

Горячева А.В.¹, Терехина О.Л.¹, Абрамочкин Д.В.², Буданова О.П.¹,
Белкина Л.М.¹, Смирин Б.В.¹, Дауни Г.Ф.⁴, Малышев И.Ю.^{1,3}, Манухина Е.Б.^{1,4}

Влияние адаптации к гипоксии на экспрессию изоформ NO-синтазы в миокарде

¹ — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² — ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, 119991, Ленинские горы, д. 1

³ — «Московский государственный медико-стоматологический университет», Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ — «Центр медицинских наук Университета Северного Техаса», г. Форт-Уэрт, 76107, США

Ранее мы показали, что адаптация к периодической нормобарической гипоксии (АГ) обладает кардио- и вазопротекторным эффектом и предупреждает сопутствующий нитрозативный стресс. Цель настоящей работы состояла в дальнейшем выяснении NO-зависимых механизмов АГ путем определения изоформы NO-синтазы (NOS), которая может играть главную роль в защитном эффекте АГ. АГ проводили путем вдыхания гипоксической газовой смеси (9,5–10% O₂) в течение 5–10 мин, и атмосферного воздуха в течение 4 мин (5–8 циклов в сут., 21 сут). Экспрессию белка NOS определяли в миокарде левого желудочка с помощью Вестерн-блот анализа с соответствующими антителами. АГ приводила к уменьшению экспрессии iNOS на 71% ($p < 0,05$), а eNOS на 41% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Содержание в миокарде nNOS после АГ не изменилось. Избирательное ингибирование iNOS воспроизводило вазопротекторный эффект адаптации. Полученные данные позволяют предположить, что АГ предупреждает повреждение миокарда и сосудов при ИР за счет ограничения экспрессии белка iNOS и, возможно, eNOS.

Ключевые слова: адаптация к гипоксии, NO-синтаза, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, коронарные сосуды, дисфункция эндотелия, вазопротекция.

Для цитирования: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 73-77

Goryacheva A.V.¹, Terekhina O.L.¹, Abramochkin D.V.², Budanova O.P.¹,
Belkina L.M.¹, Smirin B.V.¹, Downey H.F.⁴, Malyshev I.Yu.³, Manukhina E.B.^{1,4}

Effect of adaptation to hypoxia on expression of NO synthase isoforms in rat myocardium

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

² — M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

³ — Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

⁴ — University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA

Previously we have shown that adaptation to hypoxia (AH) is cardio- and vasoprotective in myocardial ischemic and reperfusion injury and this protection is associated with restriction of nitrosative stress. The present study was focused on further elucidation of NO-dependent mechanisms of AH by identifying specific NO synthases (NOS) that could play the major role in AH protection. AH was performed in a normobaric hypoxic chamber by breathing hypoxic gas mixture (9.5–10% O₂) for 5–10 min with intervening 4 min normoxia (5–8 cycles daily for 21 days). Expression of neuronal (nNOS), inducible (iNOS), and endothelial (eNOS) protein was measured in the left ventricular myocardium using Western blot analysis with respective antibodies. AH reduced iNOS protein expression by 71% ($p < 0,05$) whereas eNOS protein expression tended to be reduced by 41% compared to control ($p < 0,05$). nNOS protein expression remained unchanged after AH. Selective iNOS inhibition can mimic the AH-induced protection. Therefore protective effects of AH could be at least partially due to restriction of iNOS and, probably, eNOS expression.

Key words: adaptation to hypoxia, NO synthase, myocardial ischemic and reperfusion injury, coronary vessels, endothelial dysfunction, vasoprotection.

For citation: Patologicheskaya Fiziologiya I eksperimentalnaya terapiya. 2015; 59(4): 73-77

For correspondence: Manukhina E.B., e-mail: manukh@mail.ru

Для корреспонденции: Манухина Евгения Борисовна, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации, ФГБНУ НИИОПП, Москва и адъюнкт-профессор Отдела интегративной физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, Форт-Уэрт, США, e-mail: manukh@mail.ru

Известно, что адаптация к периодической гипоксии (АГ) обладает кардио- и вазопротекторным эффектом. Так, в многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что при ишемическом и реперфузионном (ИР) повреждении сердца АГ оказывает антиаритмическое действие, ограничивает размер инфаркта и предупреждает дисфункцию миокарда [1—3]. В клинических исследованиях АГ снижала частоту ишемических и неишемических аритмий и стенокардических приступов [4] и значительно увеличивала толерантность к физическим нагрузкам у кардиологических пациентов [6]. Вазопротекторный эффект АГ изучен меньше. Этот защитный эффект, который проявляется, в частности, в предупреждении дисфункции эндотелия, был продемонстрирован для аорты крыс со спонтанной гипертензией [7], сосудов мозга у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера [8], коронарных и некоронарных сосудов при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда [9].

В настоящее время NO-зависимые механизмы вазопротекторного эффекта АГ при ИР миокарда практически не изучены. В предыдущем исследовании [10] мы показали, что предупреждение ИР повреждений миокарда и дисфункции эндотелия коронарных сосудов с помощью АГ сопровождается ограничением гиперпродукции NO в миокарде и нитрозативного стресса. В указанной работе АГ уменьшала образование токсичного продукта NO пероксинитрита как в миокарде, так и в стенке сосудов. Однако вопрос о вкладе конкретных изоформ NO-синтазы в формирование АГ остается открытым.

В настоящей работе был использован режим АГ, который успешно применяется в кардиологической клинике [5, 6] и использовался в наших предыдущих экспериментах [1, 7, 9, 10]. Цели исследования состояли в 1) определении изоформы NOS, которая потенциально может быть вовлечена в защитные эффекты АГ, и 2) доказательстве участия этой изоформы в вазопротекторном эффекте АГ путем оценки возможности воспроизведения вазопротекторного эффекта АГ с помощью избирательного ингибирования этой изоформы.

Методика

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 250—280 г.

АГ создавали в гипоксической камере циклами. Каждый цикл состоял во вдыхании гипоксической газовой смеси (9,5—10% O₂) в течение 5—10 мин, чередующимся с дыханием атмосферным воздухом в течение 4 мин. Каждый сеанс АГ состоял из 5—8 циклов ежедневно. Полный курс АГ длился

21 сут. Контрольные животные находились в тех же условиях, при которых проводилась адаптация к гипоксии, в течение 21 сут., но вместо гипоксической газовой смеси крысы дышали атмосферным воздухом.

Оценка эндотелийзависимой функции коронарных сосудов проводилась на изолированном сердце, перфузируемом по Лангендорфу при постоянном давлении 100 мм рт. ст. и стимуляции с частотой 5 Гц (300 уд./мин.) при длительности импульса 2 мс и амплитуде импульса 5—7 В. Скорость коронарного протока оценивали путем непрерывной регистрации массы вытекающего из сердца перфузата. Полученные значения скорости протока выражали в мл/мин и нормировали на амплитуду волны давления по формуле $V = (v \times 100 \text{ мм рт. ст.})/\rho$, где v — ненормированная скорость протока, зарегистрированная в эксперименте, ρ — амплитуда волны давления в мм рт. ст. (средняя за мин), а 100 мм рт. ст. — постоянный уровень перфузионного давления.

Повреждение ИР создавали *in vitro* путем полного прекращения протока на 15 мин с последующей реперфузией в течение 10 мин. Величину эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов оценивали по увеличению скорости протока в ответ на введение ацетилхолина (АХ, 10⁻⁷ М) в течение 6 мин с помощью инфузора LSP04-1A (Longerpump, Китай). Этот метод был подробно описан ранее [9].

Экспрессию белка изоформ NOS — нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) — определяли в миокарде левого желудочка с помощью Вестерн-блот-анализа с использованием поликлональных антител к nNOS, iNOS и eNOS (Assay Designs, США), стандартов соответствующих изоформ NOS в качестве положительного контроля и вторых антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (Assay Designs, США). Количественную обработку полученных иммуноблотов проводили путем сканирования и анализа оптической плотности блотов с помощью компьютерной программы Photoshop. Результаты представляли в виде репрезентативных диаграмм, как отношение площади сигнала в пикселях к интенсивности сигнала.

Исходя из полученных результатов по экспрессии изоформ NOS, было изучено влияние селективного ингибитора iNOS аминуганидина (АМГ) на вызванную ИР дисфункцию эндотелия коронарных сосудов. АМГ вводили в дозе 50 мг/кг, в/б в течение 2 сут. до эксперимента.

Статистическая обработка проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. Данные усреднялись по группам и приводились как среднее ± SEM. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 показано, что АГ приводила к уменьшению экспрессии iNOS в миокарде левого желудочка на 71% ($p < 0,05$), а eNOS — на 41% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Содержание в миокарде pNOS после АГ не изменилось. Полученные данные позволяют предположить, что АГ предупреждает повреждение миокарда и сосудов при ИР за счет ограничения экспрессии белка iNOS и eNOS.

Как и в наших предыдущих исследованиях [9], ИР вызывала значительную дисфункцию эндотелия коронарных сосудов (рис. 2), которая проявлялась в уменьшении диалататорной реакции на АХ: в сердце неадаптированных крыс после ИР повреждения сохранялось лишь $12,3 \pm 1,8\%$ реакции на АХ по сравнению с ответом на АХ до ИР. Сама по себе АГ не вызывала достоверных изменений эндотелийзависимого расширения коронарных сосудов, но полностью предупреждала дисфункцию эндотелия при ИР миокарда. Введение АМГ достоверного влияния на функцию коронарного эндотелия не оказывало. При этом АМГ, как и АГ, предупреждал дисфункцию эндотелия коронарных сосудов, и угнетение эндотелийзависимого расширения коронарных артерий после введения АМГ, как и после АГ, было недостоверным. Полученный результат подтверждает предположение об участии iNOS в ИР повреждении, а также о том, что одним из вазопротекторных механизмов АГ является ограничение экспрессии iNOS при ИР. Однако следует отметить, что эндотелийзависимое расширение на фоне АМГ составило 50% от контроля ($p > 0,05$), тогда как АГ устранила дисфункцию эндотелия на 100%. По-видимому, вазопротекторный эффект АГ не сводится только к ограничению экспрессии iNOS. Можно предположить, что отмеченное нами ограничение экспрессии eNOS также вносит вклад в предупреждение дисфункции коронарного эндотелия.

Кардиопротекторные эффекты АГ хорошо известны, хотя их механизмы, в особенности, NO-зависимые, изучены недостаточно, а существующие данные противоречивы [4, 11]. NO может оказывать благоприятное действие при ИР повреждении, вызывая дилатацию коронарных сосудов, но в то же время, избыток NO, образующийся во время реперфузии, высокотоксичен [12]. Поэтому способность АГ одновременно стимулировать синтез NO в процессе чередования периодов гипоксии и нормоксии и предупреждать гиперпродукцию NO при ИР миокарда [11], очевидно, играет важную роль в ее защитных эффектах.

В настоящей работе мы показали, что вазопротекторный эффект АГ сопровождается ограничением экспрессии iNOS и eNOS при ИР миокарда. Вазопротекторное действие избирательного ингибитора iNOS

АМГ, аналогичное действию АГ, указывает на роль ограничения экспрессии iNOS, и, вероятно, eNOS, в вазопротекторном эффекте АГ. Ранее важную роль iNOS в ИР повреждении миокарда отмечали D. Wang и соавт. [13], которые наблюдали интенсивную экспрессию белка iNOS и mPDK после ишемии. Избирательное ингибирование iNOS уменьшало размер инфаркта, причем пропорционально степени ингибирования. Недавно было показано, что АМГ воспроизводит кардиопротекторное действие ишемического посткондиционирования [14].

В литературе имеются данные, которые кажутся противоречащими результатам нашего исследования. Например, в ряде работ периодическая гипоксия вызывала дисфункцию сосудистого эндотелия [15, 16]. H. Ding и соавт. [17] показали, что АГ не ограничивает, а, напротив, стимулирует экспрессию iNOS

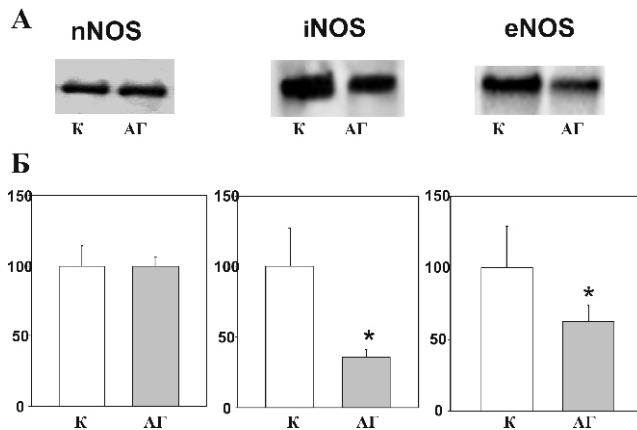


Рис. 1. Влияние АГ на экспрессию белка изоформ NO-синтазы в миокарде левого желудочка крысы. А — репрезентативные иммуноблоты NO-синтаз. Б — диаграммы, отражающие полуколичественный анализ иммуноблотов. К — контроль, АГ — адаптация к гипоксии. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

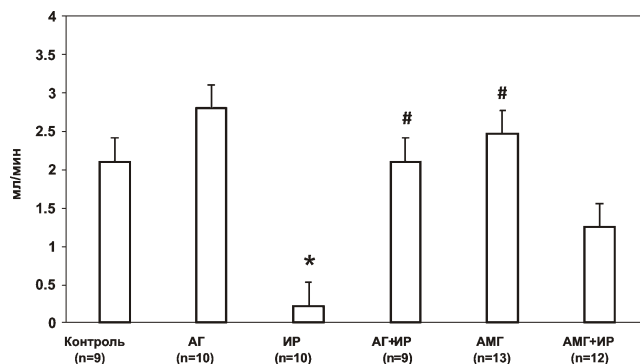


Рис. 2. Влияние АГ и АМГ на нарушение эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов при ИР миокарда. Диаграммы показывают величину прироста коронарного протока в ответ на ацетилхолин в мл/мин; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с ИР.

в миокарде и предположили, что iNOS вносит вклад в кардиопротекторное действие АГ. Согласно данным J. Baker и соавт. [18], АГ стимулирует экспрессию eNOS и не влияет на экспрессию iNOS. Предположение о кардиопротекторной роли гипоксического стимулирования экспрессии iNOS также было выдвинуто L. Xi и соавт. [19].

Одной из причин таких противоречий является то, что протоколы, используемые при изучении периодической гипоксии, значительно варьируют по длительности, частоте и интенсивности гипоксических воздействий. Важно отметить, что указанные выше работы были выполнены в условиях адаптации к гипобарической гипоксии при высоком разрежении воздуха, соответствующем высоте 5000 м над уровнем моря [17], адаптации к непрерывной, хронической гипоксии [18], при тяжелой периодической гипоксии (5% O₂), соответствующей гипоксии при апноэ сна [15, 16], или при гипоксическом прекондиционировании [19]. Между тем, именно режим гипоксического воздействия определяет, что будет ответной реакцией — повышение резистентности организма или развитие патологии [20], и при разных режимах воздействия гипоксия может оказывать прямо противоположное действие на многие регуляторные системы, включая синтез NO и экспрессию NOS [21, 22]. Поэтому целесообразно сопоставлять результаты, полученные с использованием аналогичных схем АГ.

Так, у собак, адаптированных к гипоксии в том же режиме, который использовался в нашем исследовании и применяется в клинике [5, 6], было показано, что АГ снижает суммарную активность NOS и одновременно ограничивает экспрессию eNOS в левом желудочке [23]. При этом кровоток в левой коронарной артерии в покое и степень реактивной гиперемии при реперфузии оставались без изменений после АГ. Следовательно, снижение продукции NO при реперфузии у адаптированных животных не связано с уменьшением напряжения сдвига, которое является ключевым стимулятором активности eNOS [24].

Можно предположить, что в ходе АГ периодическое чередование эпизодов гипоксии и нормоксии может вызывать образование NO в миокарде в умеренном, нетоксичном количестве [25]. Образовавшийся NO за счет механизма отрицательной обратной связи может подавлять экспрессию и активность NOS [26, 27], что обеспечивает защиту миокарда и коронарных сосудов от гиперпродукции NO во время реперфузии.

Патофизиологическая связь между дисфункцией эндотелия коронарных сосудов и ИР повреждением миокарда является двусторонней. С одной стороны, дисфункция эндотелия вносит значительный вклад в прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов. С другой стороны, эндотелий очень чувствителен

к ИР повреждению; 15—20-минутная ишемия уже вызывает повреждение эндотелиальных клеток, тогда как функция гладкомышечных клеток коронарных сосудов остается неизменной [28]. Такая уязвимость эндотелия в большой степени определяет степень поражения миокарда и, следовательно, величину инфаркта [29]. Поэтому защита эндотелия имеет большое значение для клиники. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о возможности использования для такой защиты, как нефармакологических методов, так и препаратов, воспроизводящих их вазопротекторное действие.

References

1. Belkina L.M., Smirnova E.A., Shimkovich M.V., Terekhina O.L., Goryacheva A.V., Chepurnova D.A. et al. Cardioprotective effect of adaptation to intermittent normobaric hypoxia in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012; 4: 44-8. (in Russian)
2. Sanchis-Gomar F., Vina J., Lippi G. Intermittent hypobaric hypoxia applicability in myocardial infarction prevention and recovery. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16(5): 1150-4.
3. Zong P., Setty S., Sun W., Martinez R., Tune J.D., Ehrenburg I.V. et al. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Exp. Biol. Med.* 2004; 229: 806-12.
4. Anderson J., Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: Do acute, intermittent and chronic exposures provide cardioprotection? *High Alt. Hyp. Med.* 2011; 12: 45-55.
5. Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2265-72.
6. Burtscher M., Pachinger O., Ehrenbourg I., Mitterbauer G., Faulhaber M., Puhlinger R., Tkatchouk E. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2004; 96: 247-54.
7. Manukhina E.B., Jasti D., Vanin A.F., Downey H.F. Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats. *Exp. Biol. Med.* 2011; 236: 867-73.
8. Mashina S.Yu., Aleksandrin V.V., Goryacheva A.V., Vlasova M.A., Vanin A.F., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Adaptation to hypoxia prevents disorders of cerebral circulation in neurodegenerative damage: Role of nitric oxide. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2006; 142 (8): 132-5. (in Russian)
9. Manukhina E.B., Terekhina O.L., Belkina L.M., Abramochkin D.V., Budanova O.P., Mashina S.Yu. et al. Vasoprotective effect of adaptation to hypoxia in ischemic and reperfusion heart injury. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2013; 4: 26-31. (in Russian)
10. Goryacheva A.V., Belkina L.M., Terekhina O.L., Downey H.F., Mallet R.T., Smirin B.V. et al. Role of prevention of nitric oxide overproduction in the cardioprotective effect of adaptation to intermittent hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012; 1: 23-8. (in Russian)
11. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 343-65.

12. Jones S.P., Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006; 40: 16-23.
13. Wang D., Yang X.P., Liu Y.H., Carretero O.A., LaPointe M.C. Reduction of myocardial infarct size by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 174-82.
14. Zaman J., Jeddi S., Daneshpour M.S., Zarkesh M., Daneshian Z., Ghasemi A. Ischemic postconditioning provides cardioprotective and antiapoptotic effects against ischemia-reperfusion injury through iNOS inhibition in hyperthyroid rats. *Gene.* 2015; Jun 6. pii: S0378-1119(15)00719-2. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.011. [Epub ahead of print]
15. Krause B.J., Del Rio R., Moya E.A., Marquez-Gutierrez M., Casanello P., Iturriaga R. Arginase-endothelial nitric oxide synthase imbalance contributes to endothelial dysfunction during chronic intermittent hypoxia. *J. Hypertens.* 2015; 33: 515-24.
16. Marcus N.J., Philippi N.R., Bird C.E., Li Y.L., Schultz H.D., Morgan B.J. Effect of AT1 receptor blockade on intermittent hypoxia-induced endothelial dysfunction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 183: 67-74.
17. Ding H.L., Zhu H.F., Dong J.W., Zhu W.Z., Yang W.W., Yang H.T., Zhou Z.N. Inducible nitric oxide synthase contributes to intermittent hypoxia against ischemia/reperfusion injury. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005; 26: 315-22.
18. Baker J.E., Holman P., Kalyanaraman B., Griffith O.W., Pritchard K.A. Jr. Adaptation to chronic hypoxia confers tolerance to subsequent myocardial ischemia by increased nitric oxide production. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 874: 236-53.
19. Xi L., Tekin D., Gursoy E., Salloum F., Levasseur J.E., Kukreja R.C. Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H5-H12.
20. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia — revisited — the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med. Rev.* 2015; 20: 27-45.
21. Fago A., Jensen F.B., Tota B., Feelisch M., Olson K.R., Helbo S. et al. Integrating nitric oxide, nitrite and hydrogen sulfide signaling in the physiological adaptations to hypoxia: A comparative approach. *Comp. Biochem. Physiol.* 2012; 162: 1-6.
22. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307: R1181-R1197.
23. Mallet R.T., Ryou M.-G., Manukhina E.B., Downey H.F. Beta-adrenergic signaling and ROS: Pivotal roles in intermittent, normobaric hypoxia-Induced cardioprotection. In: Xi L., Serebrovskaya T.V., eds. *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms To Clinical Applications*. Hauppauge, Nova Science Publishers, 2009; 189-212.
24. Ryou M.-G., Sun J., Oguayo K.N., Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Hypoxic conditioning suppresses nitric oxide production upon myocardial reperfusion. *Exp. Biol. Med.* 2008; 233: 766-74.
25. Umbrello M., Dyson A., Feelisch M., Singer M. The key role of nitric oxide in hypoxia: hypoxic vasodilation and energy supply-demand matching. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19: 1690-710.
26. Chang K., Lee S.J., Cheong I., Billiar T.R., Chung H.T., Han J.A. et al. Nitric oxide suppresses inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting post-translational modification of I-kappa-B. *Exp. Mol. Med.* 2004; 36: 311-24.
27. Kopicova J., Puzserova A., Bernatova I. Biochemical aspects of nitric oxide synthase feedback regulation by nitric oxide. *Interdiscip. Toxicol.* 2011; 4: 63-8.
28. Gori T., Di Stolfo G., Sicuro S. Nitroglycerin protects the endothelium from ischaemia and reperfusion: human mechanistic insight. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 145-50.
29. Jabs A., Fasola F., Muxel S., Munzel T., Gori T. Ischemic and non-ischemic preconditioning: Endothelium-focused translation into clinical practice. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2010; 45: 185-91.

Поступила 05.09.15

Сведения об авторах:

Горячева А.В. (Goryacheva A.V.), науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации, ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва

Терехина О.Л. (Terekhina O.L.), науч. сотр. лаб. биоэнергетики и проблем гипоксии, ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии

Абрамочкин Д.В. (Abramochkin D.V.), канд. биол. наук, мл. науч. сотр. каф. физиологии человека и животных, биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, д. 1, корп. 12

Буданова О.П. (Budanova O.P.), науч. сотр. лаб. стресса и адаптации, ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии

Белкина Л.М. (Belkina L.M.), доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. биоэнергетики и проблем гипоксии, ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии

Смирин Б.В. (Smirin B.V.), канд. биол. наук, с.н.с. лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации, ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии

Дауни Г.Ф. (Downey H.F.), регент-профессор Отдела интегративной физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, г.Форт-Уэрт, США

Малышев И.Ю. (Malyshev I.Yu.), доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии Московского государственного медико-стоматологического университета и зав. лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва