

ФАРМАКОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ГИПОКСИИ

© Новиков В. Е., Катунина Н. П.

Государственная медицинская академия, Смоленск, 214018
Государственный университет, Брянск

Ключевые слова

гипоксия, антигипоксанты.

Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* 2002. Т. 1. № 2. С. 73–87. Государственная медицинская академия, Смоленск; Государственный университет, Брянск.

В обзоре рассматриваются основные виды гипоксии, дается их характеристика с точки зрения физиологии и патологической физиологии. Основное внимание уделено механизмам развития гипоксии, на которые направлена фармакологическая коррекция данного состояния. Описываются современные группы антигипоксантов, антиоксидантов, ноотропов, психоэнергизирующих средств, применяемых для защиты организма от кислородного голодания. Библ. 148.

Наиболее универсальным патологическим состоянием, возникающим при самых разнообразных заболеваниях человека (любые формы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, кровопотери, ишемия миокарда, нарушения мозгового и периферического кровообращения и др.) является гипоксия.

Гипоксия (от греческого «hupo» — ниже, под и «oxigenium» — кислород) — патологическое состояние, наступающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления.

Гипоксия в той или иной степени выраженности сопровождает все патологические процессы в организме. Кроме того, «гипоксический риск» очень высок в таких профессиях, как летчики, космонавты, альпинисты, высокогорные туристы, подводники и водолазы. Экстремальная медицина связана, как правило, с понятием острой гипоксии (острые травмы, кровопотери, инсульты, инфаркты, отравления, пищевые либо воздушно-капельные инфекции, интоксикации эндогенные либо экзогенные и т. д., экстремальные состояния в спорте и в отдельных профессиях) [35, 38, 60, 69, 77, 94].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИЙ

Острая гипоксия — патологическое состояние, когда функция внешнего дыхания не обеспечивает дос-

таточное снабжение организма кислородом и адекватный газовый состав крови поддерживается ценой чрезмерных энергетических затрат. Встречается тяжелая форма или «взрывная» гипоксия и умеренно или медленно нарастающая. Традиционно различают четыре вида гипоксии:

1. Гипоксическая гипоксия (гипоксемия) — недостаточное содержание кислорода в артериальной крови. При низком напряжении кислорода в артериальной крови гемоглобин насыщается кислородом не полностью, то есть ниже нормального уровня. Иногда эту форму называют артериальной гипоксемией.

2. Гемическая гипоксия (анемическая гипоксия) связана с недостатком гемоглобина — анемия или неспособность гемоглобина связывать кислород (отравления окисью углерода, нитритами и др.). Она характеризуется низким содержанием кислорода (об. %) при высоком pO_2 мм. рт. ст.

3. Циркуляторная гипоксия (застойная гипоксия) возникает, когда в артериальной крови имеется достаточное количество кислорода при нормальном его напряжении, но он не поступает к тканям в достаточном количестве. Встречается застойная и ишемическая формы.

4. Тканевая гипоксия (гистотоксическая гипоксия) встречается при поражении клеток тканей, которые не могут в полной мере использовать поступающий к ним из крови кислород (например, при отравлении цианидами). Страдают ферментативные системы, и главным признаком является резкое сокращение артериально-венозного различия по кислороду.

В свою очередь патофизиологи [3] в зависимости от преимущественного патологического процесса гипоксию делят на следующие типы:

1. Дыхательный (легочный тип) — возникает при заболеваниях легких (трахеи, бронхов, плевры) и нарушениях функций дыхательного центра (некоторые отравления, инфекции, гипоксия продолговатого мозга и другие).

2. Сердечно-сосудистый (циркуляторный тип) — при заболеваниях сердца и кровеносных сосудов и обусловлен в основном уменьшением минутного объема сердца, замедлением кровотока, а также уменьшением массы циркулирующей крови.

3. Кровяной — острые и хронические кровотечения, анемии, отравление окисью углерода, т. е. либо при уменьшении количества гемоглобина, либо при его инаktivации (карбоксигемоглобин, метгемоглобин).

4. Тканевой (гистотоксический) — отравление ядами (синильная кислота и ее соли), токсинами, в результате авитаминоза и т. п., когда нарушаются окислительно-восстановительные процессы в клетках.

5. Смешанный — встречается наиболее часто и характеризуется одновременным нарушением функций двух или трех систем органов.

Отдельно выделяют гипоксию от понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе — гипобарическая гипоксия. Она возникает главным образом при подъеме на высоту, где атмосфера разрежена и парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе снижено, или в специальных барокамерах с регулируемым давлением [38, 96, 127].

Острая гипоксия развивается чрезвычайно быстро. Так, экспериментальные животные при дыхании физиологически инертными газами (азот, гелий, метан) погибают через 45–90 секунд, если не возобновляется подача кислорода, а при острой гипобарической гипоксии (дыхание 8% O_2) — через 30–40 минут [118].

КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОКСИИ

Характерными симптомами острой гипоксии являются одышка, тахикардия, головные боли, тошнота, рвота, психические расстройства, нарушения координации движений, цианоз, иногда расстройства зрения и слуха. Из всех функциональных систем организма к действию острой гипоксии наиболее чув-

ствительны центральная нервная система (ЦНС), системы дыхания и кровообращения.

В ЦНС наиболее чувствительны к гипоксии филогенетически молодые образования (кора головного мозга) и значительно менее чувствительны более древние отделы: ствол мозга, продолговатый и спинной мозг. При полном прекращении снабжения кислородом в коре головного мозга и в мозжечке уже через 2–3 минуты возникают очаги некроза, а в продолговатом мозге даже через 10–15 минут погибают лишь единичные клетки. Вместе с тем показано, что у людей, умерших от гипоксической комы, и у лабораторных животных при гипобарической оксигенации (pO_2 25 мм рт. ст. в течение 15 минут) очаги некроза в коре мозга не обнаружены в отличие от случаев клинической или экспериментальной ишемии мозга [135].

При гипоксии головного мозга сначала возникает возбуждение ЦНС. Основными проявлениями повышенной нервно-рефлекторной возбудимости являются усиление спонтанной двигательной активности, удлинение периода активного бодрствования, оживление безусловных врожденных рефлексов, мышечная дистония, тремор конечностей [14].

Схематически основные звенья патогенеза гипоксии можно представить следующим образом (рисунок) [82].

Гипоксия приводит к нарушению окислительных процессов, развитию ацидоза, снижению энергетического баланса клетки, избытку нейромедиаторов, нарушению метаболизма глии и нейронов. Далее ацидоз увеличивает проницаемость сосудистой стенки с развитием межклеточного отека и нарушением центральной гемодинамики. В условиях гипоксии

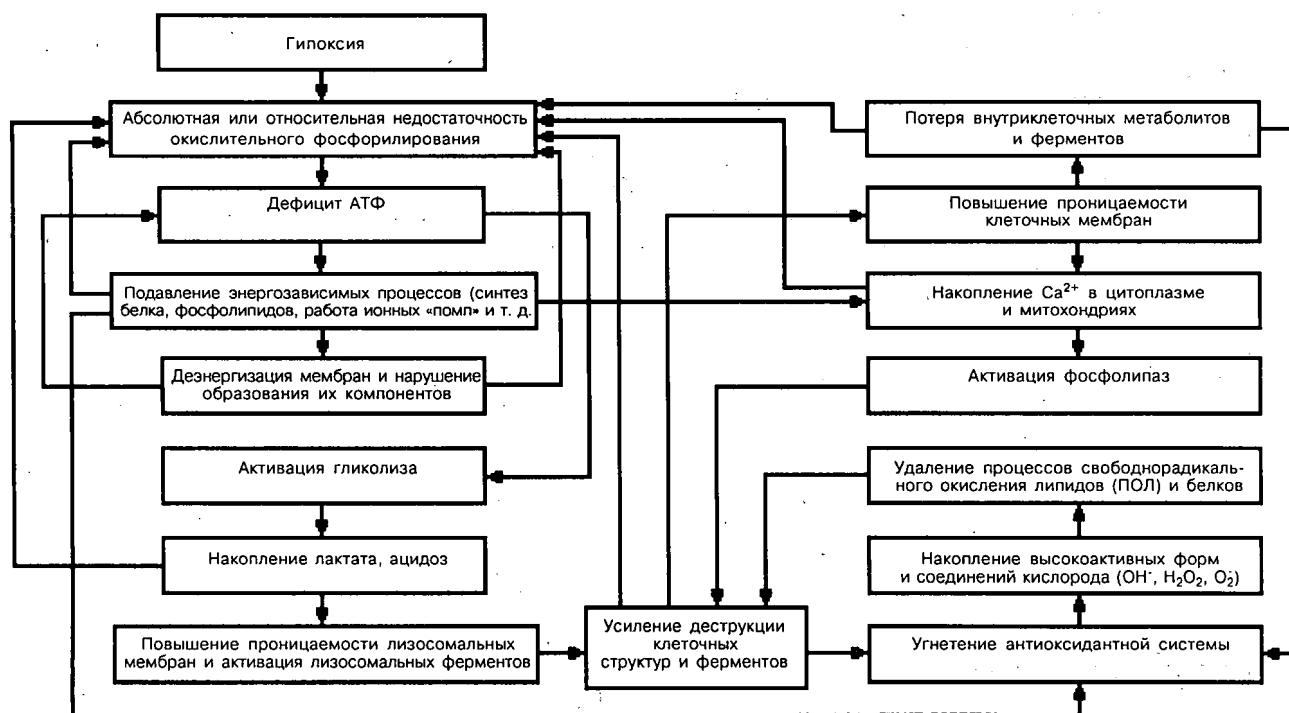


Рис. Некоторые звенья патогенеза гипоксических состояний

повышается перекисное окисление липидов с накоплением агрессивных радикалов, и гидроперекисей, которые оказывают деструктивное действие на мембраны нейронов [112, 129]. Возбуждение сменяется торможением, наступает сонливость, появляется головная боль, нарушаются координация движений и двигательная функция (атаксия).

Характерными нарушениями дыхательной функции при гипоксии являются следующие: дыхание становится частым, поверхностным, с явлениями гиповентиляции. Может возникать периодическое дыхание типа Чейн-Стокса.

При гипоксии происходит изменение обмена веществ в организме. Основной обмен вначале повышается, затем при выраженной гипоксии понижается. Уменьшается и дыхательный коэффициент. В первую очередь это связано с нарушением процессов энергообразования на молекулярном и клеточном уровне [57]. В их основе лежат нарушения функций энергетического аппарата, связанного с последовательно развивающейся в условиях гипоксии инактивацией комплексов митохондриальных ферментов, что приводит к нарушению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций, метаболизма и клеточной структуры.

Л. Д. Лукьянова [67] предполагает два пути реализации эффектов гипоксии:

1. Путем прямого воздействия на биоэнергетический аппарат клетки с последующим нарушением его функций (биоэнергетическая гипоксия).

2. Опосредованно, через стрессорную активацию нейрогуморального звена, приводящего к запуску каскада неспецифических функционально-метаболических реакций, нарушению кровоснабжения и доставки кислорода к клетке. Это провоцирует в конечном итоге биоэнергетическую гипоксию.

Гипоксия тесно сопряжена с изменениями внутриклеточной концентрации АТФ. В ответ на снижение кислорода в среде в клетке активируется НАД-зависимое окисление и аэробный этап биосинтеза АТФ, что приводит к увеличению концентрации макроэргов в клетке и усилению энергозависимых внутриклеточных реакций. Снижение внутриклеточной концентрации кислорода означает начало второй фазы компенсаторной стадии, при этом идет подавление активности I ферментного комплекса в митохондриях с перераспределением сопутствующих метаболических потоков. В результате клетка обеспечивает себя субстратами дыхательной цепи. Далее происходит инактивация митохондриального ферментного комплекса III и подавление многих АТФ — зависимых специфических функций, в частности импульсной активности нейронов, синтеза мочевины в гепатоцитах и др. На стадии декомпенсации, несмотря на резкую активацию гликолиза, отмечается линейное падение концентрации АТФ, сопровождающееся появлением продуктов деградации адениловых нуклеотидов, усиливаются свободнорадикальные процессы и ПОЛ.

Недостаток макроэргов в тканях запускает комплекс компенсаторных надмолекулярных механизмов, подробно описанных на примере гипоксии от острой кровопотери [8, 35].

Дефицит кислорода приводит к нарушению процессов взаимного окисления — восстановления переносчиков электронов в дыхательной цепи в митохондриях. Катализаторы дыхательной цепи находятся в восстановленном состоянии и не могут выполнять роль акцепторов электронов от восстановленных коферментов. В результате снижается или полностью блокируется процесс переноса электронов по системе цитохромов, что в свою очередь усиливает химическое восстановление ферментов и коферментов дыхания [117]. Как результат, возрастает соотношение НАД · Н/НАД и НАДФ · Н/НАДФ.

Нарушение окислительно-восстановительного потенциала переносчиков электронов ведет к дальнейшему снижению окислительного фосфорилирования и концентрации АТФ и креатинфосфата в тканях и увеличению концентрации АМФ и Фн. Экспериментальная гипобарическая гипоксия ($PVO_2 < 5$ мм рт. ст.) вызывает гиперпродукцию оксида азота в тканях мозга и резкое падение концентрации в них АТФ до 10% от контрольного уровня [128]. Описанные изменения выявлены у животных различных видов при различных типах гипоксии [45, 136].

В крови увеличивается концентрация остаточного азота и, в частности, аминного азота в результате расщепления дезаминирования аминокислот. В головном мозге, печени и других органах процессы катаболизма белков преобладают над ресинтезом, в крови регистрируется отрицательный азотистый баланс, снижается концентрация фибриногена, протромбина и проковертина, а в моче растет концентрация мочевины, мочевой кислоты, таурина и аминокислот.

Показана тесная связь между выраженностью гипоксии при острых заболеваниях бронхо-легочной системы и ПОЛ и концентрацией мочевой кислоты, как показателя острого нарушения пуринового обмена [72].

При гипоксии нарушается окисление жиров и выделение с мочой промежуточных продуктов жирового обмена (ацетон, ацетоуксусная кислота, β -оксимасляная кислота), а количество фосфолипидов и их метаболизм в организме животных снижаются. Кроме того, на добровольцах показано, что в условиях барокамеры при гипобарической гипоксии водная нагрузка усиливает мочеотделение, как и при нормальных атмосферных условиях, однако количество метаболитов в такой моче увеличено, а токсичность снижена [101].

На уровне минерального обмена показано, что острая дыхательная недостаточность, вызываемая содержанием крыс в барокамере на высоте 8000 м в течение 6 часов, приводит к накоплению Ca^{2+} в миокарде и потере Mg^{2+} всеми тканями, при этом на ЭКГ отмечаются аритмии у 38% животных [92]. На культуре хромоафинных клеток надпочечников крыс показано, что уже через 3 минуты после гипоксической стимуляции (5% раствор O_2) в более чем в 50% клеток повышается концентрация внутриклеточного Ca^{2+} , которая зависит от содержания внеклеточного Ca^{2+} . При этом происходит деполяризация клеточных мембран, которая восстанавливается после обработки клеточной культуры раствором с физиологическим содержанием кислорода

(20% O_2). При этом в условиях гипоксии из клеток надпочечников высвобождаются катехоламины [132].

Гипоксия вызывает уменьшение содержания гликогена в печени, гликогенолиз при этом усиливается, однако ресинтез гликогена снижается. Это связано в первую очередь с активацией ферментов гликолиза, что позволяет организму частично восполнить энергию, потерянную в результате нарушения окислительного фосфорилирования субстратов. У экспериментальных животных в крови при гипоксии увеличивается активность гексокиназы, глюкозо-6-фосфатазы, лактатдегидрогеназы, фруктозодифосфатальдолазы [68]. Активность этих ферментов повышается в головном мозге, печени, почках и других органах.

Гликогенолиз сопровождается ростом концентрации молочной и пировиноградной кислот в крови, головном мозге, печени и других органах экспериментальных животных [68, 131, 147]. В результате нарастания молочной кислоты (МК) и пировиноградной кислоты (ПВК) в тканях и крови развивается ацидоз.

На экспериментальных животных показано, что компенсированная гипоксемия плода при рождении быстро декомпенсируется и такие биохимические маркеры как рН, концентрация лактата и насыщение кислородом околоплодных вод могут отражать перспективу гипоксии мозга у новорожденных сразу после рождения [137].

Следует отметить, что печень достаточно быстро реагирует на гипоксию. В эксперименте показана ведущая роль нарушения гепатопортальной регуляции в развитии острого панкреатита [49]. Отмечается редукция портального кровотока: объем протекающей через печень крови в динамике острого панкреатита уменьшался вдвое (482,2 мл/мин в контроле и 201,7 мл/мин в опыте). При этом оксигенация крови воротной вены в контроле составила 512% HbO_2 , а при остром панкреатите она равнялась 312% HbO_2 ($p < 0,001$). Высоко информативным тестом, отражающим метаболическое и функциональное состояние печени, является определение ферментов переаминирования.

В ответ на недостаточное снабжение организма кислородом закономерно усиливается эритропоэз. В периферической крови человека и животных увеличивается концентрация ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина, а также повышается кислородная емкость крови. Активация эритропоэза связана с компенсаторным выбросом в кровь эндогенных стимуляторов кроветворения — эритропоэтинов [143].

При гипоксической гипоксии, работах в кессоне, гипербарической оксигенации, воспалениях и других состояниях в организме увеличивается концентрация активных форм кислорода (АФК) и оксида азота [134], а также продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в первую очередь в легких [88]. Перечисленные выше соединения представляют собой свободные радикалы, т. е. имеют на внешней орбитали не спаренный электрон. Присоединение одного электрона к молекуле кислорода с помощью фермента NADPH-оксидазы приводит к образованию супероксидного анион-радикала- O_2^- . Радикал обла-

дает амфотерными окислительно-восстановительными свойствами и участвует во многих биохимических реакциях в клетке. Роль его в значительной мере регуляторная.

Присоединение второго электрона к молекуле кислорода ведет к образованию пероксида водорода — H_2O_2 , синтез которого осуществляется главным образом ферментом супероксиддисмутазой (СОД). Пероксид водорода не является радикалом. Это соединение достаточно стабильно, не имеет заряда и может путем диффузии мигрировать в клетки и ткани. Поэтому пероксид водорода осуществляет роль «дальнобойного оружия», вызывающего окислительную модификацию отдаленно расположенных ферментов и макромолекул [20].

Пероксид водорода образуется не только ферментом СОД, но и некоторыми другими ферментами. Таким свойством обладает, например, фермент циклооксигеназа, который избытком образующегося пероксида водорода вызывает собственную деструкцию, «выключая» тем самым синтез простагландинов, когда влияние этих физиологически активных соединений организму больше не требуется [141]. Таким образом, инаktivация ряда ферментов пероксидом водорода представляет собой физиологический механизм регуляции их активности. В органах дыхания под влиянием факторов окружающей среды образование H_2O_2 может оказаться чрезмерным. В таком случае инаktivация фермента и/или его ингибитора становится звеном патогенеза того или другого хронического неспецифического заболевания легких.

Продукт третьей стадии восстановления молекулы кислорода представляет собой гидроксильный радикал — $HO^\cdot$. Он отличается наиболее высоким окислительным потенциалом и вступает в химические реакции с биосубстратом практически на месте и в момент своего образования. Чрезвычайная химическая активность гидроксильного радикала делает невозможной ферментативную регуляцию его образования. В связи с этим предотвращение его «несанкционированного» возникновения осуществляется на предыдущем этапе. В организме сразу три фермента — каталаза, пероксидаза и глутатионпероксидаза — восстанавливают пероксид водорода до воды и молекулярного кислорода без образования свободных радикалов. Именно с гидроксильным радикалом связана прежде всего опасность токсического воздействия кислорода на организм. Превращение пероксида водорода в гидроксильный радикал происходит под влиянием ионов металлов переменной валентности, чаще всего иона железа Fe^{2+} (реакция Фентона). Гипохлорит под влиянием двухвалентного иона железа также превращается в гидроксильный радикал (реакция Осипова А. Н.). Встреча пероксида водорода или гипохлорита с ионом двухвалентного железа происходит обычно в очаге воспаления. Выход гидроксильных радикалов в расчете на 1 моль Fe^{2+} в реакции Осипова в 20 раз выше, чем в реакции Фентона [25, 27]. Все продукты, образующиеся в ходе одноэлектронного восстановления кислорода, получили название «активные формы

кислорода» (АФК), а состояние длительного избыточного образования АФК — «окислительного или оксидативного стресса». Гипервентиляция легких вызывает повышение, а гиповентиляция, напротив, снижение генерации АФК лейкоцитами. При прохождении крови через сосудистое русло других органов — селезенки, почек, печени — в отличие от легких, происходит не повышение, а снижение способности лейкоцитов образовывать АФК [70].

Если гидроксильный радикал взаимодействует не с ДНК и белками, а с липидами клеточной мембраны, то запускается цепная реакция ПОЛ. Химическая активность липидных радикалов ниже, чем гидроксильного радикала. Поэтому запуск процесса ПОЛ в определенной мере выступает в роли защитного механизма от воздействия гидроксильного радикала.

В основе ПОЛ лежит саморазвивающаяся цепная реакция, а не ферментативный процесс, как, например, при активации бактерицидной системы фагоцитов. Это различие указывает на то, что генерация АФК необходима организму периодически, при определенных условиях. Процесс ПОЛ, напротив, должен протекать в организме постоянно. Если бы в основе ПОЛ лежала ферментативная реакция, её пришлось бы активировать непрерывно. В ходе эволюции для ПОЛ стал использоваться гораздо более экономный химический процесс — цепная реакция. По Ю. А. Владимирову [25] для коррекции ПОЛ требуется не купирование, а регуляция скорости процесса. Регуляция интенсивности ПОЛ осуществляется не только, возможно, даже не столько с помощью антиоксидантов, сколько путем изменения состава жирных кислот, входящих в липидный бислой клеточных мембран. Это происходит потому, что под влиянием АФК стимулируется как ПОЛ, так и фосфолипоз. К тому же изменения ПОЛ наступают всегда позднее и обычно представляют собой итоговую фазу, результирующую влияние многих факторов.

В настоящее время все больше утверждается концепция, согласно которой в процессе эволюции биологические системы, столкнувшись с неизбежностью образования свободных радикалов, выработали некоторые механизмы их конструктивного применения. Не вызывает сомнений, что наличие свободных радикалов в организме имеет определенное физиологически полезное значение [26, 130]. Образование O_2 и других активных кислородных форм обеспечивает цитотоксическое действие фагоцитов, является механизмом регуляции процесса деления клеток, обеспечивает предупреждение злокачественной трансформации клеток, модуляцию «программируемой» гибели клеток (апоптоза), ротацию липидного и белкового компонентов биомембраны, синтеза ряда биологически активных веществ.

Показано, что уровень O_2 , H_2O_2 контролирует у эукариотов экспрессию антиоксидантных генов [122]. Образующиеся в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты изомерные простагландины и продукты — изопростаны — являются не только надежным маркером процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), но и обладают мощным биологическим действием [140]. Установлено, что при эк-

стремальных воздействиях в организме активируются окислительно-восстановительные процессы, ведущие к образованию липо- и гидроперекисей, дальнейшее разложение которых способствует образованию эндогенного кислорода, необходимого для жизнедеятельности [96]. Активные формы кислорода играют важную роль в индуцировании многих белков, процессах дифференцировки [71]. Такая двуликость свойств активизированных кислородных метаболитов, особенность их природы предполагает, что в физиологических условиях существует некое динамическое равновесие между выработкой свободных радикалов и их нейтрализацией [130], а также различные по организации механизмы его поддержания. В связи с чем в последние годы все чаще используют термин — прооксидантно-антиоксидантное равновесие организма (в зарубежной печати — prooxidant-antioxidant (anti-/oxidative, oxidative/antioxidative, oxidant-antioxidant balance).

Важными условиями, определяющими протекание процессов ПОЛ в организме, являются наличие субстрата и достаточное количество кислорода. Последний необходим для образования активных форм кислорода и прежде всего инициации ПОЛ, а также реакций продолжения и разветвления цепей. Активация процессов ПОЛ может осуществляться за счет изменения кислородного обеспечения организма: при гипоксии — вследствие избытка доноров электронов, при гипероксии — в результате избытка их акцепторов (кислород) [121]. При ишемии наблюдается феномен «кислородного парадокса», заключающийся в том, что окислительные процессы зависят от концентрации O_2 , и при низких его значениях активность процессов ПОЛ сравнительно невелика [103].

Установлен достаточно парадоксальный факт: некоторое снижение pO_2 в опытах с реперфузией ишемизированных органов обладает выраженным защитным действием [9]. В постишемический период чувствительность органов к физиологическому или избыточному содержанию O_2 повышена, отмечается активация ПОЛ, несколько снижающаяся при введении различных антиоксидантов [39]. Избыточная величина содержания кислорода в раннем реперфузионном периоде участвует в развитии феномена «no-reflow» (неполного восстановления органного кровотока). В ишемизированных органах животных ингаляция газовой смесью, обогащенной кислородом, усиливает процессы ПОЛ, в то время как гипоксическая газовая смесь снижает их активность [9]. Ступенчатая постишемическая реоксигенация у кроликов значительно понижает продукцию ПОЛ и обладает выраженным нейропротекторным действием в ранний и отдаленный периоды [114].

Предложены различные классификации механизмов антиоксидантной защиты. По мнению ряда авторов [42, 44], в организме существует несколько уровней защиты от свободных радикалов: высокая степень упорядоченности и структурированности ферментативных систем мембраны, утилизирующих кислород как универсальный акцептор электронов; относительно низкое значение pO_2 в тканях; наличие биоантиоксидантов. Другие авторы выделяют

трехступенчатый уровень организации системы антиоксидантной протекции: антикислородный, антирадикальный, антиперекисный [51, 56]. Среди различных компонентов антиоксидантной системы (АС) различают непосредственно ингибиторы активизированных кислородных метаболитов, т. е. вещества, ассоциирующие с иницируемыми и образующимися радикалами, и таким образом прерывающие цепные реакции ПОЛ, и превентивные, основанные на изменении структурной организации окисляемого субстрата, снижении концентрации кислорода, связывании ионов металлов, перевод перекисей в стабильные продукты окисления [61]. В предлагаемых подходах к пониманию структурно-функциональной организации АС важная роль отводится поддержанию оптимального уровня pO_2 в клетках. Это указывает на необходимость исследования проблемы транспорта кислорода в организме не только с позиций удовлетворения потребностей энергообмена в акцепторе электронов, но и как физиологического механизма антиоксидантной защиты, и в целом как механизма, участвующего в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

Наличие широкого разнообразия источников образования свободных радикалов обуславливает необходимость существования различных механизмов антиоксидантной защиты. Организм при окислительном стрессе имеет сложную иерархию защитных механизмов в различных клеточных компартментах, функционирование которых регулируется защитными генами с участием теплошоковых и окислительно-стрессовых белков [119]. Полноценность АС обеспечивается определенной ее внутриклеточной организацией и, в частности, пероксисомами, для которых характерно наличие специфических метаболических путей, протекающих с участием значительной доли потребляемого кислорода и образованием активных форм кислорода [124].

В 1990-е годы на страницах ряда изданий была развернута широкая дискуссия о некоторых парадоксальных аспектах свободнорадикальных процессов [13, 46, 58, 125, 130]. Известна широкая индивидуальная вариабельность содержания различных продуктов ПОЛ у животных, обусловленная большим числом различных факторов, лимитирующих активность этого процесса [13]. Выявлен, казалось бы, парадоксальный факт: емкость внутриклеточных механизмов антиоксидантной защиты не всегда определяет устойчивость к окислительному стрессу, и, более того, ингибирование свободнорадикальных процессов повышает летальность животных с экспериментальными нарушениями кровообращения мозга [116]. Адаптация к периодической гипоксии эффективно предупреждает активацию ПОЛ и опосредованного им повреждения, но не путем роста мощности АС, которая в ряде случаев не может компенсировать чрезмерную активность свободнорадикальных процессов [6].

Сравнение показателей ПОЛ у крыс с различной устойчивостью к гипоксии выявило более высокое содержание диеновых и кетотриеновых конъюгатов

в сердечной ткани у высокоустойчивых, чем у беспородных и низкоустойчивых животных [103]. Введение СОД в высоких дозах не обладает способностью защищать ишемически поврежденное изолированное сердце и, более того, усиливает степень его повреждения [130]. Существует тесная взаимосвязь между антиоксидантными ферментами эритроцитов и модуляцией гипоксической легочной вазоконстрикции [146]. В клинических исследованиях при терапии инфаркта миокарда применение антиоксидантов далеко не всегда было оправдано [142]. В ряде исследований был показан слабый защитный эффект антиоксидантов при острой гипоксии мозга [112]. У трансгенных животных с чрезмерной экспрессией Cu, Zn — СОД не наблюдалась защита нейронов при перманентной очаговой ишемии в сравнении с нетрансгенными [111]. «Нулевые мутанты» с отсутствием гена, ответственного за экспрессию внеклеточной СОД, в обычных условиях нормально развиваются, но в условиях стресса погибают, поскольку другие антиоксидантные механизмы не могут обеспечить адекватную защиту организма [110]. В то же время установлено, что в тканях аскарид, существующих в условиях крайне низкого содержания кислорода, высокие уровни активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы практически не отличаются от таковых у белой крысы [39], т. е. уровень антиоксидантных ферментов в тканях этой нематоды не соответствует содержанию кислорода в среде обитания, что может иметь функциональный смысл лишь в экстремальных условиях. Попытка увеличить антиоксидантную защиту с помощью гипобарической гипоксии приводила к значительному увеличению активности таких ферментов, как СОД и каталаза (более чем в два раза), которая, однако, сопровождалась не снижением уровня ПОЛ, а существенной его активацией [6].

В тканях [126] и даже внутри клетки существует некоторая гетерогенность кислородного обеспечения. По данным К. П. Иванова [47], в тканях мозга, скелетных мышц на участки с pO_2 от 0 до 5–10 мм рт. ст. приходится до 10% и около 8–11% с pO_2 выше 50 мм рт. ст., что обусловлено различными коэффициентами диффузии и проницаемостью для кислорода, а также интенсивностью его потребления. В тканях мозга животных градиент pO_2 на протяжении 10 мкм в 11% случаев находился в диапазоне от 10 до 24 мм рт. ст. [129]. Эти отклонения тканевого pO_2 , по-видимому, можно объяснить различием проницаемости кислорода через сосудистую стенку на уровне артериол и венул [47]. Молекулярный кислород неравномерно распространяется по всему объему клетки путем диффузии. Многие организмы испытывают широкие колебания доступа кислорода к тканям в связи с такими факторами, как нехватка O_2 в среде, задержка дыхания, апноэный характер дыхания и т. д. [142]. Существование внутриклеточной неоднородности распределения миоглобина, митохондрий и их дыхательных свойств может вносить весомый вклад в ограничение доставки кислорода при гипоксии путем диффузии [123].

Предполагается существование кислородзависимого механизма ауторегуляции проницаемости цитоплазматической мембраны, позволяющего реализовать быструю адаптацию клеток к резким перепадам pO_2 [46].

Биохимические механизмы антиоксидантной защиты представляют собой сложную систему, в которой могут быть выделены четыре главных звена:

1. Антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза, ероксидаза, глутатионпероксидаза и др.).

2. Низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, мочева кислота, аминокислоты, содержащие сульфгидрильную группу — цистеин и цистин и др.; особого упоминания заслуживают низкомолекулярные белки — металлотионеины, содержащие до 30% цистеина, который в составе этих белков в 770 раз более эффективен в инактивации свободных радикалов, чем цистеин глутатиона).

3. Естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей (аскорбиновая кислота — витамин С, альфа-токоферол — витамин Е, рутин — витамин Р и другие флавоноиды, бета-каротин и другие каротиноиды, предшественники группы витаминов А. Кроме витаминов и их предшественников, в эту же группу могут быть отнесены химические элементы, входящие в состав активных центров антиоксидантных ферментов — селен, четыре атома которого входят в состав глутатионпероксидазы, цинк, входящий в состав СОД и др.).

4. Специфические белки и пептиды, связывающие ионы переходных металлов, катализирующие реакции свободнорадикального окисления (ферритин — в клетках, трансферин — в плазме, церулоплазмин — в плазме, карнозин — в мышцах и др.).

Существующая в организме система антиоксидантной защиты поддерживает концентрацию АФК, оксида азота, а также продуктов ПОЛ в легких на стационарном, безопасном уровне. Это и делает возможным существование здорового организма в течение определенного времени в условиях значительно более высокой их продукции: при вдыхании запыленного воздуха, курении, работе в кессоне, гипербарической оксигенации, гипоксической гипоксии, воспалении и др. [19, 20, 97].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИИ

Дефицит энергии, лежащий в основе любой формы гипоксии, приводит к качественно однотипным метаболическим и структурным сдвигам в различных органах и тканях [12, 64]. Именно поэтому особый интерес представляют фармакологические препараты, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии. Для фармакологической коррекции метаболических нарушений и сохранения жизни в условиях гипоксии в настоящее время используют различные классы известных химических веществ.

Антигипоксанты

К антигипоксантам относятся лекарственные вещества, которые способны уменьшать или ликвидировать последствия кислородного голодания [24, 66]. Действие антигипоксантов направлено на коррекцию в условиях гипоксии доставки кислорода к тканям и клеткам организма, или его утилизацию последними. Это приводит к восстановлению или снижению нарушений энергосинтезирующей функции, оцениваемой в конечном счете по содержанию АТФ, а также способствует коррекции энергозависимых процессов в клетке [65].

До настоящего времени не существует единой классификации антигипоксантов. Это связано с тем, что препараты представлены соединениями из различных химических классов и механизм их действия не достаточно изучен. В. М. Виноградов и О. Ю. Урюпов [24] выделили две основные группы антигипоксантов: улучшающих транспортную функцию крови и сохраняющих энергетический статус клетки при гипоксии.

Л. Д. Лукьяновой [66] выделяются: антигипоксанты прямого энергозизирующего действия, направленного на коррекцию функции дыхательной цепи в условиях гипоксии; специфические антигипоксанты, улучшающие доставку кислорода к тканям; антигипоксанты неспецифического действия (направлены на коррекцию вторичных энергетических нарушений) — мембраноактивные вещества, корректоры рецепторных функций, внутриклеточного обмена, вазоактивные соединения эндогенного происхождения.

Наиболее рационально использовать фармакологические препараты, которые прямо или косвенно воздействуют на метаболизм клетки. При этом особое значение имеют вещества, либо оптимизирующие работу лимитирующих звеньев энергетического обмена, либо активизирующие компенсаторные метаболические системы [64].

По мнению А. С. Лосева [62], в механизме действия подобных антигипоксантов важны следующие свойства:

- ингибирование микросомального окисления;
- стабилизация мембран клеток;
- активирование гликолиза и сопряжение его с системой цикла трикарбоновых кислот и дыхательных цепей;
- вовлечение в энергообмен метаболитов, липидов и аминокислот.

К антигипоксантам метаболического типа относят натрия оксипутират, усиливающий дыхательную и фосфорилирующую активности, уменьшающий соотношение лактат/пируват, повышающий скорость переноса электронов в дыхательной цепи, ускоряющий синтез макроэргических фосфатов в мозге [84]. Натрия оксипутират используется как антигипоксанта в неврологической и нейрохирургической практике при острых нарушениях мозгового кровотока и черепно-мозговых травмах, гипоксическом отеке мозга, тромбозе сосудов сетчатки, входит в состав противошоковых средств. Применение препарата в качестве

антигипоксанта у практически здоровых людей в экстремальных условиях профессиональной деятельности лимитируется угнетающим влиянием на ЦНС. Являясь производным γ -аминомасляной кислоты, натрия оксibuтират (ГОМК) обладает способностью проникать через гистогематические барьеры. Через янтарный полуальдегид ГОМК он активизирует сукцинатоксидазный путь окисления, конкурентно подавляя при этом окисление пирувата.

Кроме того, ГОМК в результате аэробно-анаэробных превращений снижает количество восстанавливаемого при гипоксии НАДН, уменьшая тем самым дефицит окисленной формы НАД. Противогипоксический эффект ГОМК отчетливо проявляется при инфаркте миокарда. Так, однократное введение препарата в первые 6 часов острого периода инфаркта предупреждает расширение очага некроза и повышает устойчивость миокарда к гипоксии [11, 105].

Оптимизирующим действием на метаболизм клетки в условиях гипоксии обладают аминотиоловые соединения алифатической и циклической структуры, такие как гутимин, амтизол, бемитил, алмид, этомерзол и многие их аналоги [22]. Так, гутимин активизирует гликолиз, при низком содержании кислорода в тканях усиливает окисление продуктов гликолиза, что свидетельствует о стимуляции глюконеогенеза [4, 21, 23]. Принцип действия аминотиоловых антигипоксантов — гутимина и амтизола — основывается на оптимизации основного и энергетического обмена. Эти препараты уменьшают потребность организма в кислороде путем ослабления дыхательного контроля в тканях, а также торможения нефосфорилирующих видов окисления. В результате может экономиться доля кислорода с перераспределением ее в пользу жизненно важных органов, в первую очередь, мозга. Важным является повышение в клетках степени сопряжения окисления с фосфорилированием. В итоге на единицу образующихся макроэргов кислорода потребляется меньше, и кислородный запрос тканей снижается [93].

Этомерзол является производным меркаптобензимидазола, оказывает положительное влияние на процессы энергопродукции, препятствует ослаблению НАД-зависимого дыхания и разобщению окисления с фосфорилированием, проявляет также антиоксидантные свойства, снижая содержание диеновых конъюгатов, шиффовых оснований и малонового диальдегида в тканях при ишемии мозга [85], проявляет свойства церебрального вазодилататора за счет блокады потенциалзависимых и отчасти рецептоуправляемых кальциевых каналов [17]. Кроме того, блокируя кальциевые каналы тромбоцитарных мембран, этомерзол препятствует их активации под действием индукторов агрегации тромбоцитов, предупреждает снижение деформируемости при ишемии, уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, и, следовательно, увеличивает количество кислорода, отдаваемого тканям [85]. Установлено, что этомерзол эффективнее применяемых в хирургии средств, в том числе производных ГАМК, обладает кардиотоническим действием, улучшает периферическое кровообращение [99]. Препарат обладает антиоксидантной активностью при поражениях печени [34].

Антиоксиданты

Рассматривая патологические изменения, вызванные в органах и тканях острой гипоксией, с позиции некомпенсированного усиления ПОЛ и срыва антиоксидантной системы организма, видна необходимость медикаментозной коррекции активности свободнорадикальных процессов. По сути дела приходится проводить своеобразную заместительную терапию, компенсируя недостаточность природных антиоксидантов.

Наиболее часто в комплексную терапию гипоксических состояний включаются природные антиоксиданты, относящиеся к двум группам: витамины Е (токоферолы) [28, 113, 115, 121], А и К [109], каротиноиды [91, 138, 145], витамин С и ферментативные антиоксиданты. К последним относятся супероксиддисмутаза и каталаза, комбинированное применение которых имеет наиболее выраженный антиокислительный эффект.

Необходимая для защиты мембраны клетки от фосфолипазы A_2 активация глутатионпероксидазы достигается включением в антиоксидантную терапию препаратов селена и его соединений, которые также успешно способствуют прекращению каскадных реакций арахидоновой кислоты [43].

В клинической практике в качестве антиоксиданта применяется полифенольное соединение олифен. Препарат обладает высоким электронно-акцепторным свойством. За счет тиосульфатной группы в полимерной структуре оказывает выраженное антирадикальное и антиокислительное действие. В условиях гипоксии олифен повышает эффективность тканевого дыхания, а в постгипоксическом периоде за счет шунтирующего механизма в митохондриальной цепи переноса электронов способствует быстрому окислению восстановленных субстратов [80, 98].

В последние годы проводится интенсивный поиск синтетических антиоксидантов, способных компенсировать при гипоксических состояниях органов и тканей организма недостаточность природных антиоксидантов. Наиболее далеко исследования в этой области продвинулись в отношении применения производных 3-оксипиридина, в частности эмоксипина и мексидола. Следует отметить, что они являются структурными аналогами соединений витамина B_6 , играющего роль природного антиоксиданта в организме [16, 18, 27], и оказывают ингибирующее действие как на ферментативное, так и на неферментативное ПОЛ [15, 53, 89]. Исследования показали, что они способны нормализовать функцию важнейших антиоксидантных систем организма, а их действие, по-видимому, имеет многоэтапный характер. На первом этапе при действии производных 3-оксипиридина на плазматическую мембрану клетки изменяется микроокружение мембранных липидозависимых рецепторов, расположенных на клеточной поверхности [52]. Далее происходит изменение конформации мембранных рецепторов, и, как следствие, их способности связывать биологически активные вещества. На втором этапе в результате диффузного

распределения антиоксиданта по клетке происходит его воздействие на мембранные структуры, приводящее к ингибированию процессов ПОЛ и замедлению выхода его продуктов из и через мембраны [43, 50, 76].

Производные 3-оксипиридина ингибируют свободнорадикальные процессы в микросомах печени. Связываясь с цитохромом P-450, они образуют комплексы, способные снижать активность микросомальных реакций, которые имеют преимущественное значение в метаболизме полициклических ароматических углеводородов, и, тем самым, уменьшать уровень эндотоксикоза на уровне отдельного органа и организма в целом [28]. Об этом свидетельствует снижение индекса токсичности плазмы, уменьшение содержания среднемолекулярных пептидов и продуктов ПОЛ.

Одним из первых антиоксидантов группы 3-оксипиридинов для клинической практики был предложен эмоксипин. Препарат обладает выраженным ретинопротективным действием, а также снижает свертываемость крови, повышает устойчивость мозга к гипоксии и ишемии, уменьшает проницаемость капилляров. Фармакологическое действие эмоксипина позволило широко использовать его при лечении неврологических, офтальмологических и кардиологических больных [95, 144]. Эмоксипин оказывает антигипертензивное и антиоксидантное действие и стабилизирует структурно-функциональную организацию мембран эритроцитов. Эмоксипин снижает интенсивность ПОЛ в легких, крови и суставах [63], предотвращает снижение концентрации общих липидов, фосфолипидов, жирных кислот и холестерина [74], активирует естественную антиоксидантную систему организма [75, 100], ингибирует образование глюкокортикоидрецепторных комплексов путем неконкурентного связывания с рецептором [37].

В настоящее время наибольший интерес у исследователей и практических врачей вызывает другое производное 3-оксипиридина — препарат мексидол. По химической структуре мексидол является соответствующей эмоксипину солью янтарной кислоты, однако по своей антиоксидантной активности превосходит как эмоксипин, так и проксипин. В экспериментах на трех хемилюминесцентных модельных системах окисления показано, что по взаимодействию с каталитически активными ионами F^{2+} , приводящему к выводу F^{2+} из модельной системы, и по перехвату активных форм O_2 и/или радикалов люминола, образующихся в модельных системах, по силе антиоксидантной активности эмоксипин, мексидол и проксипин выстраиваются в следующем порядке: $M > Э > П$ [53].

Мексидол сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-оксипиридина) с антигипоксической активностью сукцината. Такая двойственная природа мексидола способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии и тем самым повышает эффективность его действия, что имеет решающее значение в острую фазу ишемического инсульта и инфаркта [108]. Защитное действие мек-

сидола проявилось в экспериментах на изолированном сердце крыс и в клинике: препарат снижает, вызванное гипоксией, повреждение механической функции сердца, предотвращая при этом падение содержания АТФ, и ускоряет восстановление кардиомиоцитов в постгипоксический период и при реоксигенационном стрессе при лечении ИБС.

Мексидол ингибирует свободные радикалы, является мембранопротектором, уменьшает активацию ПОЛ, повышает активность естественной антиоксидантной системы [40, 41, 104]. Восстанавливая нарушенные при гипоксии структуру и функции биомембран, препарат оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы, транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, улучшает синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Из широкого спектра фармакологических эффектов следует особо отметить, что мексидол улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение мозга [73], корригирует нарушения в регуляторной и микроциркуляторной системах, а также улучшает реологию крови. Препарат положительно влияет на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (уменьшает агрегацию тромбоцитов, но не влияет на концентрацию фибриногена и протромбиновый индекс) и ускоряет регресс неврологических симптомов и боли [7, 31, 32, 33].

При внутривенном введении мексидола крысам с экспериментальным острым панкреатитом показано, что этот препарат снижает смертность животных до 10–13%, уменьшает гиперферментемию, ПОЛ, улучшает микроциркуляцию и ускоряет восстановление пораженных железистых зон [48].

Мексидол замедляет процесс старения [31, 48]. И. В. Неверов [78] рекомендует назначать эмоксипин и мексидол больным пожилого и старческого возраста при сочетании ИБС с различными проявлениями деменции (сосудистого или другого генеза). Антиоксиданты благоприятно влияют на сократительную функцию миокарда, формирование очага некроза, нарушения сердечного ритма и проводимости, а также на процессы репарации [36].

Ноотропы и психоэнергизаторы

Несмотря на почти 30 лет, прошедшие с открытия ноотропов, этот класс психотропных препаратов до настоящего времени остается самым дискуссионным. Дискуссионный характер ноотропов предопределил еще автор ноотропной концепции К. Giurgea, который писал, что ноотропные средства фактически не эффективны в классических нейропсихофармакологических экспериментах и не имеют типичных психофармакологических показаний. А предложенное Giurgea определение ноотропов как препаратов, улучшающих не только мнестические, но и интеллектуальные функции человека, скорее отражало идеалистические представления автора об этой группе лекарственных средств [2]. Многокомпонентность

действия этих препаратов, регулирующих множество метаболических, нейромедиаторных и других нарушений в организме, тем самым расширяет компенсаторные возможности мозговых структур [29]. Основным механизмом действия ноотропов связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке [55, 79], повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка [1].

Исследования в области экспериментальной фармакологии позволили выделить основные фармакологические эффекты, присущие всем ноотропным препаратам [1, 2]:

- улучшение процессов обучения и памяти у хорошо или плохо обучающихся интактных животных при использовании стандартных условно-рефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения;
- коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными внешними воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и др.);
- повышение устойчивости мозга к различным вредным воздействиям (гипоксия, интоксикация, понижение или повышение температуры и др.);
- специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности ЭЭГ — увеличение амплитуд транскортикальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии;
- коррекция нарушений функций ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия);
- улучшение специфических гемореологических показателей и нормализация нарушенного мозгового кровообращения при отсутствии прямого влияния на сосуды;
- дополнительные (сопутствующие) психотропные эффекты.

Ноотропным и психоэнергизирующим действием обладают многие препараты разного химического строения. Единой классификации такого рода препаратов не существует. Г. В. Ковалев [54] к препаратам с ноотропным действием относит циклические производные ГАМК (пирацетам, анирацетам, оксипирацетам и др.), деанола (деанол, мефесамид и др.), витаминов и нейроаминокислот (пантогам, фенибут, фолиевая кислота, янтарная кислота и др.), энергодающие субстраты (рибоксин, оротат калия и др.), производные антифеина (этимизол и его аналоги).

В условиях гипоксии ноотропы усиливают гликолиз за счет активации пентозофосфатного цикла с образованием НАДФ·Н — важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ, увеличивают синтез АТФ и кругооборота АТФ — цАМФ в нейроне. Причем, как показано в работе А. С. Аведисовой с соавт. [1], этот процесс происходит не за счет анаэробного окисления, так как уровень лактата при этом не повышается. Эти же авторы предполагают, что такое

увеличение синтеза АТФ без повышения лактата может быть результатом включения пока еще не изученных путей метаболизма кислорода. Индукция пентозофосфатного, гексозофосфатного циклов и аденилаткиназы, также, вероятно, в конечном итоге ведет к улучшению утилизации кислорода в головном мозге.

Благодаря своим свойствам ноотропы нашли чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого или хронического алкоголизма, травмы и различных дегенеративных поражений мозга. Они применяются для улучшения умственной деятельности человека, особенно в пожилом и старческом возрасте [107]; для лечения сосудистых заболеваний (инсульт) и заболеваний крови, а также для повышения устойчивости организма к экстремальным условиям.

Е. Б. Шустов [102] отмечает, что ноотропы, в частности пирацетам, обладают свойством повышать активность сукцинатдегидрогеназы, хотя молекулярный механизм такого энергоизирующего действия до сих пор остается недостаточно понятным. Применение пирацетама при гипоксических состояниях оказывает благоприятное действие на структуру нейронов, в частности на клеточную и ядерную мембрану, рибосомальный аппарат, митохондрии и лизосомы [90, 133], предотвращает характерное для старения снижение активности полирибосомального аппарата, ответственного за синтез белков [120] и активности дофамин- и холинэргических структур мозга [83].

Одним из новых эффективных ноотропных препаратов является нооглютил. Изучено его влияние на мнестические функции белых крыс при экспериментальной гипоксии и ишемии головного мозга. Показано полное или частичное предотвращение препаратом мнестических расстройств. На основании полученных результатов авторы рекомендуют использовать нооглютил для фармакологической коррекции мнестических расстройств, вызванных церебральной ишемией или гипоксией [106].

Нооглютил восстанавливает баланс ГАМК — глутаматергической системы при патологии [30], угнетает агрегацию тромбоцитов [59, 86], проявляет гемореологические эффекты. Стимулирует выработку адаптивных рефлексов после повреждений, вызванных гипоксией, введением дофаминолитиков и адренергических веществ, устраняет в этих условиях нарушения гомеостаза [10]. Антигипоксическое действие препарата в значительной степени связано с его способностью ослаблять аффинитет гемоглобина к кислороду [5, 139].

Таким образом, анализ литературы свидетельствуют о том, что гипоксия является частой патологией при различных заболеваниях. Ее развитие возможно при нарушении штатных работ, системы регенерации воздуха в обитаемых отсеках объектов военного и гражданского назначения. Дефицит кислорода в организме человека ведет к нарушению физиологических и биохимических процессов, что проявляется выраженными метаболическими и

функциональными изменениями в различных органах и системах организма. Неблагоприятное влияние гипоксии может быть устранено или ослаблено с помощью лекарственных средств, обладающих антигипоксантами и антиоксидантными свойствами. Однако имеющийся сегодня арсенал таких средств невелик. А применяемые в клинике при гипоксических состояниях препараты, не всегда отвечают запросам врачей в связи с их небольшой эффективностью и требуют более глубокого экспериментального и клинического изучения. Поэтому дальнейший поиск и изучение химических соединений с антигипоксическим действием и внедрение их в практику является важнейшей задачей экспериментальной и клинической фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И. и соавт. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2. — № 6. — С. 18–21.
2. Авруцкий Г. Я., Нисс А. И. Фармакология ноотропов. — М., 1989. — С. 112–118.
3. Адо А. Д., Новицкий В. В. Патологическая физиология. — Томск, 1994.
4. Александрова А. Е. Влияние гутимины на некоторые показатели углеводного обмена. // Фармакология амидиновых соединений. — Кишинев, 1992. — С. 123–126.
5. Алиев О. И., Плотнокова Т. М., Воронина Т. А. и соавт. Влияние нооглютина на локальный мозговой кровоток и ЭЭГ крыс в условиях ишемии мозга // Бюлл. экспериментальной медицины и биологии. — 1999. — Т. 127. — № 1. — С. 43–45.
6. Архипенко Ю. В., Сазонтова Т. Г. Роль про- и антиоксидантных факторов при адаптации к различным видам гипоксии // Кислород и свободные радикалы: Матер. Междунар. конф. — Гродно, 1996. — С. 7–8.
7. Бабенков Н. В., Халецкая В. А., Ключкова Л. Б. и соавт. Применение мексидола при дискогенных радикулопатиях // Клин. вестн. ЦКБ. — М., 2001. — № 2. — С. 59–61.
8. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. — М., 1979.
9. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций. — М., 1937.
10. Белозерцев Ю. А., Луговая Е. М., Ермольцев С. Н. и соавт. Закономерности нейрометаболического действия ноотропов // Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств: Сб. тез. I-го Росс. науч. общ. фармакологов. — М., 1995. — С. 44.
11. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов, молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. М., 1989.
12. Боголепов Н. Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. — М., 1979.
13. Болдырев А. А. Парадоксы окислительного метаболизма мозга // Биохимия. — М., 1995. — Т. 60. — № 9. — С. 1536–1542.
14. Бондаренко Е. С., Зыков В. П. Хронические заболевания детского возраста. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия // Рус. мед. журн. М., 1999. — Т. 7. — № 4. — С. 246–248.
15. Бражинская Ф. И., Зорина О. М., Малошкина Е. М. и соавт. Синтетические биооксиданты — ингибиторы холинэстеразной активности // Биология: Известия Акад. наук СССР. — М., 1992. — № 5. — С. 690–698.
16. Бубнова В. И., Черногубова Е. А. Перспективы использования экзогенных антиоксидантов в лечении острого панкреатита // Фундаментальные науки в хирургии. — Ростов-на-Дону, 1993. — С. 146–152.
17. Ваизова О. Е., Плотнокова Г. М., Плотноков М. Б. Влияние этомерзола на локальный мозговой кровоток и отек мозговой ткани в условиях хронической ишемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1994. — Т. 57. — № 1. — С. 25–27.
18. Вагнер Е. А., Хлебников В. В. и соавт. Антиоксиданты в лечении больных холелитиазом // Вестник хирургии. — М., 1997. — Т. 156. — № 1. — С. 36–39.
19. Величковский Б. Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом // Пульмонология. — М., 1995. — № 3. — С. 6–19.
20. Величковский Б. Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. // Пульмонология. — М., 2000. — Т. 10. — № 3.
21. Виноградов В. М. Биохимические аспекты защитного действия антигипоксантов // Фармакотерапия гипоксических и гипероксических состояний. — Кишинев, 1974. — С. 5–6.
22. Виноградов В. М., Криворучко Б. И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 27–37.
23. Виноградов В. М., Смирнов А. В. Антигипоксанты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы: Итоги и перспективы. — СПб., 1994. — Вып. 1.
24. Виноградов В. М., Урюпов О. Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакол. и токсикол. — 1985. — Т. — 48. — № 4. — С. 9–20.
25. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — М., 1998. — № 7. — С. 43–51.
26. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и соавт. Свободные радикалы в главных системах // ВИНТИ: Серия: биофизика. — М., 1991. — Т. 29.
27. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
28. Власов А. П., Тарасова Т. В., Судакова Г. Ю. и соавт. О влиянии антиоксидантов на выраженность эндотоксикоза при экспериментальном перитоните // Эксперим. и клин. фармакол. — М., 2000. — Т. 63. — № 6. — С. 58–61.
29. Воронина Т. А. Экспериментальные подходы к изучению функций ЦНС при старении и изыскание средств их фармакологической коррекции // V Всесоюз. Съезд геронтологов и гериатров: Тез. докл. — Киев, 1989. — Ч. 1. — С. 130–131.
30. Воронина Т. А. Новые направления поиска транквилизаторов и ноотропов // Фундаментальные

- исследования как основа создания лекарственных средств: Сб. тез. I-го Росс. науч. общ. фармакологов. — М., 1995. — С. 88.
31. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрогенные эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. наркол. — М., 2001. — № 1. — С. 2-15.
 32. Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Горейнова И. И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии // Мат.научно-практической конф. по неврологии. — М., 2000. — С. 18.
 33. Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Росс. нац. конгр. — М., 2000. — С. 483.
 34. Гайворонская В. В. Изыскание средств, защищающих и восстанавливающих функцию печени при повреждающих воздействиях: Автореф. дисс....канд. мед. наук. — СПб., 1992.
 35. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону, 1990.
 36. Голиков А. П. Актуальные вопросы неотложной кардиологии // Клин. вестн.: ЦКБ. — М., 1998. — № 4. — С. 2-6.
 37. Голиков П. П., Николаева Н. И. Модуляция глюкокортикоид — рецепторного взаимодействия нестероидными лекарственными средствами // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1993. — № 4. — С. 36-38.
 38. Гречко А. Т. Физиологические механизмы адаптации и ее фармакологическая коррекция быстродействующими адаптогенами // Междунар. мед. обзоры. — М., 1994. — № 5. — С. 330-333.
 39. Григлевски Р. Е. Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простаглицлина и окиси азота // Новости фармации и мед. — М., 1997. — № 1-2. — С. 2-8.
 40. Гусев Е. И., Скворцова Е. И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта // Consilium Medicum. — М., 2000. — Т. 2. — № 2.
 41. Девяткина Т. А., Луценко Р. В., Вазничая Е. М. и др. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе // Вопросы мед. химии. — М., 1999. — Т. 45. — № 3. — С. 246-249.
 42. Добур Г. Я., Велене А. Х. Биомембраны. Структура. Функции. Медицинские аспекты. — Рига, 1981. — С. 257-277.
 43. Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. — М., 1995.
 44. Журавлев А. И. Развитие идеи Б. Н. Тарусова о роли цепных процессов в биологии // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М., 1982. — С. 3-36.
 45. Захарова А. В. Изучение показателей фосфорного обмена в тканях белых крыс при гипоксии // Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. — Л., 1982. — С. 19-26.
 46. Зинчук В. В., Борисюк М. В. Влияние модифицированного цианатом натрия средства гемоглобина к кислороду на тепловую устойчивость крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — М., 1992. — Т. 114. — № 12. — С. 600-603.
 47. Иванов К. П. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. — СПб., 1993.
 48. Иванов И. В., Яснецов В. В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс / Эксперим. и клинич. фармакол. — М., 2000. — Т. 63. — № 1. — С. 41-44.
 49. Иванов Ю. В. Современные аспекты возникновения функциональной недостаточности печени при остром панкреатите. — М., 1999.
 50. Иванов Ю. В., Чудных С. М., Ерохин М. П. Новые подходы к фармакотерапии острого панкреатита // Лечащий врач. — М., 2000. — № 1. — С. 12-14.
 51. Калугев А. В. К проблеме окислительных процессов в ишемическом мозге // Биохимия. — М., 1996. — Т. 61. — № 5. — С. 939-941.
 52. Камышова Ю. А., Бубнева В. И., Свечникова Л. В. и соавт. Мембраны эритроцитов и антиоксидантная обеспеченность при экспериментальном остром панкреатите // Патол. физиол. — М., 1992. — № 3. — С. 27-29.
 53. Клебанов Г. И., Любичкий О. Б., Васильева О. В. и соавт. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопросы мед. химии. — М., 2001. — № 3. — С. 25-27.
 54. Ковалев Г. В. Ноотропные средства. — Волгоград, 1990.
 55. Ковалева Л. А. Влияние веществ с ноотропной активностью на метаболические процессы в мозговой ткани в динамике черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 1997.
 56. Коган В. Е., Орлов О. Н., Прилипко Л. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов ПОЛ // ВИНТИ: Серия: биофизика. — М., 1986.
 57. Кораблев М. В., Лукиенко П. И. Противогипоксические средства. — Минск, 1976.
 58. Коробов В. Н., Назаренко В. И., Стародуб Н. Ф. Миоглобин и карнозин в качестве эффективного звена антиоксидантной системы организма в условиях гипоксического стресса // Кислород и свободные радикалы: Мат. междунар. конф. — Гродно, 1996. — С. 51-52.
 59. Крылов Ю. Ф., Останин А. А., Мутин И. Н., Муляр А. Г. Нооглютил — потенциальное противотромбическое средство // Человек и лекарство: Тез. докл. V Российского нац. конгр. — М., 1998. — С. 108.
 60. Курочкин С. Н. Резервы дыхательной системы при различных уровнях аэробной производительности // Физиол. человека. — М., 1983. — Т. 9. — № 3. — С. 406-417.
 61. Ланьшина О. Е., Логинов В. А., Коваленко Е. А. Напряжение кислорода и водорастворимые продукты перекисного окисления липидов в крови испытуемых при гипобарической гипероксии // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — М., 1992. — Т. 116. — № 9. — С. 254-255.
 62. Лосев А. С. Фармакологическая коррекция индивидуальной устойчивости и адаптации к гипоксическому воздействию: Дис....канд. мед. наук. — М., 1987.
 63. Лукаш А. И., Внуков В. В., Прокофьев В. Н. и др. Коррекция эмоксипином перекисного окисления липидов при действии низкого избыточного давления кислорода // Украинский биохим. журн. — 1994. — Т. 66. — № 2. — С. 109-112.
 64. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и

- подходы к их фармакологической коррекции // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — М., 1989. — С. 11-45.
65. Лукьянова Л. Д. Фармакологические аспекты биоэнергетики клетки // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. — М., 1990. — С. 184-216.
 66. Лукьянова Л. Д. Антигипоксанта, подходы к их классификации, принципы применения // Фармакол. коррекция гипоксических состояний. — Гродно, 1991. — С. 126-127.
 67. Лукьянова Л. Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологич. проблемы адаптации. — М., 1994. — С. 161-164.
 68. Макарова В. Г. Сравнительная характеристика процессов энергообразования в тканях при гипоксической и «гипероксической» гипоксии // Клеточное дыхание в норме и в условиях гипоксии. — Горький, 1973. — С. 87-88.
 69. Макарова Г. А. Общие и частные проблемы спортивной медицины. — Краснодар, 1992.
 70. Мануйлов Б. М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патологии: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1994.
 71. Меньщикова Е. В., Зенков Н. К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи совр. биол. — М., 1993. — Т. 113. — № 4. — С. 442-453.
 72. Мещеряков В. В., Сачкова А. Г., Конвай В. Д. и др. Роль острого нарушения пуринового обмена в патогенезе дыхательной недостаточности у детей и пути его коррекции // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. — М., 1997. — С. 480.
 73. Миронов Н. В., Руднева В. В., Горяинова И. И. Новый отечественный препарат метксидол в комплексном лечении больных ишемическим инсультом в восстановительном периоде // Клин. вестн.: ЦКБ. — М., 2001. — № 2. — С. 43-45.
 74. Михайлов В. П., Смирнов Л. Д., Курыгин Г. В. и др. Влияние антиоксиданта эмоксилина на липидный обмен в легких при развитии их отеках // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1992. — Т. 113. — № 2. — С. 139-141.
 75. Мульдьяров П. И., Волкова З. И., Козлова И. С. и др. Влияние внутрисуставных инъекций эмоксилина на течение иммунного артрита у кроликов // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1992. — Т. 114. — № 10. — С. 393-393.
 76. Мумладзе Р. Б., Чудных С. М., Колесова О. Е. и др. Перспективные направления в лечении острого панкреатита // Хирургия. — М., 1996. — № 3. — С. 37-41.
 77. Муравов И. В. Возможности организма человека. М., 1988.
 78. Неверов И. В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС // Рус. мед. журн. — М., 2001. — Т. 9. — № 18.
 79. Новиков В. Е. Фармакология ГАМК- и опиодергической систем при травматическом отеке — набухании головного мозга: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1993.
 80. Новиков В. Е., Тургенева Л. Б. Экспериментально-клиническая оценка эффективности олифена при воспалительных заболеваниях // Актуальные проблемы клинической фармакологии. — Винница, 1993. — С. 230-231.
 81. Новиков В. С., Шустов Е. Б., Горанчук В. В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. — СПб., 1998.
 82. Оковитый С. В., Смирнов А. В. Антигипоксанта // Эксперим. и клин. фармакол. — 2001. — Т. 64. — № 3. — С. 76-80.
 83. Островская Р. У. Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов // Антидепрессанты и ноотропы. — М., 1982. — С. 101-113.
 84. Островская Р. У. ГОМК как универсальный регулятор эндогенного метаболизма // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез. докл. Рос. науч. конф. — СПб., 1994. — С. 76.
 85. Плотникова Т. М., Кулакова З. В., Смольякова В. И., Плотников М. Б. Механизмы коррекции этанолизом постишемической гипоперфузии // Фармакол. и токсикол. — 1992. — № 4. — С. 11-13.
 86. Плотникова Т. М., Алиев О. И., Плотников М. Б. Влияние нооглютила на агрегацию тромбоцитов и антиагрегатную активность сосудистой стенки // Человек и лекарство: Тез. докл. VI Российского нац. конгр. — М., 1999. — С. 59.
 87. Плотникова Т. М., Кулакова З. В., Плотников М. Б. Изучение эффективности актопротекторов в качестве антигипоксических средств при острых цереброваскулярных расстройствах // Физиологически активные вещества. — М., 1993. — Вып. 25. — С. 30-35.
 88. Плужников Н. Н., Тяптин А. А., Лупачев Ю. А. и соавт. Состояние антиоксидантной системы крови и легких крыс при токсическом отеке легких // Вопросы мед. химии. — 2000. — № 6. — С. 18-20.
 89. Погорелый В. Е., Гаевый М. Д. Изучение действия эмоксилина, лития оксипутирата и пикамилон на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. — 1999. — Т. 62. — № 6. — С. 26-28.
 90. Полуниин Б. А., Туманов В. П., Авруцкий Г. Я. Влияние ноотропила и контрикала на структурные изменения в центральной нервной системе при гипоксическом отеке мозга // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1979. — № 12. — С. 726-729.
 91. Ревина А. А. Ранние стадии активирования молекулярного кислорода флавоноидами и каротиноидами // Человек и лекарство: Тез. докл. III Российского нац. конгр. — М., 1996. — С. 45.
 92. Савилов К. В., Макарова В. Г. Различия в профилактическом эффекте финотипина и нифедипина при острой дыхательной недостаточности // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докладов. — М., 1997. — С. 483.
 93. Смирнов А. В. Возможности применения при экстремальных состояниях быстродействующих корректоров метаболизма из классов антигипоксанта и актопротекторы // Патфизиология экстремальных состояний. — СПб., 1993. — С. 114-115.
 94. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанта в неотложной медицине // Анестезиол. и реаниматол. — 1998. — № 2. — С. 50-55.
 95. Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Молекулярные механизмы действия и актуальные направления медико-биологического применения эмоксилина

- и мексидола // Бюл. Всесоюз. науч. центра по безопасности биол. активных веществ. — Купавна, 1992. — С. 9–13.
96. Тимочко М. Ф., Алексевич Я. И., Бобков Ю. Г. и др. Особенности кислородного баланса в экстремальных условиях // *Hypoxia Medical*. — 1996. — № 3. — С. 8–12.
97. Тиунов Л. А. Биохимические механизмы адаптации и компенсации нарушенных функций при действии на организм химических веществ // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. — М.: Медицина, 1987. — С. 366–381.
98. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е., Цепов Л. М. Клинико-фармакологическое изучение олифена при воспалении пародонта // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1997. — Т. 60. — № 2. — С. 75–77.
99. Удовиченко В. И., Кожевникова Л. М., Лосев А. С. и др. Лечебная эффективность нового антигипоксанта этомерзола при экспериментальном геморрагическом шоке // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — М., 1991. — № 2. — С. 32–34.
100. Швед Н. И., Белозетская-Смийн С. И. Коррекция эмоксипином нарушений перекисного окисления липидов у больных деформирующим остеоартрозом // *Врач. дело*. — 1991. — № 10. — С. 101–103.
101. Шкулев В. В., Горанский А. И. Гипоксия как фактор, дополнительно активирующий почечный функциональный резерв // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Тез. докл. Всеросс. конф. М., 1997. — С. 137–138.
102. Шустов Е. Б. Особенности применения средств метаболической коррекции в лечебной практике // Антигипоксанта. СПб.: ФАРМ-индекс, 2000.
103. Хачатурьян М. Л., Гукасов В. М., Комаров П. Г. и соавт. Показатели перекисного окисления липидов органов крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996. Т. 121. — № 1. — С. 26–29.
104. Чукаев С. Н. Оптимизация режимов коррекции антиоксидантного статуса организма при гипоксии с помощью мексидола и пробукола: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993.
105. Цорин И. Б., Казанова Г. В., Чичканов Г. Г. Длительное применение антигипоксантов при инфаркте миокарда у крыс: влияние на гемодинамику и сократительную функцию сердца // *Эксперим. и клин. фармакол.* — М., 1993. — Т. 56. — № 3. — С. 25–27.
106. Яснецов В. В., Крылова И. Н., Проворнова Н. А. Фармакологическая коррекция нарушений мнестических функций, вызванных гипоксией и ишемией головного мозга у крыс // *Авиакосм. эколог. мед.* — М., 1998. — Т. 32. — № 1. — С. 55–60.
107. Asencio Rodriguez O. V. // II European Congress of Gerontology. Madrid, Spain. — 1991. Sept. — P. 12.
108. Bergeron M., Ferriero D. M., Vreman H. J. Hypoxia — ischemia, but not hypoxia alone, induces the expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in newborn rat brain // *Cerebral blood flow and metabolism*. — 1997. — Vol. 17. — N 36. — P. 647–658.
109. Burton G. W., Foster D. O., Perly B. et al. // *Phil. Trans. Roy. Soc., London*. — 1985. — Vol. 311. — N 1152. — P. 567–578.
110. Chan P. H. Oxygen radicals in focal cerebral ischemia // *Brain. Pathol.* — 1994. — Vol. 4. — N 1. — P. 59–65.
111. Chance T., Sies H., Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs // *Physiol. Rev.* — 1979. — Vol. 59. — N 3. — P. 527–605.
112. Demopoulos H. B., Flamm E. S., Pietronigro D. D. et al. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders // *Acta Physiol. Scand.* — 1980. — Vol. 492. — P. 91–119.
113. Ed. By A. Diplock. Fat-soluble vitamins: free biochemistry and applications. — Heinemann. London, 1985.
114. Dirks R. C., Faiman M. D., Huyser E. S. The role of lipid, free radical initiator, and oxygen on the kinetics of lipid peroxidation // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 63. — N 1. — P. 21–28.
115. Ekiel I. H., Hughes L., Burton G. W., Jovall P. A., Ingold K. U., Smith I. C. P. // *Biochemistry*. — 1988. — Vol. 27. — N 5. — P. 1432–1440.
116. Fercakova A., Halat G., Marsala M. et al. Graded postischemic reoxygenation reduces lipid peroxidation and reperfusion injury in the rabbit spinal cord // *Brain. Res.* — 1992. — Vol. 593. — N 2. — P. 159–167.
117. Friolet R., Hopeler H., Krahenbuhl S. Relationship between coenzyme A and the carnitine pools in human skeletal muscle at rest and after exhaustive exercise under normoxic and acutely hypoxic conditions // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 94. — N 4. — P. 1490–1495.
118. Gao E, Kaplan J. L., Shi Y., Vactain M. et al. Adenosin A1 receptor antagonist prolongs survival in the hypoxic rat // *J. Cardiovascular Pharm.* — 2001. — Vol. 38. — N 3. — P. 384–394.
119. Gauduel Y., Menasche P., Duverlery M. Enzyme release and mitochondrial activity in reoxygenated cardiac muscle: relationship with oxygen-induced lipid peroxidation // *Gen. Physiol. Biophys.* — 1989. — Vol. 8. — N 4. — P. 327–340.
120. Gobert Y. Nootropil in Neurological and Psychiatric Practice: Material of symposium. USB, Belgium, 1978. — P. 3–5.
121. Guarnieri C., Ferrari R., Visioli O., et al. Effect of a-tocopherol on hypoxic-perfused and reoxygenated rabbit heart muscle // *Mol. Cell. Cardiol.* — 1978. — Vol. 10. — N 10. — P. 893–906.
122. Harris E. D. Regulation of antioxidant enzymes // *FASEB. J.* — 1992. — Vol. 6. — N 9. — P. 2675–2683.
123. Jones D. P., Kennedy F. G. Analysis of intracellular oxygen-generation of isolated adult cardiac myocytes // *Amer. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250. — N 3. — Pt. 1. — P. 384–390.
124. Kinnula V. L., Mirw Z., Crapo J. D., Whorton A. R. Modulation of hydrogen peroxide release from vascular endothelial cells by oxygen // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 603. — P. 1044–1049.
125. Kobayashi M., Ishigaki K., Kobayashi M. et al. Shape of the haemoglobin-oxygen equilibrium curve and oxygen transport efficiency // *Respir. Physiol.* — 1994. — Vol. 955. — N 3. — P. 321–328.
126. Koudelova J., Mourek J. The lipid peroxidation in various parts of the rat brain: effect of age, hypoxia and hyperoxia // *Physiol. Res.* — 1994. — Vol. 43. — N 3. — P. 169–173.
127. Lawrence D. A., Colinas R. J., Walsh A. S. Influence of oxygen partial pressure on human and mouse myeloid cell line characteristics // *Fundament. Appl. Toxicol.* — 1996. — Vol. 29. — N 2. — P. 287–293.

128. Litt L., Espanol M. T., Hasegawa Ko. L., Chang L.-H., Gregory G. A. et al. NOS inhibitors decrease hypoxia-induced ATP reductions in resiring cerebrocortical slices // *Anaesthesiology*. — 1999. — Vol. 90. — N 5. P. — 1392-1401.
129. Lubbers D. W. Oxygen delivery and microcirculation in the brain. — *Microcirculation in circulatory disorders* / Ed. by K. Manabe, K. Zweifach. — Tokyo, 1988. — P. 33-50.
130. McCord J. M. Superoxide radical: controversies, contradictions, and paradoxes // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 209. — N 2. — P. 112-117.
131. Mitani Y., Maruyama K., Sakurai M. Prolonged administration of L-arginine ameliorates chronic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — N 2. — P. 689-697.
132. Mochizuki-Oda N., Takeuchi Y., Matsumura K. Et al. Hypoxia-induced catecholamine release and intracellular Ca^{2+} increase via suppression of K^+ channels in cultured rat adrenal chromaffin cells // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 69. — N 1. — P. 377-387.
133. Mosergeron F., Guirgea C. Protective effect of piracetam in experimental barbiturate intoxication: EEG and behavioral studies // *Arch. Int. Pharmacodyn.* — 1974. — Vol. 210. — P. 38-48.
134. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109-142.
135. Miyamoto O., Auer R. N. Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54. — N 2. — P. 362.
136. Neubauer S., Horn M., Naumann A., Tian R., Hu K. et al. Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — N 3. — P. 1092-1100.
137. Nordstrom, Lennart, Arulkumaran, Subaratnam, Intrapartum fetal hypoxia and biochemical markers // *Obstet. Gynecol. Survey*. — 1998. — Vol. 53. — N 10. — P. 645-657.
138. Ozhogina O. A., Kasaikina O. T. Free Radicals // *Biol. et Med.* — 1995. — Vol. 5. — P. 575-581.
139. Plotnikova T. M., Bazhenova T. G., Plotnikov M. B., Saratkov A. S. The effect of cerebrocrast on microcirculation in acute transient cerebral ischemia // *Rus. J. Experim. and Clin. Pharmacol.* 1997. — Vol. 1. — N 1. — P. 58-60.
140. Puntarulo S., Cederbaum A. I. Effect of oxygen concentration on microsomal oxidation of ethanol and generation of oxygen radicals // *Biochem. J.* — 1988. — Vol. 251. — P. 787-794.
141. Schafer A. L., Crawford D. D., Gimbrone M. A. Jr. Unidirectional transfer of prostaglandin endoperoxides between platelets and endothelial cells // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 73. — P. 1105-1112.
142. Storey K. B. Oxidative stress: Animal adaptations in nature. // *Brazil. J. Med. and Biol. Res.* — 1996. — Vol. 29. — N 12. — P. 1715-1733.
143. Van Lieir T. J., Stiskney J. C. Гипоксия. — М.: Медицина, 1967.
144. Voronina T., Smirnov L. Antioxidants in prophylactic and treatment of CNS pathology // *Pharmacol. and Toxicol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 215-219.
145. Terao J. Frontiers of reactive oxygen species in biology and medicine. — 1994. — P. 329-332.
146. Weiner M. Concepts of «tissue pO_2 » in relation to O_2 delivery // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* — 1994. — Vol. 22. — N 3. — P. 763-768.
147. Yamaguchi K., Suzuki K., Naoki K. Response of intracinar pulmonary microvessels to hypoxia, hypercapnic acidosis and isocapnic acidosis // *Circulation Res.* 1998. — Vol. 82. — N 6. — P. 722-728.
148. Zhao L., Mason N. A., Morrell N. W. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. — 2001. — Vol. 104. — N 4. — P. 424-428.