

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №2

2017



УДК 615.015: 616-005.4

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАРМАКОГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью настоящей работы явилось изучение влияния амтизола и гипоксического фактора, применяемых в режиме комбинированного прекондиционирования, на выживаемость крыс и функциональное состояние центральной нервной системы после моделирования острой ишемии головного мозга. Эксперименты выполнены на лабораторных крысах обоего пола линии Wistar. Острую гипобарическую гипоксию (гипоксический фактор прекондиционирования) воспроизводили путем разряжения воздуха в закрытом объеме с помощью насоса Камовского, поднимая животных на условную высоту 5 000 м (умеренная гипоксия). Ишемию головного мозга моделировали у крыс путем одномоментной двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Комбинированное прекондиционирование включало поочередное предъявление фармакологического (амтизол 25 мг/кг) и гипоксического факторов. Установлено, что такой режим комбинированного прекондиционирования повышает устойчивость организма животных к острой ишемии головного мозга в ранний (через 1 ч.) и поздний (через 48 ч.) периоды моделирования ишемии, в результате чего увеличивается выживаемость крыс. Фармакогипоксическое прекондиционирование оказывает церебропротективное действие, значимо уменьшая неврологический дефицит у выживших животных по шкале Stroke Index McGrow, а также снижая выраженность изменений поведенческих реакций животных, вызванных ишемией головного мозга.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, прекондиционирование, амтизол, гипобарическая гипоксия

CEREBROPROTECTIVE ACTION OF PHARMACOLOGICAL AND HYPOXIC PRECONDITIONING IN BRAIN ISCHEMIA

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

Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the aim of this study was the assess the effect of amtizol and hypoxia used in the mode of combined preconditioning on survival of rats and functional condition of the central nervous system after simulation of acute brain ischemia. Experiments were carried out on laboratory rats of both sexes of the Wistar line. Acute hypobaric hypoxia (hypoxic factor of preconditioning) was performed by air discharge in the closed volume by means of the Kamovsky's pump that conditionally raised animals to the height of 5,000 meters (a moderate hypoxia). Acute brain ischemia was carried out by simultaneous bilateral ligation of common carotid arteries. The combined preconditioning included the alternate use of the pharmacological (amtizol 25 mg/kg) and hypoxic factors. It was found that the combination of preconditioning modes could increase the resistance of the animals to acute cerebral ischemia in early (after 1 hr.) and late (in 48 hrs.) periods of brain ischemia, resulting in increased survival of rats. Pharmacological and hypoxic preconditioning have the cerebroprotective action and can significantly reduce neurological deficit measured by the Stroke Index McGrowin scale in survived animals, as well as reduce the severity of changes in behavioral responses of animals caused by brain ischemia.

Key words: ischemia, preconditioning, amtizol, hypobaric hypoxia

Введение

В патогенезе многих заболеваний имеют место состояния гипоксии и/или ишемии. Высокой чувствительностью к гипоксии отличается головной мозг, что связано с высокой потребностью клеток мозга в кислороде. Церебральная ишемия, как вариант циркуляторной гипоксии, сегодня является серьезной медицинской проблемой [11]. Так, например, в России инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения, являясь основной причиной его инвалидизации. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения головного мозга. В настоящее время среди возможных подходов фармакологической коррекции ишемических повреждений головного мозга активно применяются антигипоксанты, антиоксиданты, ноотропы и другие метаболические корректоры [3, 8, 13]. Изучается возможность использования прекондиционирования с целью нейропротекторной профилактики ишемических

поражений [6, 14]. Обсуждается эффективность комбинированного способа прекондиционирования, когда физический фактор (гипоксическая тренировка, дистантное ишемическое прекондиционирование) потенцируется с помощью лекарственных веществ, т.е. дополняется фармакологическим прекондиционированием [2]. Согласно нашим предварительным исследованиям [4], перспективными для изучения прекондиционных свойств могут оказаться вещества с выраженным антигипоксическим действием.

Целью данного исследования явилось изучение влияния комбинированного использования антигипоксанта амтизола и умеренной гипобарической гипоксии в режиме прекондиционирования на функциональное состояние центральной нервной системы (неврологический дефицит, поведенческие реакции) при ишемии головного мозга.

Методика

Эксперименты выполнены на 62 белых крысах обоего пола линии Wistar массой 200-230 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и естественной смене светового режима. Все исследования проводили согласно этическим принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Экспериментальные животные были случайным образом разделены на 4 группы: 1-я – ложнооперированные крысы (n=10); 2-я – животные с ишемией головного мозга (контроль, n=28); 3-я и 4-я – опытные группы животных (n=12), которым до моделирования ишемии проводили комбинированное прекондиционирование. В 1-й, 3-й и 5-й день эксперимента опытным крысам вводили внутривентриально амтизол в дозе 25 мг/кг. Во 2-й, 4-й и 6-й день моделировали умеренную гипобарическую гипоксию, поднимая животных «на высоту» 5 000 м (ГБГ-5000) с экспозицией 60 мин. Таким образом, опытным крысам чередовали фармакологическое и гипоксическое прекондиционирование в течение 6 сут. Затем им моделировали ишемию мозга. В 3-й группе животных ишемию моделировали спустя 1 ч. после прекращения прекондиционирования (ранний период), в 4-й – через 48 ч. (поздний период прекондиционирования). Острую ишемию головного мозга у крыс моделировали путем одномоментной двухсторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА) под наркозом (хлоралгидрат 8% раствор из расчета 400 мг/кг в/б). Контролем для животных с ишемией служили ложнооперированные животные (ЛО), которым воспроизводили все этапы операции без перевязки ОСА.

Функциональную активность центральной нервной системы (ЦНС) у выживших животных оценивали по неврологическому дефициту и поведенческим реакциям через 1 сут. после моделирования ишемии. Оценку неврологического дефицита проводили по балльной шкале McGrow в модификации Ганнушкиной И.В. [5]. Тяжесть состояния определяли количественно по сумме баллов неврологических симптомов. Поведенческие эксперименты выполняли в интервале 12.00-16.00 часов по местному времени. В тесте «открытое поле» (ОП) в течение 4-х мин. регистрировали: горизонтальную двигательную активность (ГДА), среди горизонтальных перемещений отдельно выделяли пересечение девяти внутренних квадратов, вертикальную двигательную активность (стойки на задних лапах с опорой и без опоры на стенки камеры), груминг, выделяя короткий и длительный, число заглядываний в отверстия внутренних квадратов на полу камеры («норка»), количество актов дефекации и реакцию замирания (время, в течение которого животное было неподвижно) [1]. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) животных помещали в центральную площадку лабиринта и наблюдали за их поведением в течение 4-х мин. При анализе видеозаписи эксперимента учитывали: количество посещений открытых рукавов (ОР), закрытых рукавов (ЗР), центра лабиринта (ЦЛ), время пребывания в ОР, ЗР, ЦЛ, количество вертикальных стоек, количество свешиваний с ОР, ЦЛ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ StatGraphics Plus for Windows 2.1. и BioStat 2009. Для оценки достоверности различий между группами по выживаемости после ишемии применяли точный критерий Фишера. Характер распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения данных в поведенческих тестах и при оценке неврологического дефицита использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные животные тяжело переносили перевязку двух общих сонных артерий. Как результат, выживаемость крыс с острой ишемией головного мозга была значительно ниже в сравнении с ЛО животными. Так, через 3 сут. после операции перевязки ОСА выжило 29% животных. Объясняется это тем, что кровоснабжение значительной части головного мозга у белых крыс

осуществляется внутренними сонными артериями, а диаметр артерий, соединяющих переднюю и заднюю часть Виллизиева круга, невелик. Применение исследуемых режимов прекондиционирования в течение 6 сут. до перевязки ОСА увеличивало выживаемость крыс в острейшем постишемическом периоде (в первые трое суток). В группе животных, которых брали на операцию двухсторонней перевязки ОСА спустя 1 ч. после последнего сеанса прекондиционирования (ранний период), выживаемость была достоверно выше на 35-38% в сравнении с группой контроля. У крыс, которым через 48 ч. после прекращения комбинированного прекондиционирования воспроизводили ишемию (поздний период), наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости животных на 26-29%. Таким образом, большая эффективность и статистически достоверные различия были выявлены в группе животных, где применение комбинированного прекондиционирования могло запускать механизмы раннего периода адаптации к ишемии [5].

У выживших животных с ишемией головного мозга регистрировался выраженный неврологический дефицит. Так, в первые сутки после перевязки ОСА у 75% контрольных крыс наблюдалось тяжелое и среднетяжелое течение экспериментальной ишемии мозга. Средний суммарный балл неврологических симптомов в этой группе составил $5,5 \pm 1,7$. У 90% животных наблюдались вялость и замедленность движений, у ЛО крыс эти нарушения наблюдались у 30%. Слабость конечностей, регистрируемая по отсутствию возможности подтянуться на металлической вертикальной решетке, наблюдалась у 67% животных с ишемией, у ЛО животных ослабления мышечного тонуса не регистрировалось. Выраженных неврологических нарушений в виде манежных движений, пареза и паралича конечностей в группе ЛО животных не наблюдалось, а у животных с ишемией они отмечались в 42% случаев. Боковое положение отмечалось только в контрольной группе с ишемией у 33% животных.

Применение комбинированного режима прекондиционирования до перевязки общих сонных артерий сопровождалось снижением выраженности неврологических нарушений через сутки после ишемии. В группе животных, которым моделировали ишемию спустя 1 ч. после последнего сеанса прекондиционирования, у 33% крыс наблюдали вялость движений, у 22% – слабость конечностей, у 11% – манежные движения и парезы конечностей. У всех животных этой группы отсутствовали параличи конечностей, боковое положение. Суммарный балл неврологических симптомов составил в этой группе $2,5 \pm 1,52$ балла. В группе животных, которым моделировали ишемию в поздний период прекондиционирования (через 48 часов), у 25% крыс наблюдали слабость конечностей, у 37,5% – замедленность движений, у 25% – манежные движения и парезы конечностей. Суммарный балл неврологических симптомов составил в этой группе $3,12 \pm 1,83$ балла, что было достоверно ниже в сравнении с группой «Ишемия» (рис.).

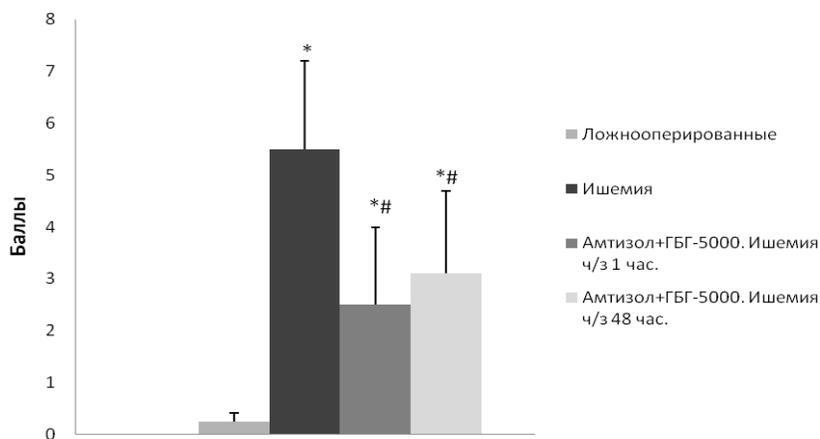


Рис. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии на неврологический дефицит (по шкале McGrow) у крыс через 1 сут. после 2-сторонней перевязки общих сонных артерий. Данные представлены в виде: среднее значение (столбик) \pm ошибка среднего. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ЛО, # – с группой «Ишемия»

Изучение ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле» показало, что в 1-е сут. после моделирования ишемии мозга у крыс снижаются суммарные показатели двигательной и исследовательской активности по сравнению с ЛО животными (табл. 1). Так, уменьшалась горизонтальная двигательная активность. Наблюдалось снижение количества

пересеченных наружных и внутренних квадратов поля. Снижение вертикальной двигательной активности не носило статистически значимый характер. Вместе с тем, количество вертикальных стоек без опоры, характеризующих, как правило, спокойное исследовательское поведение животных, было достоверно ниже в сравнении с ЛО животными. Показатель исследовательской активности, регистрируемый по числу заглядываний крыс в отверстия «норки» снижался, но достоверных различий с ЛО животными выявлено не было. При ишемии достоверно не изменялось число актов кратковременного («тревожного») груминга. Продолжительность длительного груминга, относящегося к категории комфортного эмоционального поведения животных, напротив, имела тенденцию к повышению. Время неподвижности у животных с ишемией достоверно увеличивалось. Снижение общей подвижности крыс с ишемией в данном тесте свидетельствует скорее не о повышении уровня их стрессированности, а является проявлением тяжести проведенной операции.

Таблица 1. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии на поведение крыс в «открытом поле» через сутки после моделирования ишемии мозга

Группа Показатель	Ложнооперированные	Ишемия	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 1 ч.	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 48 ч.
I. Горизонтальная двигательная активность: Пересечение всех квадратов - Внутренних квадратов	25,6±10,63 0,6±0,69	13,8±7,65* 0,08±0,18*	21,1±7,70# 2,0±2,13#	18,1±8,58 1,1±0,94#
II. Вертикальная двигательная активность: - Всего - Стойка на весу	8,0±2,73 2,1±1,56	5,0±2,10 0,25±0,55*	6,0±2,27 1,6±1,43#	4,2±1,53 1,1±0,94#
III. Норка	0,9±1,14	0,25±0,39	1,2±1,07#	0,8±0,94^
IV. Груминг - Короткий (число) - Длительный (с)	2,6±1,82 15,6±13,59	1,9±0,91 32,9±16,3	1,2±1,57*^ 42,2±29,2^	1,1±0,94 25,0±19,35
V. Дефекация	1,2±1,15	0,4±0,42	0,5±0,77	0,6±0,99
VI. Реакция замирания (фризинг, с)	12,2±9,55	57,9±32,09*	41,2±27,48	30,6±26,47

Примечание. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ЛО, # – с группой «Ишемия», ^ – $p < 0,1$ – с группой «Ишемия»

В опытной группе животных №3, которым ишемия воспроизводилась в ранний период прекондиционирования, горизонтальная двигательная активность была достоверно выше в сравнении с группой контроля с ишемией. Наблюдалось увеличение количества пересеченных наружных и внутренних квадратов поля. В опытной группе животных №4, которым ишемия воспроизводилась в поздний период прекондиционирования, достоверные различия по ГДА были выявлены только в отношении пересечения внутренних квадратов, что является выражением снижения страха у животных [1]. Из показателей вертикальной двигательной активности в обеих опытных группах было значимое увеличение стоек без опоры. Кроме того, показатель исследовательской активности «норка» повышался в сравнении с контролем значимо в группе №3 и на уровне статистической тенденции в группе №4. Груминг, отражающий эмоциональное напряжение, изменялся следующим образом в группе №3: наблюдалась тенденция к уменьшению количества кратковременных актов и увеличению времени длительных актов, что косвенно свидетельствует о снижении эмоционального напряжения. В опытной группе животных №4 достоверных различий по грумингу выявлено не было. В обеих опытных группах различия по числу болюсов дефекаций и времени реакции замирания не носили достоверного характера. Таким образом, в опытных группах крыс в тесте «открытое поле» наблюдалось как повышение локомоторной активности, так и увеличение исследовательской активности (норка, вертикальные стойки без опоры, пересечение внутренних квадратов поля), а также тенденция к снижению эмоционального напряжения.

В тесте ПКЛ, где предпочтение темного пространства и боязнь высоты является поведенческой основой избегания стрессовых ситуаций, в контрольной группе крыс с ишемией было отмечено увеличение количества посещений ОР и времени пребывания в них, количества свешиваний с ОР. Как следствие, наблюдалось снижение времени пребывания в закрытых рукавах. Такие изменения в поведении животных в ПКЛ обычно расцениваются как снижение их тревожности. У

контрольных животных с ишемией наблюдалось также снижение количества вертикальных стоек, т.е. снижение исследовательского поведения, что следует интерпретировать как последствия операции, в результате которой подавляется естественный страх перед открытым пространством и падением с высоты (табл. 2).

Таблица 2. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии на показатели поведения крыс в тесте приподнятый крестообразный лабиринт через сутки после моделирования ишемии мозга

Группа Показатель	Ложнооперированные	Ишемия	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 1 ч.	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 48 ч.
I. Количество посещений:				
ОР	0,7±0,7	1,5±0,8*	1,1±0,6	1,2±0,5
ЗР	2,2±1,2	2,1±1,0	0,7±0,5*#	1,2±0,7
ЦЛ	1,6±1,1	1,6±0,7	0,7±0,5#	1,2±0,7
II. Время пребывания (с) в:				
ОР	20,9±11,5	52,8±43,7	87,1±80,0	70,3±63,9*
ЗР	207±15,4	144±52,7*	117±87,1*	163,6±61,8
ЦЛ	12,1±7,1	43,2±49,6	35,4±60,5	6,0±4,23
III. Количество вертикальных стоек всего	3,8±1,50	2,4±1,35*	2,1±1,51*	2,4±1,91
IV. Количество свешиваний с ОР и ЦЛ	0,9±1,0	1,5±0,69*	1,3±0,94	0,7±0,8#

Примечание. ОР – открытые рукава, ЗР – закрытые рукава, ЦЛ – центр лабиринта. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ЛО, # – с группой «Ишемия»

В опытной группе животных №3 (ранний период прекодиционирования) снижалось количество переходов между рукавами. Достоверно меньше было число посещений ЗР и ЦЛ. Время пребывания в освещенных участках лабиринта (ОР) было выше, а время, проведенное в ЗР, уменьшалось. Количество вертикальных стоек было ниже в сравнении с ЛО животными и не отличалось от группы «Ишемия». Количество свешиваний с ОР не отличалось от ЛО группы. В опытной группе животных №4 (поздний период прекодиционирования) выявлены достоверные различия в увеличении времени нахождения в ОР в сравнении с ЛО животными и в уменьшении количества свешиваний с ОР и ЦЛ в сравнении с группой «Ишемия». По остальным показателям значимых изменений в поведении животных в ПКЛ не было. Увеличение времени пребывания в ОР опытных крыс может быть следствием торможения механизмов тревоги, хотя однозначно это трактовать нельзя, т.к. не наблюдается повышения исследовательского поведения (стойки, свешивания). Однако, сопоставляя результаты поведенческих тестов «приподнятый крестообразный лабиринт» и «открытое поле», можно с определенной уверенностью говорить о снижении страха у животных опытных групп. Вариабельность результатов в поведенческих тестах отчасти объясняется тем, что на доэкспериментальном этапе мы не подвергали крыс типированию на выявление базового уровня стрессоустойчивости и эмоциональности, следовательно, в выборках были как высокоустойчивые, так и низкоустойчивые к стрессу животные.

Таким образом, комбинированное чередующееся применение антигипоксанта амтизола и умеренной гипобарической гипоксии в качестве факторов прекодиционирования, стимулирующих метаболическую адаптацию к последующей циркуляторной гипоксии, продемонстрировало церебропротективную эффективность в данном экспериментальном исследовании. Наиболее выраженный эффект наблюдался в ранний период прекодиционирования (через 1 час после последнего предъявления прекодиционирующего фактора). Возможность гипоксического прекодиционирования обоснована в экспериментальных и клинических исследованиях и широко представлена в литературе [2, 9]. Способность антигипоксанта амтизола из группы аминотиоловых соединений потенцировать эффект гипоксического прекодиционирования, вероятно, объясняется тем, что он индуцирует механизмы адаптации к гипоксии. Предполагается, что механизм антигипоксического действия амтизола сопоставим со срочной адаптацией к гипоксии. Возможно, амтизол вызывает в организме компенсаторные реакции, сходные с теми, что происходят при адаптации к недостатку кислорода и окислительному стрессу, в том числе при активации гипоксией индуцированного фактора-1 и митохондриальных факторов адаптации [7, 10, 12].

Выводы

1. Применение амтизола (25 мг/кг) и умеренной гипобарической гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования повышает выживаемость крыс и оказывает церебропротективное действие при острой ишемии головного мозга у животных, что проявляется уменьшением тяжести неврологического дефицита, положительной динамикой поведенческих реакций в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».
2. Церебропротективный эффект фармакогипоксического прекондиционирования наблюдается как в ранний (через 1 ч.), так и поздний (через 48 ч.) периоды моделирования ишемии, но более выраженный эффект отмечается в ранний период прекондиционирования.

Литература (References)

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 912 с. [Buresh Y., Bureshova O., H'uston Dzh.P. *Metodiki i osnovnye ehksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya*. Techniques and Basic Experiments for Study of Brain and Behavior. – Moscow: Higher school, 1991. – 912 p. (in Russian)]
2. Зухурова М.А., Старков А.В., Старовойт А.В. и др. Гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т.35, №3. – С. 84-89. [Zuhurova M.A., Starkov A.V., Starovojt A.V. i dr. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocykulyaciya*. Regional Circulation and Microcirculation. – 2010. – V.35, N3. – P. 84-89. (in Russian)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Ботулева Н.Н. Влияние фармакологического и гипоксического прекондиционирования на устойчивость организма к острой гипоксии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №11. – С. 452-455. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Botuleva N.N. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2014. – N11. – P. 452-455. (in Russian)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponamareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Влияние нового производного тиазолиндола на устойчивость организма к гипоксии в ранний и поздний периоды прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 54-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Marysheva V.V. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 54-57. (in Russian)]
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
8. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т.141, №20. – С. 130-134. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmaciya*. Bulletin of Belgorod state University. – 2012. – V.141, N20. – P. 130-134. (in Russian)]
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. –

2013. – Т.11, №2 – С. 8-16. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2013. – V.11, N2 – P. 8-16. (in Russian)]
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. – 2014. – N5. – С.132-138. (in Russian)]
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
13. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
14. Liu S., Zhen G., Li R., Doré S. Acute bioenergetic intervention or pharmacological preconditioning protects neuron against ischemic injury // Journal of Experimental Stroke & Translational Medicine. – 2013. – V.6. – P. 7-17.

Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgma-pharm@mail.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info