

СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ БИОМЕМБРАН, ИНДУЦИРОВАННЫХ ТЕПЛОВЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

В.А.Доровских, О.Н.Ли, Н.В.Симонова, М.А.Штарберг, В.Ю.Доровских

*Амурская государственная медицинская академия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

Представлены результаты исследований, направленных на решение важнейшей проблемы – защиты организма от стресса и экологически неблагоприятных факторов окружающей среды. В экспериментальных условиях исследована возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран организма крыс введением сукцинатсодержащих препаратов Ремаксол® и Цитофлавин® (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург). Животные были разделены на 4 группы, в каждой по 15 крыс: интактные животные, которые содержались в стандартных условиях вивария; контрольная группа, где крысы подвергались тепловому воздействию в течение 45 минут ежедневно; подопытная группа, где животным перед тепловым воздействием ежедневно внутривенно вводили Ремаксол в дозе 50 мг/кг; подопытная группа, где крысам перед тепловым воздействием ежедневно аналогичным способом вводили Цитофлавин в дозе 50 мг/кг. Установлено, что ежедневное тепловое воздействие в течение 45 минут способствует повышению в крови животных содержания гидроперекисей липидов (на 32-36%), диеновых конъюгатов (на 36-38%), малонового диальдегида (на 51-59%) на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы. Введение крысам сукцинатсодержащих препаратов в условиях теплового воздействия способствует достоверному снижению в плазме крови гидроперекисей липидов на 10-19%, диеновых конъюгатов – на 13-23%, малонового диальдегида – на 17-32% по сравнению с крысами контрольной группы. При анализе влияния сукцинатсодержащих препаратов на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмينا в крови животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 9-23%, витамина Е – на 14-26%, каталазы – на 25-41%. Таким образом, использование сукцинатсодержащих препаратов Ремаксол и Цитофлавин в условиях длительного теплового воздействия на организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов пероксидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: сукцинатсодержащие препараты, Ремаксол, Цитофлавин, тепловой стресс, перекисное окисление липидов биологических мембран, продукты пероксидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система.

SUMMARY**SUCCINATE CONTAINING DRUGS IN THE CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES OF BIOMEMBRANES INDUCED BY THE HEAT EXPOSURE**V.A.Dorovskikh, O.N.Li, N.V.Simonova,
M.A.Shtarberg, V.Yu.Dorovskikh*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The results of studies aimed at solving an important problem of the organism protection against stress and environmentally unfavorable factors are presented. In experimental conditions the possibility to correct free radical lipid oxidation of rats' organism membranes was studied with the introduction of the succinate containing drugs called Remaxol® and Cytoflavin® (Polysan, St. Petersburg). The animals were divided into 4 groups and each of them had 15 rats: intact animals which were held in standard conditions of vivarium; the control group in which rats were exposed to heat during forty-five minutes daily; the experimental group in which before the effects of heat animals had a daily intra-abdominal intake of the Remaxol in a dose of 50 mg/kg; the experimental group in which before the effects of heat animals had a daily intra-abdominal intake of Cytoflavin in a dose of 50 mg/kg. It was found out that the daily exposure to heat for 45 minutes contributes to the increase of lipid hydroperoxides level (by 32-36%), of diene conjugate (by 36-38%), and of malonic dialdehyde (by 51-59%) against the decrease of antioxidant system activity in the blood of intact animals. The introduction of the succinate containing drugs to rats in the conditions of heat exposure contributes to the significant decrease of lipid hydroperoxides by 10-19%, of diene conjugates by 13-23% and of malonic dialdehyde by 17-32% in the blood in comparison with the rats of the control group. While analyzing the effect of the succinate containing drugs on the activity of the components of antioxidant system it was shown that the level of ceruloplasmin in the blood of animals was significantly higher by 9-23%, of vitamin E by 14-26%, of catalase by 25-41% in comparison with the same parameters of the rats of the control group. So, the application of the succinate containing drugs called Remaxol and Cytoflavin in the conditions of long-term exposure of the organism of experimental animals to heat leads to the stabilization of the processes of peroxidation against the increase of antioxidant system activity.

Key words: succinate containing drugs, Remaxol, Cytoflavin, heat stress, biological membranes lipid peroxidation, products of peroxidation (lipid hydroperoxides, diene conjugates, malonic dialdehyde), antioxidant system.

Проблема защиты организма от воздействия неблагоприятных температурных факторов окружающей среды ставит перед практической медициной задачи апробации и внедрения новых методов профилактики патологических изменений в клетках и органах, приводящих к развитию заболеваний в условиях воздействия стресс-факторов, в частности высоких температур, поскольку длительный и чрезмерный по интенсивности стресс рассматривается как универсальный механизм повреждения биологических мембран [3, 7, 9, 10]. В научно-технологической фармацевтической фирме «Полисан» (Санкт-Петербург) проблему коррекции базовых системных нарушений решали в двух направлениях: 1) за счет «протезирования» субстратов (ферментов) энергообеспечивающих реакций; 2) за счет снижения интенсивности патохимических последствий гипоксии. Результатом этих исследований явилась разработка и внедрение в клиническую практику препаратов Ремаксол® и Цитофлавин®, содержащих янтарную кислоту. Назначение экзогенного сукцината сопровождается двумя основными изменениями, которые происходят в углеводном обмене веществ и окислительном фосфорилировании. Янтарная кислота ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (сукцинат–фумарат–малат) и снижает концентрации лактата, пирувата (в меньшей степени) и цитрата, которые накапливаются в клетках во время гипоксии, следовательно, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ. Увеличение количества субстрата (сукцината) позволяет осуществлять фосфорилирование белков вследствие активации субстратом тропного ему фермента. Кроме этого, янтарная кислота увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, т. е. усиливает отдачу кислорода тканям [4, 5]. Таким образом, исследование антигипоксанта и антиоксидантного эффектов препаратов Ремаксол и Цитофлавин в условиях теплового воздействия представляет несомненный интерес, так как восстановление энергетического потенциала клетки и предупреждение избыточной активации процессов свободнорадикального окисления на фоне повышения антиоксидантной активности при использовании сукцинатсодержащих лекарственных средств расширяет пределы адаптации организма к экстремальным воздействиям окружающей среды.

Цель исследования – изучение эффективности сукцинатсодержащих препаратов в коррекции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран, индуцированных тепловым воздействием.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре фармакологии Амурской государственной медицинской академии. Эксперимент проводили на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 150–200 г в течение 21 дня.

Протокол экспериментальной части исследования

на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ и СР РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

При завершении исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно Приложению №4 «Порядок проведения эвтаназии (умерщвления животного)» к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к Приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г.). Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Для изучения эффективности сукцинатсодержащих препаратов была использована тепловая модель эксперимента, созданная и внедренная на базе Донецкого медицинского университета (1992): животные подвергались воздействию температуры $+40 \pm 1 - 2^\circ\text{C}$ в термостате воздушном лабораторном ТВЛ-К (Санкт-Петербург) с соблюдением адекватных условий влажности (45%) и вентиляции. Животные были разделены на 4 группы, в каждой по 30 крыс: 1 группа – интактные животные, которых содержали в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, где крысы подвергались тепловому воздействию по 45 минут ежедневно; 3 и 4 группы – подопытные, где животным перед тепловым воздействием (время экспозиции 45 минут) ежедневно внутривентриально вводили, соответственно, Ремаксол в дозе 50 мг/кг и Цитофлавин в дозе 50 мг/кг. Забой животных путем декапитации производили на 7, 14 и 21 сутки. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание в крови животных гидроперекисей липидов (ГП), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмина, витамина Е, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-ФДГ), каталазы по методикам, изложенным в ранее опубликованной нами работе [8]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено (табл. 1), что воздействие на крыс высоких температур сопровождается активацией процессов ПОЛ и накоплением продуктов перекисидации в крови контрольных животных: увеличением содержания ГП – на 36% (7 день), 32% (14 день) и 33% (21 день экспе-

римента) в сравнении с аналогичным показателем в группе интактных крыс; ДК – на 37% (7 день), 36% (14 день) и 38% (21 день эксперимента); МДА – на 51% (7 день), 59% (14 день) и 51% (21 день эксперимента), что согласуется с результатами исследований, опубликованных нами ранее [2, 6, 11]. В свою очередь, введение сукцинатсодержащих препаратов в условиях теплового воздействия сопровождалось достоверным снижением содержания продуктов радикального характера в сравнении с показателями в контрольной группе. На фоне применения Ремаксола концентрация ГП уменьшилась на 19% (7 день), 10% (14 день) и 17% (21 день эксперимента); ДК – на 20% (7 день), 17% (14 день) и 13% (21 день эксперимента); МДА – на 21% (7 день), 29% (14 день) и 32% (21 день эксперимента). На фоне введения Цитофлавина содержание ГП снизилось на 10% (7 день), 11% (14 день) и 15% (21 день эксперимента); ДК – на 15% (7 день), 23% (14 день) и 14% (21

день эксперимента); МДА – на 23% (7 день), 18% (14 день) и 17% (21 день эксперимента). Указанные изменения согласуются с результатами исследований, опубликованными нами ранее, которыми был показан стресс-протективный эффект сукцинатсодержащих препаратов Ремаксол и Цитофлавин в условиях холодной экспериментальной модели [5].

Активация процессов ПОЛ при тепловом воздействии на организм сопровождается напряжением и истощением АОС (табл. 2): содержание церулоплазмينا в крови контрольных крыс в сравнении с интактными животными снизилось на 29% (7 день), 33% (14 день) и 25% (21 день эксперимента); витамина Е – на 26% (7 день), 30% (14 день) и 29% (21 день эксперимента); Гл-6-ФДГ – на 19% (7 день), 20% (14 день), 16% (21 день эксперимента); каталазы – на 21% (7 день), 29% (14 день) и 25% (21 день эксперимента), что согласуется с проведенными нами ранее исследованиями [6].

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в крови экспериментальных животных (M±m)

Показатели, нмоль/мл	Сроки эксперимента	Интактные крысы	Воздействие теплом	Тепло и введение Ремаксола	Тепло и введение Цитофлавина
ГП	7 день	24,7±2,3	33,6±0,8*	29,8±0,6**	30,3±1,4
	14 день	25,6±2,8	33,8±0,9*	30,3±0,7**	30,1±1,4
	21 день	25,7±2,4	34,1±0,7*	28,3±1,3**	28,9±0,9**
ДК	7 день	33,5±3,3	46,0±2,3*	36,8±1,1**	38,9±1,7**
	14 день	34,8±2,9	47,5±2,0*	39,5±1,4**	36,4±2,1**
	21 день	32,7±3,1	45,2±2,6*	39,2±1,1	39,0±1,3
МДА	7 день	4,1±0,5	6,2±0,2*	4,9±0,2**	4,8±0,3**
	14 день	3,9±0,3	6,2±0,3*	4,4±0,3**	5,1±0,2**
	21 день	4,3±0,4	6,5±0,3*	4,4±0,3**	5,4±0,3**

Примечание: здесь и далее * – достоверность различия показателей по сравнению с группой интактных животных (p<0,05); ** – достоверность различия показателей по сравнению с группой животных, к которым применяли только воздействие теплом (p<0,05).

Таблица 2

Содержание компонентов АОС в крови экспериментальных животных (M±m)

Показатели	Сроки эксперимента	Интактные крысы	Воздействие теплом	Тепло и введение Ремаксола	Тепло и введение Цитофлавина
Церулоплазмин, мкг/мл	7 день	29,5±2,3	20,9±0,6*	22,7±0,7	23,4±0,6**
	14 день	29,0±1,6	19,4±0,5*	23,6±0,6**	23,9±0,7**
	21 день	26,6±1,6	19,9±0,7*	23,3±0,4**	23,5±0,8**
Витамин Е, мкг/мл	7 день	48,1±3,0	35,4±1,1*	40,4±1,1**	40,5±1,1**
	14 день	47,7±2,7	33,2±1,8*	39,6±0,8**	40,9±1,3**
	21 день	46,3±3,2	32,9±1,9*	41,4±1,1**	40,6±1,1**
Гл-6-ФДГ, мкмоль НАДФН л ⁻¹ с ⁻¹	7 день	7,0±0,2	5,7±0,2*	6,5±0,2	6,7±0,1**
	14 день	6,9±0,2	5,5±0,3*	7,0±0,3**	7,0±0,2**
	21 день	6,8±0,3	5,7±0,2*	6,2±0,2	6,6±0,2**
Каталаза, мкмоль Н ₂ О ₂ г ⁻¹ с ⁻¹	7 день	95,2±7,0	75,2±4,7*	98,4±2,8**	97,2±4,2**
	14 день	95,8±6,2	68,0±4,9*	93,4±2,4**	96,2±2,3**
	21 день	98,6±5,3	73,6±5,7*	92,0±2,5**	97,6±2,9**

Использование сукцинатсодержащих препаратов для коррекции теплового воздействия способствовало повышению активности АОС в крови подопытных животных: на фоне введения Ремаксоло содержание церулоплазмина выросло на 9% (7 день), 22% (14 день), 17% (21 день эксперимента) по сравнению с аналогичным показателем в группе контрольных крыс; на фоне введения Цитофлавина – на 12%, 23% и 18%, соответственно. Уровень витамина Е при использовании Ремаксоло в эксперименте достоверно увеличился на 14% (7 день), на 19% (14 день) и 26% (21 день); при использовании Цитофлавина – на 14–23% относительно контрольных животных. В свою очередь, исследование активности ферментов АОС в условиях коррекции введением препаратов, содержащих янтарную кислоту, позволило констатировать повышение активности Гл-6-ФДГ в среднем на 9–27%, каталазы – на 25–41%, причем ферментная активность на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов была выше к концу второй недели эксперимента, что согласуется с опубликованными ранее результатами исследований [4, 5].

В целом, результаты проведенных исследований подтверждают антиоксидантную активность препаратов Ремаксол и Цитофлавин, вводимых внутривентриально в дозе 50 мг/кг, при воздействии высоких температур, что связано, прежде всего, с наличием в составе препаратов янтарной кислоты. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии в условиях гипертермии. Активация сукцинатдегидрогеназного окисления, восстановление активности ключевого фермента дыхательной цепи – цитохромоксидазы позволяет обеспечить энергокоррекцию, активизировать защитные механизмы, повышающие резистентность к окислительному стрессу за счет активации собственных антиоксидантных систем. Кроме того, в состав Ремаксоло, помимо янтарной кислоты, входят метионин, никотинамид, рибоксин, а в состав Цитофлавина – рибофлавин, никотинамид, рибоксин, обеспечивающие комплексное решение проблемы мембранопротекции: механизм действия препаратов опосредуется биологическими эффектами его активных компонентов. Метионин в организме в виде S-аденозилметионина участвует, по крайней мере, в трёх типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфатировании и трансаминировании. Реакции трансметилирования служат важным этапом синтеза фосфолипидов, в первую очередь, фосфатидилхолина, обеспечивая восстановление структуры и свойств клеточных мембран [1]. При гипоксии, развивающейся вследствие длительной гипертермии, для восстановления дыхательной цепи митохондрий необходима активация никотинамидадениндинуклеотидзависимых ферментов. Введение никотинамида активирует зависимые ферменты клеток, в том числе антиоксидантные системы убихиноновых оксиредуктаз, защищающие мембраны клеток от разрушения радикальными частицами. Свойством усиления синтеза макроэргических молекул обладает активный компо-

нент Ремаксоло и Цитофлавина – рибоксин, антиоксидантное действие которого реализуется за счёт активации синтеза никотинамидадениндинуклеотида в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы, стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и никотинамидадениндинуклеотида, ингибирования фермента ксантиноксидазы и подавления радикальных процессов. Введение в состав Цитофлавина рибофлавина обеспечивает активацию сукцинатдегидрогеназы, участвующей в реакции превращения янтарной кислоты. Таким образом, активные компоненты Ремаксоло и Цитофлавина обладают взаимопотенцирующими эффектами, являются индукторами основных метаболических путей в клетках, активаторами энергообразующих процессов, способствующих утилизации свободного кислорода, что, в конечном итоге, способствует снижению интенсивности перекисных процессов.

Таким образом, впервые экспериментально доказана эффективность сукцинатсодержащих препаратов Ремаксол и Цитофлавин в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных тепловым воздействием, что позволяет рекомендовать данные лекарственные средства к применению для облегчения адаптации организма к влиянию высокотемпературного фактора.

Выводы

1. Воздействие высоких температур на организм способствует формированию окислительного стресса в условиях накопления продуктов радикального характера и снижения активности основных компонентов АОС в крови крыс.
2. Введение сукцинатсодержащих препаратов Ремаксоло и Цитофлавин в дозе 50 мг/кг лабораторным животным снижает интенсивность процессов ПОЛ, индуцированных тепловым воздействием, что подтверждается уменьшением содержания продуктов перекисной окисления на фоне достоверного увеличения активности основных компонентов АОС.
3. Исследование антиокислительной активности препаратов, содержащих янтарную кислоту, в динамике в течение 21 дня свидетельствовало о наиболее выраженном антиоксидантном эффекте Ремаксоло и Цитофлавина к концу второй недели опыта в условиях тепловой экспериментальной модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фосфолипиды как антиатеросклеротические лекарственные средства / В.А.Доровских [и др.] // Липопротеиды и атеросклероз: тезисы докладов симпозиума, посвященного 110-летию со дня рождения академика Н.Н.Аничкова. СПб., 1995. С.41–46.
2. Эмоксипин в клинике и эксперименте / В.А.Доровских [и др.]. Благовещенск: АГМА, 2005. 110 с.
3. Адаптогены растительного происхождения в профилактике заболеваний органов дыхания у детей ясельного возраста / В.А.Доровских [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2011. №1. С.41–44.

4. Коррекция холодового воздействия с помощью препарата, содержащего янтарную кислоту / В.А.Доровских [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.49. С.82–86.

5. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перекисидации в условиях холодового воздействия / В.А.Доровских [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.50. С.56–60.

6. Антиоксидантные свойства препаратов на основе янтарной кислоты при тепловом воздействии на организм / В.А.Доровских [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. 2014. №2. С.40–42.

7. Руководство для практических врачей по современным методам диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы (формулярная система) / Ю.С.Ландышев [и др.]. Благовещенск: АГМА, 2001. 89 с.

8. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Адаптогены в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных воздействием холода и ультрафиолетовых лучей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.40. С.66–70.

9. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние настоя на основе сбора из листьев крапивы, березы, подорожника на интенсивность процессов перекисидации в условиях ультрафиолетового облучения // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.90–94.

10. Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодового воздействия / Н.В.Симонова [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.48. С.76–80.

11. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние адаптогенов растительного происхождения на интенсивность процессов перекисного окисления липидов биомембран в условиях ультрафиолетового облучения // Дальневост. мед. журн. 2010. №2. С.112–115.

REFERENCES

1. Dorovskikh V.A., Borodin E.A., Shtarberg M.A., Shtarberg S.A., Egorov K.E. *Tezisy докладov simpoziuma «Lipoproteidy i ateroskleroz»* (Abstracts of the Symposium «Lipoproteins and atherosclerosis»). St. Petersburg; 1995:41–46.

2. Dorovskikh V.A., Tseluyko S.S., Kodintsev V.V., Sayapina I.Yu., Klimova N.V., Zrazhevskaya S.G., Zhukovets I.V. *Emoxipin v klinike i eksperimente* [Emoxipine in clinical and experimental]. Blagoveshchensk: AGMA; 2005.

3. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Simonova I.V., Shtarberg M.A. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; 1:41–44.

4. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Dorovskikh Yu.V., Li O.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 49:82–86.

5. Dorovskikh V.A., Li O.N., Simonova N.V., Dorovskikh V.Yu., Shtarberg M.A., Landyshev S. Yu., Mishuk V.P., Savinova T.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 50:56–60.

6. Dorovskikh V.A., Li O.N., Simonova N.V., Shtarberg M.A., Dorovskikh V.Yu. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 2:40–42.

7. Landyshev Yu.S., Dorovskikh V.A., Avdeeva N.V., Markina O.I. *Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey po sovremennym metodam diagnostiki, lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (formulyarnaya sistema)* [Guide for practitioners on modern methods of diagnosis, treatment and prevention of asthma (formulary system)]. Blagoveshchensk: AGMA; 2001.

8. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 40:66–70.

9. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 44:90–94.

10. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Li O.N., Shtarberg M.A., Simonova N.P. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 48:76–80.

11. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2010; 2:112–115.

Поступила 28.07.2014

Контактная информация

Владимир Анатольевич Доровских,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: agma@amur.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir A. Dorovskikh,
MD, PhD, Professor, Head of Department of Pharmacology,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: agma@amur.ru