УДК 577.121.7
https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08
© Марсянова Ю.А., Звягина В.И., 2021

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКАХ И ЭПИДИДИМИСЕ У САМЦОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Ю.А. Марсянова
ассистент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (г. Рязань)
E-mail: yuliyamarsyanova@yahoo.com
В.И. Звягина
к.б.н., доцент, доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (г. Рязань)
E-mail: vizvyagina@yandex.ru

Актуальность. Лактат в клетке выполняет ряд функций регуляции метаболизма и участвует в энергетическом обмене. В условиях гипоксии клетки переключаются на окисление сукцината для поддержания энергообмена. Эффективность сукцината не вызывает сомнений, однако механизм его действия как эффективного антигипоксического средства мало изучен.
Цель работы. Оценка изменения уровня лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условиях хронической гипоксии и на фоне применения сукцината.
Материал и методы. Использовали модель хронической гипоксии по методике острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией у мышей в модификации авторов: животные помещались в герметичную камеру вместимостью 1,2 л, подключенную к газоанализатору, и находились там до достижения 10%-ного содержания кислорода в воздухе. Эксперимент повторяли ежедневно в течение 14 дней. Введение янтарной кислоты осуществляли в виде 4%-ного раствора в 0,9% NaCl внутрибрюшинно 14 дней в дозе 100 мг/кг. Определяли молочную кислоту и активность ЛДГ в цитоплазматической и митохондриальной фракциях семенных пузырьков и эпидидимиса.
Результаты. Хроническая нормобарическая гипоксия приводит к достоверному снижению активности ЛДГ в головке придатка яичка как в цитоплазматической, так и в митохондриальной фракциях, и снижению активности ЛДГ в хвосте эпидидимиса только в цитоплазме. В семенных пузырьках не выявлено статистически значимого изменения активности ЛДГ в условиях хронической гипоксии. Введение сукцината на фоне гипоксии приводило к повышению активности ЛДГ, относительно группы с гипоксией, цитоплазматической фракции в хвосте и митохондриальной фракции головки эпидидимиса. Также отмечено накопление лактата в митохондриях головки придатка яичка и в цитоплазме семенных пузырьков.
Выводы. Хроническая нормобарическая гипоксия приводит к угнетению активности ЛДГ. Накопление молочной кислоты происходит при увеличении активности ЛДГ митохондриальной фракции по сравнению с активностью ЛДГ цитоплазмы. Получение животными сукцината во время хронической гипоксии привело к увеличению лактата в митохондриальной фракции и способствовало адаптации работы митохондрий.

Ключевые слова: *хроническая гипоксия, янтарная кислота (сукцинат), молочная кислота (лактат), лактатдегидрогеназа, семенные пузырьки, эпидидимис.*

Для цитирования: Марсянова Ю.А., Звягина В.И. Влияние сукцината на некоторые показатели биоэнергетического обмена в семенных пузырьках и эпидидимисе у самцов крыс в условиях хронической гипоксии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(2):49–54. https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08

Гипоксия является причиной осложнений многих заболеваний и изучение механизмов гипоксии и способов её коррекции становится задачей не только науки, но и практической медицины [1]. Исследователи всё больше обращают внимание на то, что гипоксия является причиной развития некоторых патологий (например, мужского бесплодия, болезни Альцгеймера [2]), входит в патогенез, сопровождающий нарушения дыхательной системы [3]. Механизмы адаптации к гипоксии влияют на многие процессы в клетках, такие как дифференцировка и метаболизм, развитие злокачественных опухолей. Также не прекращается поиск способов и лекарственных средств, обладающих антигипоксическими свойствами или способных корректировать состояние после воздействия ги-

поксии. Среди известных лекарственных препаратов интерес вызывает янтарная кислота и её производные. Являясь метаболитом собственных клеток, сукцинат быстро вовлекается в энергетический обмен и способствует компенсации энергетических ресурсов в условиях гипоксии [4].

Известно, что клетки в условиях гипоксии накапливают лактат, однако образование лактата уже не считают тупиковым путём метаболизма, и его накопление не всегда говорит о нарушениях. Так, имеются свидетельства, показывающие существенную роль лактата в энергетических процессах клетки и использование его в связи с этим для лечения дисфункций отделов мозга. Стало известно, что лактат в больших количествах образуется и в клетках, которые достаточно снабжаются кислородом [5]. Также молочную кислоту называют сигнальной молекулой и отводят ей важное место в регуляции метаболизма [6]. Повышение лактата индуцирует экспрессию ацетат пермеазы грибов, что способствует захвату ацетата и использованию его в качестве основного источника энергопродукции. Стоит упомянуть, что лактат является одним из основных субстратов для синтеза глюкозы в глюконеогенезе (цикл Кори). В связи с вышеизложенным изучение данного метаболита представляется актуальным и в настоящее время.

Цель исследования – оценить изменения уровня лактата и активности лактатдегидрогеназы в условиях хронической гипоксии, а также на фоне применения сукцината как возможного фактора адаптации к гипоксии в добавочных половых железах крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 40 половозрелых самцах крыс сток Wistar массой тела 200–280 г, которые содержались в стандартных условиях вивария на базе РязГМУ им. И.П. Павлова. Работу с животными осуществляли в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и Приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Крысы рандомно были разделены на пять групп по 8 особей в каждой.

Группа 1 – животные, подвергшиеся воздействию хронической нормобарической гипоксии по методике острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией у мышей (М.В. Кораблев и П.И. Лукиенко (1976) [7] в модификации [8]). Для моделирования условий гипоксии животных помещали в герметичную камеру вместимостью 1,2 л, подключенную к многоканальному газоанализатору МАГ-6-П-К (O_2, интервал измерения 0–100%), до тех пор, пока уровень кислорода в камере с животным не снижался до 10% [9]. Сеансы повторяли ежедневно, в течение 14 дней.

Группа 2 – животные, которые повторяли условия эксперимента аналогично группе 1, но помещались в вентилируемую камеру.

Группа 3 – животные, которым вводили раствор сукцината в виде 4%-ного раствора янтарной кислоты (янтарная кислота > 99,9%, «Диаэм», Россия) в 0,9%-ном NaCl один раз в день внутрибрюшинно одноразовым шприцем ежедневно в течение 14 дней из расчёта 100 мг сукцината на килограмм массы тела животного [10].

Группа 4 – животные, которым вводили 0,9%-ный раствор NaCl аналогично группе 3.

Группа 5 – животные, которые на фоне гипоксии, смоделированной аналогично группе 1, получали раствор сукцината как крысы в группе 3.

На 14-й день животных наркотизировали смесью «Золетил 100» и «Ксиланит» в дозировке 6 мг/кг массы животного одноразовым инсулиновым шприцем внутримышечно. Далее отбирали семенные пузырьки и эпидидимис, которые очищали, измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе PotterS («Sartorius AG», Германия) в Трис-HCl буфере pH=7.4, содержащем 0,25 М раствор сахарозы, в соотношении 1 часть ткани к 9 частям буфера. Все процедуры проводили при температуре не выше 4 °С. Полученный гомогенат путём дифференциального центрифугирования разделили на две фракции: митохондриальную и цитоплазматическую, которые использовали в качестве материала для исследования общей активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и определения концентрации молочной кислоты. Общую активность ЛДГ определяли кинетическим методом по скорости окисления НАДН с помощью набора «ЛДГ-2-ОЛЬВЕКС» оптимизированным кинетическим методом по скорости окисления НАДН в $НАД^+$.

Содержание молочной кислоты устанавливали с помощью набора «Молочная кислота-ОЛЬВЕКС» энзиматическим колориметрическим методом по образованию хинониминового красителя в сопряженной реакции лактатоксидаза-пероксидаза. В каждой пробе определяли концентрацию общего белка по методу Лоурис помощью набора «ЭКО Сервис КлиниТест-БЛ». Статистическую обработку данных проводили, используя программы «Microsoft Office Excel 2013» и Stat Soft STATISTICA 12. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для оценки уровня значимости в группах, где выборка данных подчинялась нормальному закону распределения, использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента, если распределение не соответствовало нормальному хотя бы в одной из групп сравнения – непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Уровень различий считали статистически значимым при вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в процессе исследования, представлены в таблице.

Таблица. ***Изменения показателей активности лактатдегидрогеназы в условиях хронической гипоксии и на фоне применения сукцината в добавочных половых железах крыс (Me [Q_1; Q_3])***

Показатель	Группа 1, гипоксия	Группа 2, контроль к группе 1	Группа 3, сукцинат	Группа 4, контроль к группе 3	Группа 5, сукцинат + гипоксия
Семенные пузырьки					
ЛДГ (цит)	1271 [1224; 2550]	3061 [2211; 3907]	1202 [823; 1658][b]	4071 [2823; 5028]	1506 [1280; 1834]
ЛДГ(мит)	1124 [1003; 1379]	798 [602; 1146]	803 [634; 960]	1140 [740; 2373]	615 [404; 1271]
Лактат(цит)	1,66 [1,2; 1,99][a]	0,75 [0,62; 0,85]	2,03 [1,41; 2,78]	0,95 [0,61; 1,86]	3,29 [2,86; 4,05] [c]
Лактат(мит)	1,76 [1,41; 1,95][a]	5,86 [4,62; 6,92]	2,49 [1,58; 5,88]	4,76 [3,96; 7,76]	1,48 [1,07; 3,28]
Головка эпидидимиса					
ЛДГ (цит)	3088 [2247; 3724][a]	5799 [5431; 6590]	5096 [4303; 6127]	3765 [3294; 4511]	3340 [3891; 7231]
ЛДГ (мит)	804 [709; 977][a]	3382 [1659; 4088]	3176 [2870; 5200][b]	1175 [720; 1839]	2197 [971; 3835][c]
Лактат(цит)	1,94 [1,66; 2,2]	1,71 [1,19; 1,93]	2,14 [1,52; 2,54]	1,4 [0,96; 1,83]	2,3 [1,98; 2,76]
Лактат(мит)	2,64 [2,23; 3,03][a]	5,65 [4,38; 7,47]	3,89 [2,98; 4,99]	4,48 [3,84; 5,92]	4,19 [2,92; 6,85][c]
Хвост эпидидимиса					
ЛДГ (цит)	3532 [2810; 4327][a]	7158 [5684; 7359]	3987 [2092; 8532]	5289 [4088; 5845]	6108 [5153; 6477][c]
ЛДГ (мит)	2882 [2394; 3529]	2732 [1592; 3140]	3287 [1697; 4253]	1685 [902; 2556]	2618 [1516; 3530]
Лактат(цит)	1,6 [1,58; 1,65]	1,18 [0,82; 1,6]	3,86 [3,08; 4,33][b]	1,12 [0,77; 1,49]	1,16 [0,23; 1,93]
Лактат(мит)	4,38 [2,75; 6,55]	6,25 [4,84; 8,12]	8,63 [5,97; 10,88]	6,76 [4,96; 8,77]	7,69 [2,34; 10,34]

Примечание: [a] – $p < 0,05$ при сравнении данных группы животных, подвергшихся воздействию хронической нормобарической гипоксии, с данными соответствующей контрольной группы животных; [b] – $p < 0,05$ при сравнении данных группы животных, получавших сукцинат, с данными соответствующей контрольной группы животных; [c] – $p < 0,05$ при сравнении данных экспериментальной группы с данными группы животных, подвергшихся хронической гипоксии; цит – цитоплазматическая фракция: мит – митохондриальная фракция.

Как видно из представленных данных, состояние гипоксии, вызванное постоянными тренировками пребывания в среде с пониженным содержанием кислорода, приводит к снижению количества молочной кислоты в митохондриях гомогената головки эпидидимиса и семенных пузырьков, в цитоплазматической фракции семенных пузырьков при этом наблюдается повышение лактата. В тканях хвоста эпидидимиса изменение содержания лактата не зафиксировано. Возможно, это объясняется тем, что при достаточной активности ЛДГ митохондрий на фоне снижения активности ЛДГ цитоплазмы изменения количества лактата не происходит. Это может быть вызвано необходимостью утилизации восстановленной формы НАД, например, при угнетении функции электронтранспортной цепи, что к тому же способствует снижению концентрации протонов, таким образом препятствуя ацидозу. В то же время снижение митохондриальной фракции лактатдегидрогеназы в клетках головки эпидидимиса привело к понижению уровня лактата.

Такая же тенденция наблюдается и в случае с введением сукцината. Из таблицы видно, что в семенных пузырьках активность цитоплазматической ЛДГ снижается, однако активность митохондриальной фракции не изменяется, и накопление молочной кислоты при этом не наблюдается. В головке эпидидимиса активность ЛДГ митохондриальной фракции возрастает, а активность цитоплазматической фракции не показала статистически значимых изменений. Также не зафиксировано накопление лактата в этих пробах. В тканях хвоста эпидидимиса активность ЛДГ осталась неизменной на фоне введения сукцината, а количество молочной кислоты возрастает в цитоплазматической фракции.

В условиях одновременного воздействия сукцината и гипоксии повышение количества лактата наблюдается в цитоплазматической фракции семенных пузырьков. В клетках хвоста эпидидимиса сочетание факторов вызвало повышение активности ЛДГ в цитоплазме, тогда как в клетках головки эпидидимиса статистически значимое повышение активности ЛДГ зафиксировано в митохондриях, где также наблюдается повышение количества лактата. Введение сукцината способствует повышению активности ЛДГ митохондрий головки эпидидимиса как в условиях получения животными сукцината, так и на фоне хронической гипоксии. Возможно, в перераспределении лактата принимает участие транспортёр дикарбоксилатов, имеющий высокое сродство к сукцинату, но так же, хотя и низкое, сродство к лактату. Тогда получение сукцината животными в эксперименте могло повлиять на экспрессию белка-транспортёра, что и привело к усилению потока лактата из цитоплазмы в матрикс митохондрий.

По-видимому, это имеет приспособительное значение и лактат, таким образом, эффективнее вовлекается в энергетический обмен в условиях дефицита кислорода.

Известно, что при недостатке кислорода в первую очередь угнетается активность НАДН-дегидрогеназы, что приводит к накоплению восстановленной формы НАДН. Тогда, увеличение активности ЛДГ и накопление лактата, возможно, способствует изменению баланса НАДН/НАД$^+$ для поддержания работы митохондриальных дегидрогеназ и высокого уровня продукции АТФ, необходимого для продвижения сперматозоидов в протоках эпидидимиса.

ВЫВОДЫ

Активность цитоплазматической фракции ЛДГ в условиях гипоксии снижается в клетках ткани эпидидимиса, как в хвосте, так и в головке, при этом в семенных пузырьках активность фермента остаётся неизменной.

На накопление молочной кислоты в тканях при хронической гипоксии оказывает влияние не только изменение активности лактатдегидрогеназы, но также изменение соотношения между цитоплазматической и митохондриальной фракциями ЛДГ в пользу увеличения ЛДГ митохондрий.

Введение сукцината способствует адаптации работы митохондрий в условиях дефицита кислорода, обеспечивая поддержание баланса НАДН/НАД$^+$ и препятствуя развитию ацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gubitosa J.C., Xu P., Ahmed A., Pergament K.* COVID-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. Cureus. 2020 Sep 25;12(9):e10655. doi: 10.7759/cureus.10655.
2. *Shen G., Hu S., Zhao Z., Zhang L., Ma Q.* Antenatal Hypoxia Accelerates the Onset of Alzheimer's Disease Pathology in 5xFAD Mouse Model. Front Aging Neurosci. 2020 Aug 21;12:251. doi: 10.3389/fnagi.2020.00251. PMID: 32973487; PMCID: PMC7472639.
3. *Абросимов В.Н., Перегудова Н.Н., Косяков А.В.* Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 7(3): 323–331

4. *Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В.* Сукцинат и сукцинат дегидрогеназа моноядерных лейкоцитов крови как маркеры адаптации митохондрий к гипоксии у больных при обострении хронической обструктивной болезни легких. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020; 28(1): 13–20. doi:10.23888/PAVLOVJ202028113-20.
5. *Brooks G.A.* Lactate as a fulcrum of metabolism. Redox Biol. 2020.ug;35:101454. doi: 10.1016/j.redox.2020.101454.
6. *Ogasawara E., Nakada K., Ishihara N.* Distal control of mitochondrial biogenesis and respiratory activity by extracellular lactate caused by large-scale deletion of mitochondrial DNA. Pharmacol Res. 2020. Sep 15; 160:105204. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105204.
7. *Стасюк О.Н., Альфонсова Е.В., Авсеенко Н.Д.* Экспериментальное исследование влияния дефицита кислорода на кислотно-основное состояние. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 130–137.
8. Патент РФ. Способ моделирования нормобарической хронической гипоксии. Заявка № 2020123722/14(040996): заявл. 17.07.2020. *Ю.А. Марсянова, В.И. Звягина*.
9. *Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T., et al*. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1α. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014;189(3):314–324. doi:10.1164/rccm.201302-0302OC.
10. *Симонова Н.В., Доровских В.А., Кропотов А.В., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А., Кабар М.А.* Сравнительная эффективность янтарной кислоты и Реамберина при окислительном стрессе в эксперименте. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №70.

Поступила после доработки 23 января 2021 г.

INFLUENCE OF SUCCINATE ON SOME INDICATORS OF BIOENERGY METABOLISM IN SEMINAL VESICLES AND EPIDIDYMIS IN MALE RATS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC HYPOXIA

© Marsyanova Y.A., Zvyagina V.I., 2021

Y.A. Marsyanova
Assistant, the Department Meeting Biological Chemistry with the Course of CLD FAPE,
Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Ryazan)
E-mail: yuliyamarsyanova@yahoo.com
V.I. Zvyagina
Ph.D. (Biol.), Associate Professor, the Department Meeting Biological Chemistry with the Course of CLD FAPE,
Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Ryazan)

Relevance. Lactate in the cell performs a number of functions in the regulation of metabolism and is involved in energy metabolism. Under conditions of hypoxia, cells switch to succinate oxidation to maintain energy metabolism. The mechanism of action of succinate as an effective antihypoxic agent has been little studied, but its effectiveness is beyond doubt.
Objective. Evaluation of changes in lactate level and LDH activity under conditions of chronic hypoxia and during the use of succinate.
Material and methods. We used a model of chronic hypoxia in the modification: the animals were placed in a sealed chamber with a volume of 1.2 liters, connected to a gas analyzer, and were there until the oxygen content in the air reached 10%. The experiment was repeated daily for 14 days. The introduction of succinic acid was carried out in the form of a 4% solution in 0.9% NaCl intraperitoneally for 14 days at a dose of 100 mg / kg. Determined lactic acid and LDH activity in the cytoplasmic and mitochondrial fractions of seminal vesicles and epididymis.
Results. Chronic normobaric hypoxia leads to a significant decrease in LDH activity in the epididymis head both in the cytoplasmic and mitochondrial fractions, and to a decrease in LDH activity in the epididymis tail only in the cytoplasm. In the seminal vesicles, no statistically significant changes in LDH activity were found under conditions of chronic hypoxia. The introduction of succinate against the background of hypoxia led to an increase in LDH activity relative to the group with hypoxia of the cytoplasmic fraction in the tail and the mitochondrial fraction of the epididymis head. The accumulation of lactate in the mitochondria of the epididymis head and in the cytoplasm of the seminal vesicles was also noted.
Conclusions. Chronic normobaric hypoxia leads to inhibition of LDH activity. The accumulation of lactic acid occurs with an increase in the LDH activity of the mitochondrial fraction in comparison with the LDH activity of the cytoplasm. The receipt of succinate by animals during chronic hypoxia led to an increase in lactate in the mitochondrial fraction and facilitated adaptation of the mitochondrial function.

Key words: *chronic hypoxia, succinic acid (succinate), lactic acid (lactate), lactate dehydrogenase, seminal vesicles, epididymis.*

For citation: Marsyanova Y.A., Zvyagina V.I. Influence of succinate on some indicators of bioenergy metabolism in seminal vesicles and epididymis in male rats under conditions of chronic hypoxia. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(2):49–54. https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08

REFERENCES

1. Gubitosa J.C., Xu P., Ahmed A., Pergament K. COVID-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. Cureus. 2020 Sep 25;12(9):e10655. doi: 10.7759/cureus.10655.
2. Shen G., Hu S., Zhao Z., Zhang L., Ma Q. Antenatal Hypoxia Accelerates the Onset of Alzheimer's Disease Pathology in 5xFAD Mouse Model. Front Aging Neurosci. 2020 Aug 21;12:251. doi: 10.3389/fnagi.2020.00251. PMID: 32973487; PMCID: PMC7472639.
3. Abrosimov V.N., Peregudova N.N., Kosjakov A.V. Ocenka funkcional'nyh pokazatelej dyhatel'noj sistemy u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih pri provedenii 6-minutnogo shagovogo testa. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2019; 7(3): 323–331.
4. Bel'skih Je.S., Urjas'ev O.M., Zvjagina V.I., Faletrova S.V. Sukcinat i sukcinat degidrogenaza monojadernyh lejkocitov krovi kak markery adaptacii mitohondrij k gipoksii u bol'nyh pri obostrenii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2020; 28(1): 13–20. doi:10.23888/PAVLOVJ202028113-20.
5. Brooks G.A. Lactate as a fulcrum of metabolism. Redox Biol. 2020.ug;35:101454. doi: 10.1016/j.redox.2020.101454.
6. Ogasawara E., Nakada K., Ishihara N. Distal control of mitochondrial biogenesis and respiratory activity by extracellular lactate caused by large-scale deletion of mitochondrial DNA. Pharmacol Res. 2020. Sep 15; 160:105204. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105204.
7. Stasjuk O.N., Al'fonsova E.V., Avseenko N.D. Jeksperimental'noe issledovanie vlijanija deficita kisloroda na kislotno-osnovnoe sostojanie. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2016; 6: 130–137.
8. Patent RF. Sposob modelirovanija normobaricheskoj hronicheskoj gipoksii. Zajavka № 2020123722/14(040996): zajavl. 17.07.2020. Ju.A. Marsjanova, V.I. Zvjagina.
9. Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T., et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1α. Am J. Respir. Crit. Care Med. 2014;189(3):314–324. doi:10.1164/rccm.201302-0302OC.
10. Simonova N.V., Dorovskih V.A., Kropotov A.V., Kotel'nikova M.A., Shtarberg M.A., Majsak A.G., Chernysheva A.A., Kabar M.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' jantarnoj kisloty i Reamberina pri okislitel'nom stresse v jeksperimente. Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2018. №70.

Читайте в следующих номерах

А.К. Мартусевич, А.Г. Галка, Е.С. Голыгина, С.Ю. Краснова, К.Л. Беляева

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДНОЙ ГЕЛИЕВОЙ ПЛАЗМЫ НА СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

З.К. Никитина, И.К. Гордонова, Э.М. Насибов

ИЗУЧЕНИЕ КОЛЛАГЕНОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОЛЛЕКЦИОННЫХ ШТАММОВ МИКРОМИЦЕТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ХРАНЕНИИ