявляющуюся в возможности инициации неконтролируемых окислительных реакций в отношении различных биомолекул, что выступает в качестве базиса окислительного стресса [54, 77, 155].

Регуляция степени выраженности окислительного стресса в организме обеспечивается сложной и слабоконтролируемой антиокислительной системой, обусловленной работой специализированных ферментов (в том числе и металлоферментов), некоторых видов белков и соединений низкомолекулярной природы. Принято считать, что общим признаком надежности и должной эффективности всех элементов физиологической антиоксидантной системы является показатель ее редокс-активности [186].

Имеются сведения, что организмы с высоким уровнем развития ЦНС (человек, высокоорганизованные млекопитающие) не обладают способностью к синтезу низкомолекулярных редокс-агентов, получая их из среды обитания. В частности, такого рода редокс-активные факторы включают в себя как органические вещества (витамины, аминокислоты), так и соединения неорганической природы — микроэлементы (преимущественно металлы) [88, 183, 187].

Поиск эффективных мер защиты организма от воздействия агрессивно активных форм O_2 (супероксидный радикал, синглетный кислород, гидроксильный радикал и др.) явилась задачей, решением которой оказалось обнаружение новой категории фармакологических веществ — антиоксидантов [123, 175].

В последующем было установлено, что концепция применения синтетических антиоксидантов с целью ограничения скорости протекания в тканях процессов свободнорадикального окисления, включая и реакции ПОЛ, не выдерживает критики. Многочисленные исследования показали низкую эффективность терапии биологическими «ловушками радикалов» и наличие выраженных побочных эффектов у синтетических антиоксидантов, в связи с чем вопрос о поиске безопасных и высокоактивных антиоксидантных средств существенно актуализировался с выходом на идею синтеза металлокомплексных соединений [114, 146].

Впервые антиоксиданты, содержащие в качестве комплексообразователя переходный металл с лигандом-биоантиоксидантом, были созданы Э. А. Парфеновым на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН. Обозначенные автором как «физиологически совместимые антиоксиданты (ФСАО)» под лабораторным шифром πQ +номер, вновь синтезированные вещества в большинстве своем являлись производными известных биоантиоксидантов, таких, например, как глутатион, ацетилцистеин, аскорбиновая, никотиновая кислота и др. [89]. Выяснилось, что интеграция антиоксиданта с металлом (железо, цинк, кобальт, титан, медь, ванадий и др.) обеспечивает значительное усиление биологической активности и направление эффекта органического лиганда в составе металлокомплексного соединения. Причины повышения фармакологической активности такого рода соединений в значительной мере обуславливались облегченными возможностями фармакокинетики веществ, близкими к таковым для обычных биоантиоксидантов [183].

Общие механизмы действия антиоксидантов-металлокомплексов в отношении тех или иных биологических структур, как оказалось, связаны с их прямым вовлечением в ферментные системы. Предполагается, что металлсодержащие антиоксиданты также способны обеспечивать функцию дополнительных сенсоров, реагирующих на изменения редокс-потенциала биологических систем. Установлено, что изменение редокс-потенциала биологической структуры существенным образом сказывается на работе систем жизнеобеспечения — разнообразных метаболических систем, систем сигнальной трансдукции и генной экспрессии и систем метаболизма энергии [86, 178].

На сегодняшний день описаны 3 способа модификации структур биоантиоксидантов, позволяющие получить их металлокомплексные производные [88]:

- 1) Способ электрофильной модификации, основанный преимущественно на реакциях ацилирования, алкилирования, формировании гликозидной связи и эфиров фосфорной и серной кислот [53, 91].
- 2) Способ редокс-модификации. Известно, что в зависимости от редокс-окружения тот или иной редокс-активный агент может существовать всего в 2 формах — восстановленной или окисленной. В зависимости от ситуации возникающей в биологической среде предпочтительной может оказаться любая из названных форм. В частности, токоферол (витамин E) обнаруживает себя в виде восстановленной формы, в то время как близкие ему витамины группы K — в окисленной [103, 128].
- 3) Способ комплексообразования. Данный способ изменения структуры биоантиоксиданта являет-

ся наиболее универсальным, но наименее разработанным. В рамках его применения металл переходной группы чрезвычайно легко включается в метаболические процессы, причем, в отличие от вышеописанных способов модификации, использованный в реакции комплексообразования биолиганд полностью сохраняет свою химическую структуру. Следует отметить, что особенности координационных связей внутри металлокомплексных антиоксидантов могут значительно изменять редокс-потенциалы металла и лиганда. В модельном эксперименте было продемонстрировано, что металлокомплексные биоантиоксиданты могут имитировать химическое поведение различных металлоферментов. В целом полученные сведения о главенствующей роли изменений параметров редокс-потенциала межклеточной жидкости и клетки в обеспечении процессов регуляции функционального статуса биологических систем при развитии патологии и в ситуациях высокого напряжения адаптационных реакций организма предоставляют новые возможности для повышения стабильности систем антиоксидантной защиты и фармакотерапии указанных состояний [26].

В ходе проведенного биологического тестирования металлсодержащих биоантиоксидантов, относящихся к различным группам, были обнаружены химические соединения с гастропротекторным, бронходилатирующим и противовоспалительным действием [6], а также противоопухолевые вещества, актопротекторы и соединения, перспективные в плане создания пероральных заменителей инсулина [55, 59, 93, 100, 109.] Некоторые из изученных веществ проявили себя как перспективные антигипоксанты [10, 59, 125].

Так, в работе В. Е. Новикова и соавт. (2005) на мышах и крысах была доказана высокая эффективность соединения $\pi Q4$ при развитии остро формирующихся гипоксических состояний на моделях $OG + Gk$, $OG + Gb$, а также при развитии острой гемической гипоксии после внутрибрюшинного введения в спектре доз от 25 до 100 мг/кг. В ходе опытов было установлено, что, будучи малотоксичным, вещество $\pi Q4$ значительно снижает продукцию энергии в организме, уменьшает скорость потребления O_2 , понижает ректальную температуру у мышей на 3–4 °С.

В исследовании М. В. Арбаевой (2004) металлсодержащий антиоксидант $\pi Q226$, обладающий хелаторным действием, после внутрибрюшинного введения мышам в большом диапазоне доз значительно повышал резистентность животных к 4 видам острой гипоксии, что проявлялось в увеличении показателя продолжительности жизни. При этом наибольший эффект был достигнут на модели $OG + Gb$.

В 2008 г. С. А. Яснецов выявил антигипоксический эффект при гипоксических состояниях экзогенной природы металлокомплексного соединения меди $\pi Q1077 A$ с никотиновой кислотой в качестве лиган-

да. Однако наиболее существенные результаты были получены А.В.Евсеевым (2007), обнаружившим у вещества пQ1104 (цинк (II)+N-ацетил-L-цистеин) свойства высокоэффективного антигипоксанта. Результат, выявленный впервые в скрининге на мышах, был затем подтвержден в электрофизиологических опытах на кошках. В частности, в дозе 50 мг/кг после внутрибрюшинного введения изученное вещество на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии без гиперкапнии, по данным регистрации активности нейронов соматосенсорной коры (внеклеточная регистрация) и фокальных вызванных потенциалов, пролонгировало время электрической активности коры головного мозга соответственно в 2,9 и 2,7 раза в сравнении с контрольными показателями. При этом у вещества пQ1104 также было отмечено отчетливое кардиодепрессивное действие, выявлена способность существенно замедлять скорость течения энергетических процессов (мышцы), в том числе и в ткани головного мозга (крысы).

Тем не менее, как правило, изучение свойств металлокомплексных соединений осуществляется в форме скрининговых исследований, выполняемых на мелких лабораторных животных с целью выявления элементарных антигипоксических эффектов, которые редко сопровождаются выявлением механизмов действия эффективных веществ.

Следует особо подчеркнуть, что ни в одной из работ нами не было обнаружено данных об эффективности тех или иных веществ с уже установленными антигипоксическими свойствами в случае их введения внутрь при угрозе формирования острого гипоксического состояния.

ЦИНК И СЕЛЕН КАК ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

С учетом того, что выбранные для изучения вещества представляют собой селенсодержащие металлокомплексные соединения с цинком (II) в качестве металла-комплексобразователя, представляются важными сведения о значении цинка и селена для организма и вызываемых этими микроэлементами биологических эффектах.

Цинк. Несмотря на то, что цинк вполне справедливо относят к микроэлементам, в организме человека он содержится в достаточно большом количестве — около 3 г. По особенностям метаболизма и функциональному значению цинк в значительной степени напоминает железо (за исключением возможности обеспечения транспорта молекулярного кислорода) [66, 159].

Следует отметить, что любое низкомолекулярное физиологически активное соединение может выполнять свою биологическую функцию только путем специфического взаимодействия со своими молекулярными биологическими мишенями. Природное соединение взаимодействует с белком

на предусмотренном для него субстратном участке связывания. Такой участок имеется у транспортно-го белка, который связывает природное соединение и доставляет его по целевому назначению, где передает эстафету другому специфическому белку. Транспортный белок защищает природное соединение от нежелательных энзиматических или неэнзиматических превращений, т.е. в значительной мере контролирует фармакокинетику и, в конечном счете, обеспечивает его фармакодинамику [111].

В настоящее время насчитывается не менее 3000 зависимых от цинка белков разнообразного биологического назначения. В состав этих белков цинк может входить в качестве кофактора, структурного элемента или стабилизирующего структуру фактора. Понятно, что в этих условиях метаболизм цинка должен совершаться под строгим белковым контролем. Так, например, белковые субклеточные везикулярные конструкции, могут содержать довольно большое количество слабосвязанного цинка, наминающего гемосидерин или же ферритин. Также цинк присутствует в составе транспортных белков (напрашивается аналогия с трансферрином). Выявлены 2 семейства белков такого типа, а именно ZnT (10 членов) и Zip (15 членов). Члены первого семейства переносят цинк из цитозоля в различные компартменты клетки и выводят его за пределы клетки, члены второго семейства обогащают цитозоль цинком [61, 136].

В биологических системах следует различать 2 категории ионов цинка — большая его часть существует в связанной белками форме цинкпротеома (микромольная концентрация). Остальной цинк присутствует в свободном виде (на самом деле он слабо связан с водой, ионами гидроксидов, хлора или цитрата). В разных типах клеток концентрация свободных ионов цинка колеблется от фемто- до наномольной концентрации, наиболее типичен пикомольный уровень. Дефицит свободных ионов цинка, так же как и их избыток, выявляется при патологии. Например, для диабета характерен дефицит цинка [211].

Гомеостаз цинка контролирует металлотионеин, играющий роль буфера по отношению к свободным ионам цинка. Металлотионеин представляет собой небольшой белок с молекулярной массой равной таковой для инсулина и тоже богатый остатками цистеина. Но если в инсулине цистеин присутствует в окисленной форме (цистин) и восстановление дисульфидных связей приводит к потере инсулином биологической активности, то в металлотионеине насчитывается 20 цистеиновых остатков, заряженные сульфгидрильные группы которых образуют кластер с 7 ионами цинка. Каждый ион цинка окружен 4 атомами серы, отсюда понятно, что часть сульфгидрильных групп играют роль мостиков и что ионы цинка в кластере неравноценны. Металлотионеин является самым прочным природным соединением цинка. Для этого комплексного соединения pZn со-

ставляет пикомолярную концентрацию свободных ионов. Тем не менее металлотионеин способен обмениваться цинком с другими белками (переносить его в активный центр), которые удерживают цинк гораздо слабее. Однако по термодинамическим соображениям такой обмен невозможен [79, 107].

Следует обратить внимание на разнообразные способы высвобождения цинка из его тиолятных кластеров. В норме наиболее вероятными эффекторами можно считать дисульфиды, в первую очередь глутатиондисульфид. В условиях окислительного стресса количество дисульфидов нарастает и вклад дисульфидной группы белков в этот процесс становится более ощутимым. Но активные метаболиты кислорода, возникающие в ходе окислительного стресса, супероксид и пероксид водорода, активно конкурируют с дисульфидами в реакции с кластерами цинка. Условие окисления тиолятных групп не является обязательным, электрофильные реагенты, связывая тиолятные группы, столь же эффективно высвобождают цинк. И, наконец, тиолятные группы вовсе не затрагиваются в обменной реакции с ионами других тяжелых металлов [151]. Таким образом, кластеры цинка выступают в качестве сенсоров на разнообразные стресс-факторы окислительного стресса, электрофильного стресса и отравления тяжелыми металлами. Последнее позволяет понять, почему цинк в биологических системах обнаруживает антиоксидантные свойства, не являясь редокс-активным агентом. Еще со времени первых опытов по моделированию V_0 -зависимого катализа, которые считаются началом эпохи бионеорганической химии, стало понятно, что биометаллы могут моделировать апофермент в функции стабилизатора заряда. В свою очередь, перераспределение зарядов в субстрате может привести не только к продукту гетеролитической реакции, но и к продукту редокс-превращения, если оно происходит по 2-электронному механизму. Это подчеркивает эквивалентность результатов взаимодействия с кластерами цинка окислителей и электрофильных агентов. Что касается косвенного механизма, то он реализуется через сенсорные свойства кластеров цинка, которые посылают сигнал для экспрессии биосинтеза антиоксидантных ферментов.

Доказано, что существует тесная взаимосвязь между металлотионеином и Zn-finger белками, функциональное назначение которых многообразно [107, 168]. Можно выделить 3 главных группы Zn-finger белков. Во-первых, они часто выступают в составе факторов транскрипции. Вторая группа белков ответственна за распознавание повреждений ДНК и ремонт этих повреждений. И, наконец, важная группа Zn-finger белков контролирует взаимодействие белковых ансамблей, объединенных общей функцией. Таким образом, Zn-finger белки контролируют фундаментальные биологические процессы, включая транскрипцию и клеточный цикл. Активация Zn-finger участка происходит под воздействием сво-

бодных ионов цинка, поток которых регулируется преимущественно металлотионеином. Этот механизм позволяет уточнить роль цинка в защитных реакциях [168].

Важно отметить, что мышцы переносят дефицит металлотионеина без всякого вреда для своего здоровья [61]. Экспрессия генов металлотионеина (он известен в нескольких изоформах как и любой защитный белок) происходит при отравлении тяжелыми металлами (в частности, цинком и кадмием) и в условиях стресса (гипоксия, окислительный стресс, гипертермия). За экспрессию металлотионеина отвечает фактор транскрипции MTF-1, связанный с промоторным отделом гена, известным под названием «элемент, отвечающий на металлы» (MRE). MTF-1 принадлежит к категории Zn-finger белков и является сенсором цинка. Избыток ионов свободного цинка приводит к быстрому образованию мультибелкового комплекса, в состав которого кроме MTF-1 входят также ацетилтрансфераза p300/CBP и фактор транскрипции Sp1. Активация сенсора цинка MTF-1 координирует экспрессию генов, ответственных за метаболизм цинка. В результате повышается продукция не только металлотионеина, но и транспортного белка цинка и активность γ -глутамилцистеинсинтетазы, контролирующей скорость-лимитирующую стадию биосинтеза глутатиона, способного служить хелатором для ионов цинка. Повышение уровня свободного цинка, также как и других переходных биометаллов, характерное для стресс-проявлений, может служить объединяющим фактором многих разновидностей стресса. Это обнаруживается во взаимодействии или прямой кооперации со многими факторами, имеющими отношение к мобилизации защитного потенциала организма (фактор транскрипции NF- κ B, фактор, индуцированный гипоксией HIF-1 α , фактор транскрипции USF1, фактор транскрипции Sp1, фактор транскрипции HSP1 белка теплового шока Hsp70, рибосомальный белок S25). Таким образом, мобилизуя защитный потенциал организма, свободные ионы цинка интегрируют разнообразные виды стресса в одну общую категорию повреждающих факторов [168].

Рассмотрение молекулярных механизмов метаболизма цинка и его биологических проявлений позволяет утверждать, что большая часть цинка в организме, представленная цинкпротеомом, обслуживает процессы нормальной физиологии. В патологических условиях обнаруживается защитный потенциал динамической фракции общего пула цинка в организме. На примере проявления биологической активности металлотионеина выясняется, что динамическая фракция цинка выступает в качестве сопрягающего фактора 2-электронных редокс-циклов и цикла обмена биологических хелаторов [8, 211].

Общеизвестно, что железо контролирует гомеостаз биологического макрогаза кислорода.

При сравнении с цинком выясняется, что последний контролирует гомеостаз второго биологического макрогаза — углекислого. Последнее достигается через проявление активности самого распространенного в организме и самого быстрого фермента — карбоангидразы. Если гомеостаз O_2 сопряжен с контролем окислительно-восстановительного гомеостаза, то гомеостаз CO_2 сопряжен с контролем кислотно-щелочного баланса. Установлено, что рН и редокс-потенциал являются термодинамически взаимосвязанными величинами. При этом важную роль выполняют сенсоры молекулярного кислорода и гипоксии, которые имеются во всех тканях [86].

Наконец, следует указать на важную функцию цинка в системах биологической информации. Флуктуации уровня свободных ионов цинка, которые контролирует металлотионеин, позволяет цинку играть роль вторичного посредника в системах биологической информации в пикомолярном диапазоне. Эти сведения существенно дополняют ранее известное участие ионов кальция и магния в системах биологической информации в микромолярном диапазоне. А поскольку биологический цикл цинка сопряжен с редокс-циклами, то цинк в значительной мере контролирует и редокс-зависимые системы биологической информации [79].

В настоящее время нельзя с высокой степенью достоверности говорить о полном сопряжении биологического цикла цинка с циклами биологических микрогазов, главная функция которых релаксирующая, но такие связи просматриваются: с оксидом азота через цинк-зависимый метаболизм нитрозотиолов и с монооксидом углерода — через контроль биосинтеза гемоксигеназы.

Таким образом, биологическое «поведение» собственно цинка или же его в составе комплексного соединения с тионеином с полным правом позволяет отнести данный металл к факторам самозащиты животных организмов.

Селен. Известно, что по своему химическому поведению халькогениды занимают промежуточное положение между металлами и неметаллами, выполняя в биологической химии, которая не признает границы между химией органической и неорганической, роль одного из объединяющих факторов. Проявлением этого служит участие 2-валентной серы в процессах сопряженного катализа, позволяющего связать в единое целое эндергонические и экзергонические процессы [105].

Соединения 2-валентной серы в физиологических процессах обнаруживают свойства нуклеофильных или электрофильных частиц, доноров или акцепторов одного или двух электронов, а в условиях окислительного стресса — и свободнорадикальных частиц. В биологических системах метаболические отношения связывают соединения II-валентной и IV-валентной серы и только окисление до VI-валентного состояния носит необратимый характер [54].

Перечисленные свойства серы носят у селена еще более выраженный характер. В ходе изучения окисления металлотионеина было обнаружено, что в качестве окислителя можно использовать не только диселениды и селенит, но и селенат, т.е. селен в любой возможной для него степени окисления. В биологической среде ее редокс-буфер, редокс-пара глутатион/глутатиондисульфид, существует с преобладанием восстановленной формы. Тем не менее это обстоятельство не препятствует окисленным формам селена вступать в реакцию с металлотионеином даже при значительном преобладании глутатиона над дисульфидной формой, выходящем за физиологические границы. Способность соединений селена и окислять, и восстанавливать природные соединения II-валентной серы позволяет им выступать в качестве катализатора биологических редокс-циклов, занимая центральное положение в контроле и регуляции редокс-зависимых биологических процессов, а тем самым и редокс-гомеостаза [41, 87].

Потребность человека в селене ничтожна, тем не менее селенодефицит иногда встречается. Он наблюдается в геологических провинциях бедных селеном и проявляется в виде болезни Кешана. Сравнительно бедны селеном Китай, Дальний Восток, Восточная Сибирь, Северо-Запад России. Эпидемиологические наблюдения связывают онкологические заболевания с дефицитом селена, поэтому роль селена в профилактике онкологических заболеваний исключительно велика. Эту задачу можно было бы решить введением добавок селена в продукты питания. Препятствием служит узкий диапазон сверхнизких фармакологических доз селена, их превышение ведет к тяжким токсическим последствиям. Популярными в практике экспериментальной медицины селенит и селенат для применения в качестве пищевых добавок не подошли в виду трудности их равномерного распределения в продукте питания по заданному параметру сверхнизкой концентрации [110].

Как оказалось, медицина располагает очень скудным арсеналом препаратов селена. В организме человека селен находится в составе аминокислот — селеновых аналогов серосодержащих аминокислот и в составе минорных оснований транспортных РНК. Животный организм усваивает неорганические соединения селена, но не умеет извлекать его из неприродных органических соединений. Поэтому наилучшим источником пищевого селена являются богатые селеном продукты растительного происхождения: пивные дрожжи, спирулина и топинамбур. Так, например, в Финляндии проблема пищевых добавок селена была решена за несколько лет путем введения в практику сельского хозяйства селеносодержащих минеральных удобрений [96, 144].

Разработка препаратов селена медицинского назначения развивается по двум направлениям: 1) разработка органических доноров селена и 2) разработка моделей селеносодержащих фер-

ментов. Препарат селенопиран (известен также под названием «Селен-актив») был разработан А. Ф. Блинохватовым и соавт. (2004) и представляет собой 9-фенилоктагидроксантен, от которого селен отщепляется в окислительных условиях. За рубежом широкую популярность приобрел препарат эбселен [фенил-1,2-бензизоселеназол-3 (2 Н)], принадлежащий к категории моделей глутатионпероксидазы. Его также можно считать химической моделью глутаредоксина (тиолтрансферазы), поскольку в присутствии глутатиона он катализирует реакцию глутатиона с дегидроаскорбатом, приводящую к образованию глутатиондисульфида и аскорбата. Это простое соединение существенно облегчает регенерацию аскорбата из дегидроаскорбата тиоредоксинредуктазой млекопитающих. Оба отмеченных направления считают равноперспективными в плане разработки селенсодержащих препаратов для профилактики и лечения онкологических (и других) заболеваний.

Тем не менее третьим направлением, не менее интересным, может явиться разработка комплексных соединений биометаллов с селенсодержащими лигандами биотического типа, характеризующихся выраженной редокс-активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенетические механизмы формирования острых экзогенных состояний во многом определяют спектр возможностей фармакологической коррекции данного патологического состояния, ограниченный в значительной степени способностью антигипоксантов различного типа обеспечивать быстрое (часы) снижение метаболических потребностей организма. Так как большинство известных веществ, обладающих антигипоксической активностью, по критерию скорости развития метаболического эффекта не удовлетворяют требованиям поставленной задачи, сохраняется необходимость осуществления целенаправленного поиска новых высокоэффективных антигипоксантов среди метаболически активных веществ, в том числе — среди веществ металлокомплексной природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абазова И. С. Динамика напряжения кислорода в структурах коры головного мозга под влиянием природного режима адаптации к гипоксии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Краснодар, 2012. — 22 с.
2. Абдуллаев Х. Т., Хажалиев Р. В., Слепушкин В. Д. Гемодинамика и кислородный баланс у больных с острой кровопотерей. Обоснование для использования перфторана // Аллергол. и иммунология. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 122–123.
3. Агаджанян Н. А., Чижов А. Я. Гипоксические, гипоксические, гиперкапнические состояния. — М.: Медицина, 2003. — 254 с.

4. Агаджанян Н. А., Полуниин И. Н., Степанов В. К. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. — М., 2001. — 340 с.
5. Аюбян Н. С., Саркисян И. В., Адамян Н. Ю. и др. Патологические виды дыхания при острой гипоксии // Авиокосм. и экологич. медицина. — 2002. — Т. 36, № 1. — С. 32–37.
6. Алейникова Т. Ю. Исследование механизмов бронхорелаксирующего действия новых металлокомплексных соединений: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Купавна, 2001. — 26 с.
7. Алькевич Е. Л., Стаценко Е. А., Трухачева Т. В. Первичная антиоксидантная активность лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью // Мед. журнал. — 2009. — № 1. — С. 23–25.
8. Алясова А. В., Контрощикова К. Н., Терентьев И. Г. и др. Изменение содержания цинка, меди, железа в организме лабораторных животных под влиянием низких концентраций озонированного физиологического раствора // Микроэлементы в медицине. — 2012. — Т. 13, № 2. — С. 42–43.
9. Андреева Н. Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии // Мед. альманах. — 2009. — № 4. — С. 193–197.
10. Арбаева М. В. Изучение антигипоксической активности хелаторов разных типов: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Смоленск. — 2004. — 22 с.
11. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю., Румянцева С. А. и др. Догоспитальная цитопротекция. старая проблема — новые грани // Скорая мед. помощь. — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 39–53.
12. Багдасарова Е. А., Ярочкин В. С., Багдасаров В. М., Рамишвили В. Ш. Дилуционная циркуляторная гипоксия у пострадавших с острой массивной кровопотерей // Московский хир. журнал. — 2009. — № 2. — С. 51–57.
13. Балыкин М. В., Сагидова С. А., Макаева Р. Ш. Изменение газового состава крови и реакции сосудов микроциркуляции в сердце под влиянием прерывистой гипобарической гипоксии // Вест. Тверского гос. университета. — 2009. — № 18. — С. 9–15.
14. Барабой В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. — Киев: Фитосоцицентр, 2006. — 424 с.
15. Беляев В. Р. Повышение устойчивости моряков к гравитационным нагрузкам, методом тренировки в условиях гипоксии-гиперкапнии // Вест. Рос. воен.-мед. академии. — 2011. — Т. 34, № 2. — С. 147–149.
16. Березовский В. А., Левашов М. И. Влияние искусственного горного климата на состояние высших отделов центральной нервной системы человека // Вопр. курорт., физиотерап. и лечебн. физич. культуры. — 2009. — № 2. — С. 6–8.
17. Берова М. М. Особенности мозгового кровотока и обеспечения кислородом организма пациентов с мягкой артериальной гипертензией в условиях нормобарической гипоксии: Дис... канд. мед. наук. — Владикавказ, 2006. — 128 с.
18. Блинохватов А. Ф., Боряев Г. И., Гончарова А. Я. и др. Способ получения замещенных селенопиранов // Патент РФ № 2239632. — 2004.
19. Бобылева О. В., Глазачев О. С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки // Физиол. человека. — 2007. — Т. 33. — № 2. — С. 199.
20. Боева Л. Н., Догадин С. А., Екимова М. В. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена // Сиб. мед. обозрение. — 2010. — Т. 66, № 6. — С. 3–7.
21. Буреш Я., Королева В. И., Королев О. С. Сдвиги постоянного потенциала в структурах головного мозга крыс при фокальной ишемии и системной гипоксии // Журн. высш. нервн. деятельн. — 1998. — Т. 48, Вып. 4. — С. 640–653.

22. Бурых Э.А. Индивидуальные особенности потребления кислорода организмом человека при гипоксии // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 2007. — С. 1292–1307.
23. Бурых Е.А., Сергеева Е.Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии // Физиол. человека. — 2008. — Т. 34, № 6. — С. 51–62.
24. Васильев К.Ю., Киселева А.А., Хазанов В.А. Влияние комбинации янтарной и глутаминовой кислот на энергетический обмен печени мышей при гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2009. — Т. 147, № 3. — С. 307–310.
25. Вдовин В.М., Шахматов И.И., Бондаренко Н.А., Легких П.В. Состояние системы гомеостаза при воздействии острой нормобарической гиперкапнической и острой гипобарической гипоксии на фоне острого экспериментального гипертиреоза // Патофизиология и современная медицина: Тез. докл. 2-й Междунар. конф., Москва, 22–24 апр., 2004 г. — М.: Изд. РУДН, 2004. — С. 80–81.
26. Вердиев Н.Н., Вердиева З.Н. Описание химических реакций в трехкомпонентных взаимных системах с развитым комплексобразованием // Тр. Института геологии Дагестанского науч. центра РАН. — 2008. — № 52. — С. 242–245.
27. Верткин А.Л., Лукашов М.И., Наумов А.В., Скорикова Ю.С. Клинико-фармакологические аспекты нейропротективной терапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения // Рус. мед. журнал. — 2007. — Т. 15, № 2 (283). — С. 106–113.
28. Виноградов А.Ф., Иванова О.В., Салова Н.В. Антигипоксанты: обоснование и возможности применения в педиатрической практике (обзор литературы) // Верхневолжский мед. журнал. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 7–10.
29. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркология. — 2001. — Т. 1. — С. 27–37.
30. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакология и токсикология. — 1985. — Т. 48, № 4. — С. 9–20.
31. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вест. РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
32. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизмы действия и особенности применения препарата мексидол в неврологии. — М., 2002. — 14 с.
33. Генинг Т.П., Иванская Н.Н. Метаболические пути утилизации кислорода и продукция АТФ в ткани печени при острой циркуляторной гипоксии // Вестн. новых мед. технологий. — 2006. — Т. XIII, № 3. — С. 32–34.
34. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника/Отв. ред. Ю.Л. Шевченко. — СПб.: ООО «Элби-СПб», 2000. — 384 с.
35. Глазников Л.А., Буйнов Л.Г., Ястребов Д.В., Шабанов П.Д. Бемитил повышает статокINETическую устойчивость человека // Психофармакол. и биол. наркологии. — 2002. — Т. 2, № 1–2. — С. 225–230.
36. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
37. Головкин О.В. Электронное строение сульфата и сульфата натрия // Фундамент. пробл. совр. материаловедения. — 2005. — Т. 2, № 2. — С. 20–23.
38. Голубев В.Н., Королев Ю.М., Тимофеев Н.Н. Реакция дыхательной системы человека на гипоксическую гипоксию // Вест. Тверского гос. университета. Серия: Биол. и экология. — 2013. — № 29. — С. 56–64.
39. Городецкий В.К. Патофизиология углеводного обмена (лекция) // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 2. — С. 25–32.
40. Гуляева И.Л. Защитная эффективность бемитила и его комбинации с антидотами при остром смертельном отравлении нитритом натрия // Здоровье семьи — 21 век. — 2011. — № 1. — С. 5.
41. Гутий Б.В. Вплив Е-селену на активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму бугайців при кадмієвому навантаженні // Вест. Сумського нац. аграрного університету. — 2013. — Т. 33. — № 9. С. 70–73.
42. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2004. — Т. 67, № 4. — С. 47–49.
43. Долгих В.Т., Ларин А.И., Пилипчук И.А. Метаболические нарушения при критических состояниях // Политравма. — 2007. — № 3. — С. 73–78.
44. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Нур. Med. J. — 2000. — Vol. 8, N 1–2. — P. 8–11.
45. Долова Ф.В., Шидов З.А. Изучение длительности действия гипоксических тренировок на биоэлектрические показатели головного мозга // XVII съезд физиологов России. Тез. докл. — Ростов-на-Дону, 1998. — С. 470–471.
46. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Нейрональная активность соматосенсорной коры мозга при острой гипоксии с гиперкапнией // Юбил. Рос. науч. конф., посв. 175-летию С.П. Боткина. — СПб.: ВМедА, 2007. — С. 330–331.
47. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Гипербарическая оксигенация, антигипоксантная и антиоксидантная терапия при остром инфаркте миокарда // Общ. реаниматология. — 2005. — Т. 1, № 6. — С. 55–64.
48. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. Т. 1. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. — 624 с.
49. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстро действующими корректорами метаболизма // Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 19–28.
50. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 31–48.
51. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. — 368 с.
52. Захарова Е.И., Сторожева З.И., Германова Э.Л. и др. Индивидуальная чувствительность неокортекса и гиппокамп к гипоксическим воздействиям // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 8. — Ч. 1. — С. 207–208.
53. Зевацкий Ю.Э., Самойлов Д.В. Некоторые современные методы оценки реакционной способности органических соединений // Ж. орг. химии. — 2007. — Т. 43. — № 4. — С. 487–504.
54. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс // МАИК «Наука / Интерпериодика». — 2001. — С. 17–21.
55. Ильина И.В. Фармакологическая коррекция физической работоспособности комплексными соединениями переходных металлов после воздействия гипертермии: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Брянск. — 2007. — 23 с.
56. Казакос В.Н., Натрус Л.В., Кравцов П.Я. и др. Исследование особенностей импульсной активности нейронов гипоталамуса // Мат. XIX съезда физиологич. общества им. И.П. Павлова, 19–24 сент., 2004 г. — Екатеринбург, 2004. — С. 165–166.
57. Камилова А.Т., Дустьмухамедова Д.Х., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. Характеристика нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции при целиакии у детей // Педиатрия. — 2013. — Т. 4, № 3. — С. 47–51.
58. Карапетян М.А., Адамян Н.Ю., Арутюнян Р.С. Влияние обонятельных лукович на активность ретикулярных

- нейронов бульбарного дыхательного центра при гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2012. — Т. 98, № 6. — С. 767–776.
59. Катунина Н.П. Поиск и изучение новых антигипоксических средств: Автореф. дис... докт. биол. наук. — СПб.. — 2012. — 44 с.
 60. Катунина Н.П., Катунин М.П. Изучение влияния фенилэтилзамещенных производных 3-оксипиридина на продолжительность жизни мышей при острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии // Саратовский науч.-мед. журнал. — 2007. — Т. 3. — № 1. — С. 100–103.
 61. Кебец Н.М. Смешаннолигандные комплексы биометаллов с витаминами и аминокислотами и их биологические свойства. — Кострома, 2005. — 234 с.
 62. Кислицын А.Н. Влияние на организм человека гипоксии при высокогорных восхождениях // Общ. реаниматология. — 2006. — Т. II, № 1. — С. 39–41.
 63. Ключев В.М. Система лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца в многопрофильном лечебном учреждении: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 1999. — 48 с.
 64. Кулагин К.Н. Фармакодинамика производных 3-оксипиридина при черепно-мозговой травме: Дис... канд. мед. наук. — Смоленск, 2005. — 150 с.
 65. Куликов В.П., Кузнецова Д.В. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипоканию у людей // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2013. — № 1. — С. 41–44.
 66. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Радионов И.А., Скальный А.А. Металлокомплексы цинка и кобальта в восстановительном лечении гипоксических состояний // Вест. восстанов. медицины. — 2013. — № 2. — С. 67–69.
 67. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В. и др. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // Анестезиол. и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 51.
 68. Лисицина Т.А., Решетняк Т.М., Дурнов А.Д., Насонов Е.Л. Окислительный стресс в патогенезе антифосфолипидного синдрома // Вест. РАН. — 2004. — № 7. — С. 19–24.
 69. Литвицкий П.Ф. Патофизиология (4-е изд.). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 496 с.
 70. Лукк М.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантные свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксантов // Психофармакол. и биол. наркологию. — 2008. — Т. 8, № 1–2. — С. 2255–2263.
 71. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 4–14.
 72. Лябах Е.Б., Маньковская И.Н. Снабжение кислородом мышц человека при работе в горах // Спортивн. медицина. — 2008. — № 1. — С. 120–126.
 73. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. — Пушино: Наука, 2001. — 155 с.
 74. Малышев А.Ю., Лукьянова Д.Д., Крапивин С.В. Действие гипоксии нарастающей тяжести на динамику ЭЭГ коры головного мозга крыс с разной резистентностью к острому дефициту кислорода // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1996. — Т. 122, № 9. — С. 262–267.
 75. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.П., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вест. РАМН. — 2007. — № 2. — С. 25–33.
 76. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 17–27
 77. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 554 с.
 78. Мирошниченко И.И., Смирнов Л.Д., Яснецов В.В., Проворнова Н.А. Нейрохимические аспекты механизма действия мексидола // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Рос. нац. конгресса. — М., 2000. — С. 523.
 79. Моралев Л.Н., Лазурина Л.П., Букреева Е.М. и др. Реактивные изменения клетки под влиянием биокомплекса цинка // Усп. совр. естествознания. — 2007. — № 7. — С. 41–42.
 80. Нагнибеда Н.Н. Влияние гипоксии на активность симпатико-адреналовой системы // Вест. РАМН. — 1997. — № 5. — С. 19–23.
 81. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекодиционирования // Науч. ведомости Белгородского гос. университета. Сер.: Медицина. Фармация. — 2012. — Т. 20, № 22. — С. 130–134.
 82. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты в коррекции острой гипоксии // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: Сб. труд. науч.-практ. конф. с междунар. участ. — Смоленск, 2005. — С. 363–364.
 83. Новиков В.Е., Панченко Е.О., Парфенов Э.А. Влияние производных аскорбиновой кислоты на выживаемость животных при острой гипоксии с гиперкапнией // Вест. СГМА. — 2010. — № 4. — С. 99–102.
 84. Новиков В.С. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции функционального состояния // Авиакосм. и экол. медицина. — 1994. — Т. 28, № 1. — С. 88–91.
 85. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. и клинич. фармакол. — М., 2001. — Т. 64, № 3. — С. 76–80.
 86. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций (обзор) // Биохимия. — 2007. — Т. 72, № 2. — С. 158–175.
 87. Панкратов А.Н., Цивилева О.М., Цымбал О.А. L-цистеин и L-метионин: какая из аминокислот участвует в замещении атома серы на селен в биохимических процессах? // Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. Перспективы развития. II Международный. науч. Интернет-конф.: мат. конференции: В двух томах. Сервис виртуальных конференций Pax Grid. — Казань, 2013. — С. 11–15.
 88. Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис... докт. хим. наук (науч. докл.). — М., 2000. — 48 с
 89. Парфенов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. — М., 2002. — С. 765.
 90. Питкевич Э.С., Лосицкий Е.А., Питкевич Ю.Э. Сравнительная характеристика влияния на физическую работоспособность актопротекторов: бемитила, томерзола и мексидола // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгресс. — М., 2002. — С. 351.
 91. Порфирьева Р.Т., Юсупова А.А., Ахметов Т.Г. Технология и структурообразование в серных композициях // Вест. Казанского технол. университета. — 2003. — № 1. — С. 60–66.
 92. Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Попов В.В. Уранова Е.В. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда // Кардиология. — 2001. — Т. 41. — № 6. — С. 99–104.
 93. Свиридонова С.В. Влияние моделей супероксиддисмутазы и родственных металлоферментов на физическую работоспособность: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Смоленск, 2005. — 21 с.
 94. Семенов Д.Г., Беляков А.В., Глущенко Т.С., Самойлов М.О. Участие метаболитных глутаматных рецепторов мозга в механизмах гипоксической

- сигнализации // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2012. — № 3. — С. 11–19.
95. Семиголовский Н. Ю. Эффективность мексидола при реперфузионном синдроме у больных острым инфарктом миокарда // Мат. XIII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство — 2006». — М., 2006. — С. 441.
 96. Серегина И. И. Влияние селена на продуктивность и вынос азота удобрений и почвы растениями яровой пшеницы // Агротехника. — 2008. — № 8. — С. 20–25.
 97. Сороко С. И., Джунусова Г. С. Перестройки суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга при экспериментальной гипоксии // Физиол. человека. — 2003. — Т. 29, № 1. — С. 5.
 98. Сороко С. И., Бурых Э. А., Бекшаев С. С., Сергеева Е. Г. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций человека при дозированном гипоксическом воздействии // Физиология человека. — 2005. — Т. 31, № 5. — С. 88–109.
 99. Стасюк О. Н. Влияние веществ ноотропного типа действия на кислотно-основное состояние у крыс при дефиците кислорода // Уч. записки Забайкальского гос. университета. Серия: Естеств. науки. — 2012. — № 1. — С. 122–126.
 100. Стратиенко Е. Н. Поиск и изучение новых химических соединений, повышающих физическую работоспособность: Дис... докт. мед. наук. — М., 2003. — 244 с.
 101. Стрелков Д. Г. Оценка функциональных резервов кардиореспираторной системы организма человека при действии различных факторов // Эколого-физиологические проблемы адаптации: Мат. XII междунар. симпозиума. — М., 2007. — С. 422–424.
 102. Сухова М. Г., Куликова Н. В. Влияние экстремальных условий горного климата на адаптацию человека // Вест. Рос. университета дружбы народов. Сер.: Экология и безопасность жизнедеятельности. — 2009. — № 1. — С. 116–120.
 103. Тарасенко В. И., Кобзев В. Ф., Константинов Ю. М. Редокс-модификация и фосфорилирование регулируют активность митохондриального белкового комплекса, специфично связывающегося с промотором гена COX1 кукурузы // Молек. биология. — 2008. — Т. 42, № 1. — С. 181–183.
 104. Трегубова И. А., Косолапов В. А., Спасов А. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиол. наук. — 2012. — Т. 43, № 1. — С. 75–94.
 105. Федоров В. Е., Миронов Ю. В., Наумов Н. Г. и др. Халькогенидные кластеры металлов 5–7 групп // Усп. химии. — 2007. — Т. 76, № 6. — С. 571–595.
 106. Филиппов М. М., Кузьмина Л. М. Генотипические особенности, определяющие адаптацию к гипоксии нагрузки и гиперкапнии, у спортсменов подводного плавания // Ульяновский мед.-биол. журнал. — 2012. — № 2. — С. 98–103.
 107. Фридман Я. Д. Координационные соединения металлов с биолгандами. Фрунзе: Илим, 1987. — 188 с.
 108. Хожева А. А., Молоч А. А. Влияние нормобарической гипоксической тренировки на высшую нервную деятельность и сверхмедленную электрическую активность головного мозга // Здоровье и образование в XXI веке: Науч. труды VI Междунар. науч.-практич. конф., Москва, 8–10 дек., 2005 г. — М.: Изд. РУДН, 2005. — С. 511–512.
 109. Цеева Ф. Н. Изучение актопротекторной активности новых комплексных соединений меди: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Смоленск, 2005. — 20 с.
 110. Цикуниб А. Д., Завгородний С. А. Диетопрофилактика недостаточности селена // Гиг. и санитария. — 2011. — № 1. — С. 66–68.
 111. Чариева С. А. Синтез некоторых низкомолекулярных иммуноактивных пептидов и их координирующие свойства при взаимодействии с ионами цинка и меди: Дис... докт. хим. наук. — Душанбе. — 2011. — 133 с.
 112. Черешнев В. А., Юшков Б. Г. Патофизиология. — 2001, М.: Изд. «Вече». — 703 с.
 113. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // Современ. наукоемкие технологии. — 2006. — № 5. — С. 23–27.
 114. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза // Совр. наукоемк. технологии. — 2006. — № 7. — С. 31–38.
 115. Чучалин А. Г. Отек легких. физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких // Тер. архив. — 2006. — Т. 78. — № 3. — С. 1–13.
 116. 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.
 117. Шанин В. Ю., Дергунов А. В., Куттубаев О. Т., Цыган В. М. Динамика физиологических показателей у военнослужащих в процессе прерывистой горной адаптации // Воен.-мед. журнал. — 2000. — № 2. — С. 56–61.
 118. Шаов М. Т., Каскулов Х. М., Темботова И. И. Механизмы влияния гипоксии на биоэлектрические процессы головного мозга // Гипоксия. Механизмы, адаптация, коррекция: Мат. 3-й Всерос. конф., Москва, 7–9 окт., 2002 г. Тез. докл. — М., 2002 г. — С. 151–152.
 119. Шаов М. Т., Курданов Х. А., Пшикова О. В. Кислородзависимые, электрофизиологические и энергоинформационные механизмы адаптации нервных клеток к гипоксии. — Воронеж: Научная книга, 2010. — 196 с.
 120. Ширинский В. Г., Любицкий О. Б., Ильина С. Е. и др. Антиоксидантные свойства серотонина адипината, пролонгина, мексидола и их комбинации в экстренной хирургии // Актуальные вопр. экстрен. хирургии. — 2006. — № 11. — 170–172.
 121. Эдеева С. Е., Багликова К. Е., Копылова Г. Н. и др. Влияние пептида PRO-GLY-PRO на устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии и постгипоксические нарушения поведения // Вест. Московского университета. Сер. 16: Биология. — 2008. — № 4. — С. 8–12.
 122. Яснецов В. В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вест. Волгоградского гос. мед. университета. — 2009. — № 2. — С. 72–73.
 123. Яснецов В. В., Правдивцев В. А., Иванов Ю. В. и др. Применение антиоксидантов при экстремальных воздействиях и некоторой экспериментальной патологии // Человек и лекарство: Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. — М., 1999. — С. 491.
 124. Яснецов В. В., Просвирова Е. П., Цублова Е. Г. и др. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротекторного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов // Авиакосм. и экол. медицина. — 2012. — Т. 46. — № 6. — С. 41–45.
 125. Яснецов С. А. Изучение антигипоксических свойств комплексных соединений меди с антиоксидантами при острой экзогенной гипоксии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Смоленск. — 2008. — 21 с.
 126. Amann M., Kayser B. Nervous system function during exercise in hypoxia // High Alt. Med. Biol. — 2009. — Vol. 10, N 2. — P. 149–164.
 127. Bailey D. M., Taudorf S., Berg R. et al. Increased cerebral output of free radicals during hypoxia: implications for acute mountain sickness? // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2009. — Vol. 297, N 5. — P. 1283–1292.
 128. Bannwitz S., Krane D., Vortherms S. et al. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Lapacho Analogues. 2. Modification of the Basic Naphtho [2,3-b]furan-4,9-dione, Redox Activation, and Suppression of Human Keratinocyte Hyperproliferation by 8-Hydroxynaphtho [2,3-b]thiophene-4,9-diones // J. Med. Chem. — 2014. — Vol. 57, N 14. — P. 6226–6239.

129. Barak Y., David D., Keselbrener L., Akselrod S. Autonomic response to hypobaric hypoxia assessed by time-dependent frequency decomposition of heart rate // *Aviate Space Environ. Med.* — 2001. — Vol. 72, N 1. — P. 992–1000.
130. Barros D. M., Mello de Souza T., De David T. et al. Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D (1), beta-noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. // *Behav. Brain Res.* — 2001. — Vol. 124. — P. 1–7.
131. Bärtsch P., Swenson E. R. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368, N 24. — P. 2294–2302.
132. Bcidleman B. A., Muza S. R., Fulco C. S. et al. Intermittent altitude exposures improve muscular performance at 4,300 m. // *J. Appl. Physiol.* — 2003. — Vol. 95. — N 5. — P. 1824–1832.
133. Bernardi L., Passino C., Wilmerding V. et al. Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, N 5. — P. 947–954.
134. Berre J., Vachieri J. L., Moraine J. J., Naeije R. Cerebral blood flow velocity responses to hypoxia in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* — 1999. — Vol. 80, N 4. — P. 260–263.
135. Bickler P. E. Clinical perspectives: neuroprotection lessons from hypoxia-tolerant organisms // *J. Exp. Biol.* — 2004. — Vol. 207, Pt. 18. — P. 3243–3249.
136. Borghaei R. C., Chambers M. Expression of transcription factor zinc-binding protein-89 (ZBP-89) is inhibited by inflammatory cytokines // *Pathol. Lab. Med. Int.* — 2009. — N 1. — P. 7–12.
137. Bouwes A., Binnekade J. M., Verbaan B. W. Predictive value of neurological examination for early cortical responses to somatosensory evoked potentials in patients with post-anoxic coma // *J. Neurol.* — 2012. — Vol. 259, N 3. — P. 537–541.
138. Brambrink A., Orfanakis A. «Therapeutic Hypercapnia» after Ischemic Brain Injury: Is There a Potential for Neuroprotection? // *Anesthesiology.* — 2010. — Vol. 112. — P. 274–276.
139. Chandel N. S. Mitochondrial regulation of oxygen sensing // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 661. — P. 339–354.
140. Colombo M. L. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol -perspectives // *Molecules.* — 2010. — Vol. 15, N 4. — P. 2103–2113.
141. Conev A., Marshall J. M. Effect of systemic hypoxia upon circulation of the cerebral cortex in the anaesthetized rats // *J. Physiol. Proc.* — 1995. — Vol. 483. — P. 88.
142. Corcoran A., O'Connor J. J. Hypoxia-inducible factor signaling mechanisms in the central nervous system // *Acta Physiol. (Oxf).* — 2013. — Vol. 208, N 4. — P. 298–310.
143. Corral L., Javierre C., Blasi J. et al. Combined intermittent hypobaric hypoxia and muscle electro-stimulation: a method to increase circulating progenitor cell concentration? // *J. Transl. Med.* — 2014. — Vol. 19. — P. 12–17.
144. Davis T. Z., Stegelmeier B. L., Welch K. D. et al. Comparative oral dose toxicokinetics of selenium compounds commonly found in selenium accumulator plants // *J. Anim. Sci.* — 2013. — Vol. 91, N 9. — P. 4501–4509.
145. De Angelis C., Hauptert G. T. Jr. Hypoxia triggers release of an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-ATPase from mid-brain and adrenal // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, Pt. 2. — P. 182–188.
146. Dey A., Lakshmanan J. The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver // *Food Funct.* — 2013. — Vol. 4, N 8. — P. 1148–1184.
147. Di Lisa F., Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD⁺ metabolism. // *FEBS Letters.* — 2001. — Vol. 492. — P. 4–8.
148. Dick T. E., Hsieh Y. H., Dhingra R. R. et al. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities // *Prog. Brain Res.* — 2014. — Vol. 209. — P. 191–205.
149. Duchon M. R. Roles of Mitochondria in Health and Disease // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 96–102.
150. Eldridge F., McIlroy M. B., Stone R. W. The mechanical properties of the lungs in anoxia, anaemia and thyrotoxicosis // *Clin. Sci. (Lond).* — 2006. — Vol. 15, N 2. — P. 353–360.
151. Ertek S., Cicero A. F., Caglar O., Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation // *Hormones (Athens).* — 2010. — Vol. 9, N 3. — P. 263–268.
152. Fletcher E. C., Bao G., Miller C. C. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic, and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure // *J. Appl. Physiol.* — 1995. — Vol. 78. — P. 1516–1521.
153. Frenguelli B. G., Llaudet E., Dale N. High-resolution real-time recording with microelectrode biosensors reveals novel aspects of adenosine release during hypoxia in rat hippocampal slices // *J. Neurochem.* — 2003. — Vol. 86, N 6. — P. 1506–1515.
154. Galli G. L., Lau G. Y., Richards J. G. Beating oxygen: chronic anoxia exposure reduces mitochondrial F1FO-ATPase activity in turtle (*Trachemys scripta*) heart // *J. Exp. Biol.* — 2013. — Vol. 216, N 17. — P. 3283–3293.
155. Gibson G. E., Huang H. M. Mitochondrial enzymes and endoplasmic reticulum calcium stores as targets of oxidative stress in neurodegenerative diseases // *J. Bioenerg. Biomembr.* — 2004. — Vol. 36. — P. 335–340.
156. Gidday J. M. Cerebral preconditioning and ischemic tolerance // *Nat. Rev. Neuroscience.* — 2006. — Vol. 7, N 6. — P. 437–448.
157. Glaus T. M., Grenacher B., Koch D. et al. High altitude training of dogs results in elevated erythropoietin and endothelin-1 serum levels // *Comp. Biochem. Physiol. and Mol. Integr. Physiol.* — 2004. — Vol. 138, N 3. — P. 355–361.
158. Gnaiger E. G. Mitochondrial Physiology. The many Faces and functions of an organelle. — MiP: Austria, 2005. — 151 p.
159. Gonçalves-Neto J. F., Alonso Toldo M. P., Santos C. D. et al. Effect of zinc supplementation in pregnant mice during experimental Trypanosoma cruzi infection // *Res. Vet. Sci.* — 2011. — Vol. 90, N 2. — P. 269–274.
160. Gonul E., Duz B., Kahraman S. et al. Early pericyte response to brain hypoxia in cats: an ultrastructural study // *Microvasc. Res.* — 2002. — Vol. 64, N 1. — P. 116–119.
161. Guyenet P. G. Neural structures that mediate sympatho-excitation during hypoxia // *Respir. Physiol.* — 2000. — Vol. 121. — P. 147–162.
162. Harik S. L., Lust N. D., Jons S. C. et al. Brain glucose metabolism in hypobaric hypoxia // *J. Appl. Physiol.* — 1995. — Vol. 79, N 1. — P. 136–140.
163. Jansen G. F. A., Krins A., Basnyat B. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans // *J. Appl. Physiol.* — 1999. — Vol. 86, N 2. — P. 681–686.
164. Jezek P., Hlavata L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2005. — Vol. 37. — P. 2478–2503.
165. Kaplan P. W. Electrophysiological prognostication and brain injury from cardiac arrest // *Semin. Neurol.* — 2006. — Vol. 26, N 4. — P. 403–412.
166. Kemp P. J. Detecting acute changes in oxygen: will the real sensor please stand up? // *Exp. Physiol.* — 2006. — Vol. 91, N 5. — P. 829–834.
167. Kounalakis S. N., Keramidas M. E., Eiken O. et al. Peak oxygen uptake and regional oxygenation in response to a 10-day confinement to normobaric hypoxia // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* — 2013. — Vol. 23, N 4. — P. 233–245.
168. Krishna S. S., Majumdar I., Grishin N. V. Structural classification of zinc fingers: survey and summary // *Nucleic. Acids Res.* — 2003. — Vol. 31, N 2. — P. 532–550.

169. Lai C. J., Yang C. C., Hsu Y. Y. et al. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 1974–1982.
170. LaManna J. C., Chavez J. C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // *J. Exp. Biol.* — 2004. — Vol. 207. — P. 3163–3169.
171. Lapsha V. I., Bocharova V. N., Gurin V. N. Changes in the activity of NO synthase, energy metabolism enzymes, and the ultrastructure of cerebral cortical neurons in a model of transient ischemia // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2004. — Vol. 31, N 7. — P. 677–681.
172. Leung T. Y., Stuart O., Sahota D. S. et al. Head-to-body delivery interval and risk of fetal acidosis and hypoxic ischaemic encephalopathy in shoulder dystocia: a retrospective review // *BJOG.* — 2011. — Vol. 118, N 4. — P. 474–479.
173. Lucertini M., Verde P., De Santis S. Human auditory steady-state responses during repeated exposure to hypobaric hypoxia // *Audiol. Neurootol.* — 2002. — Vol. 7, N 2. — P. 107–113.
174. Machaalani R., Waters K. A. Increased neuronal cell death after intermittent hypercapnic hypoxia in the developing piglet brainstem // *Brain.* — 2003. — Vol. 985. — P. 127–134.
175. Mange H., Becker K., Fuchs D., Gostner J. M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease // *World J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 6, N 6. — P. 462–477.
176. Mathers J., Fraser J. A., McMahon M. et al. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress // *Biochem. Soc. Symp.* — 2004, N 71. — P. 157–176.
177. Mering T. A. The action of mexidol on the state of conditioned reflex activity after traumatic brain lesions // *Neurosci. and Behavior. Physiol.* — 2003. — Vol. 33, N 2. — P. 133–138.
178. Montero A. J., Jassem J. Cellular redox pathways as a therapeutic target in the treatment of cancer // *Drugs.* — 2011. — Vol. 71, N 11. — P. 1385–1396.
179. Netzer N., Strohl K., Faulhaber M. et al. Hypoxia-related altitude illnesses // *J. Travel. Med.* — 2013. — Vol. 20, N 4. — P. 247–255.
180. Nobili V., Cutrera R., Liccardo D. et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 89, N 1. — P. 66–76.
181. Nordström T., Jansson L. C., Louhivuori L. M., Akerman K. E. Effects of acute hypoxia/acidosis on intracellular pH in differentiating neural progenitor cells // *Brain Res.* — 2012. — Vol. 1461. — P. 10–23.
182. O'Reilly J. P., Haddad G. G. Chronic hypoxia in vivo renders neocortical neurons more vulnerable to subsequent acute hypoxic stress // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 711, N 1–2. — P. 203–210.
183. Parfenov E. A., Zaikov G. E. Biometals and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy // Nova Science Publishers. — New York, 2001. — P. 278.
184. Perez-Pinzon M. A. Neuroprotective effects of ischemic preconditioning in brain mitochondria following cerebral ischemia // *J. Bioenerg. Biomembr.* — 2004. — Vol. 36. — P. 323–327.
185. Ran K., Xu H., Lu A. et al. Hypoxia preconditioning in the brain // *Dev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 27. — P. 87–92.
186. Rhieu S. Y., Urbas A. A., Bearden D. W. et al. Probing the intracellular glutathione redox potential by in-cell NMR spectroscopy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2014. — Vol. 53, N 2. — P. 447–450.
187. Romero-Canelón I., Sadler P. J. Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting via redox modulation // *Inorg. Chem.* — 2013. — Vol. 52, N 21. — P. 12276–12291.
188. Sartori C., Trueb L., Scherrer U. High-altitude pulmonary edema: mechanisms and management // *Cardiol.* — 1997. — Vol. 11. — P. 42–55.
189. Schiffer T. A., Ekblom B., Lundberg J. O. et al. Dynamic regulation of metabolic efficiency explains tolerance to acute hypoxia in humans. — *FASEB J.* — 2014. — Vol. 27. — P. 2634–2639.
190. Schleifer L. M., Ley R., Spalding T. W. A hyperventilation theory of job stress and musculoskeletal disorders // *Am. J. Ind. Med.* — 2002. — Vol. 41, N 5. — P. 420–432.
191. Schultz M. G., Climie R. E., Sharman J. E. Ambulatory and central haemodynamics during progressive ascent to high-altitude and associated hypoxia // *J. Hum. Hypertens.* — 2014. — Vol. 28, N 7. — P. 436–443.
192. Shao G., Gong K. R., Li J. et al. Antihypoxic effects of neuroglobin in hypoxia-preconditioned mice and SH-SY5Y cells // *Neurosignals.* — 2009. — Vol. 17, N 3. — P. 196–202.
193. Singh S. B., Thakur L., Anand J. P. et al. Effect of high altitude on human auditory brainstem responses // *Indian Journal Physio. I Pharmacol.* — 2004. — Vol. 48, N 2. — P. 230–234.
194. Subudhi A. W., Bourdillon N., Bucher J. al., Altitude Omics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, N 3. — P. 921–991.
195. Sugiura T., Yoshinaga N., Waku K. Rapid generation of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand in rat brain after decapitation // *Neurosci. Lett.* — 2001. — Vol. 297, N 3. — P. 175–178.
196. Sun S., Ning X., Zhai Y. et al. Egr-1 mediates chronic hypoxia-induced renal interstitial fibrosis via the PKC/ERK pathway // *Am. J. Nephrol.* — 2014. — Vol. 39, N 5. — P. 436–448.
197. Toth M., Faludi B., Kondakor I. Effects of CPAP-therapy on brain electrical activity in obstructive sleep apneic patients: a combined EEG study using LORETA and Omega complexity: reversible alterations of brain activity in OSAS // *Brain Topogr.* — 2012. — Vol. 25, N 4. — P. 450–460.
198. Urner M., Herrmann I. K., Booy C. et al. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 2012. — Vol. 169, N 2. — P. 119–128.
199. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 39, N 1. — P. 44–84.
200. Verges S., Bachasson D., Wuyam B. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans // *Resp. Res.* — 2010. — N 11. — P. 109–112.
201. Wang D., Yee B. J., Wong K. K. et al. Comparing the effect of hypercapnia and hypoxia on the electroencephalogram during wakefulness // *Clin. Neurophysiol.* — 2014, N 14. — P. 222–223.
202. Wilber R. L. Current trends in altitude training // *Sports Med.* — 2001. — Vol. 31, N 4. — P. 249–65.
203. Wise-Faberowski L., Osorio-Lujan S. Acute and sustained isoflurane neuroprotection: the effect of culture age and duration of oxygen and glucose deprivation // *Brain Inj.* — 2013. — Vol. 27, N 4. — P. 444–453.
204. Wolf M. Physiological consequences of rapid or prolonged aircraft decompression: evaluation using a human respiratory model // *Aviat. Space Environ. Med.* — 2014. — Vol. 85, N 4. — P. 466–472.
205. Wolin M. S., Ahmad M., Gupte S. A. NADPH controversies and potential importance of cytosolic sensing mechanisms: basic concepts, current oxidant and redox signaling in vascular oxygen // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2005. — Vol. 269. — P. 159–173.
206. Xiong W., Koenig M. A., Madhok J. et al. Evolution of somatosensory evoked potentials after cardiac arrest induced hypoxic-ischemic injury // *Resuscitation.* — 2010. — Vol. 81, N 7. — P. 893–897.
207. Yadav S. K., Kumar R., Macey P. M. et al. Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea // *Neurosci. Lett.* — 2013. — Vol. 555. — P. 159–164.

208. Yamaguchi K., Suzuki K. Response of intra-acinar pulmonary microvessels to hypoxia, hypercapnic acidosis and isocapnic acidosis // *Circ. Res.* — 1998. — Vol. 82, N 6. — P. 722–728.
209. Yamamoto S., Tanaka E., Higashi H. Mediation by intracellular calcium-dependent signals of hypoxic hyperpolarization in rat hippocampal CA1 neurons *ex vivo* // *J. Neurophysiol.* — 1997. — Vol. 77. — P. 368–392.
210. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization // *Biomed. Eng. Online.* — 2014. — Vol. 11. — P. 13–23.
211. Zheng Y., Li X.K., Wang Y., Cai L. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators // *Hemoglobin.* — 2008. — Vol. 32, N 1–2. — P. 135–145.
212. Zhou Q., Bo C., Niu L. et al. Effects of Permissive Hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats // *Anesthesiol.* — 2010. — Vol. 112. — P. 288–297.
213. Zhou Z.N., Wu Z.P., He L.Q. et al. Effects of interval hypoxic pretraining on response of blood oxygen transport capability to active hypobaric hypoxia in healthy subjects // *Hypoxia Med. J.* — 1997. — Vol. 5, N3. — P. 11–12.

MECHANISMS OF ACUTE EXOGENOUS HYPOXIA FORMATION AND POSSIBILITIES OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION BY ANTIHYPOXANTS

D. V. Sosin, O. E. Shalaeva, A. V. Evseev, P. D. Shabanov

◆ **Summary:** The common mechanisms of acute exogenous hypoxia formation and ways of organism adaptation to this condition are considered in the review. The characteristics of brain bioelectrical activities and its energy metabolism during acute exogenous hypoxia are described in detail. Special attention has been devoted to the problem of acute hypoxia pharmacological correction by antihypoxants with emphasis on possibility to use metal-complex compounds including variable valence metals and nature biologically active substances as hypoxprotectors. The original data confirm high efficacy of zinc-contained metal-complex antihypoxants in acute hypoxia formation. The prospects of selenium-containing metal-complexes with zinc (II) as a center of complex molecule are noted.

◆ **Key words:** acute exogenous hypoxia; pharmacological correction; antihypoxants; energy metabolism.

◆ Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Шалаева Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: shalaevaolga1@rambler.ru.

Евсеев Андрей Викторович — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Sosin Denis Vladimirovich — PhD (Physiology and Pharmacology), Assistant Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Shalaeva Ol'ga Evgen'yevna — PhD (Phthysiology), associated professor, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: shalaevaolga1@rambler.ru.

Yevseyev Andrey Viktorovich — Doctor of Med. Sci. (Physiology and Pharmacology), Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Doct. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.