

К.П. Иванов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Критический обзор механизмов прекондиционирования

Адаптация мозга и миокарда к ишемии путем кратких выключений регионального кровообращения (прекондиционирования) — интересная и важная тема, которая в настоящее время активно обсуждается в научной литературе. Однако эта проблема очень сложна и содержит в себе много противоречий. В данной статье мы попытались проанализировать противоречия и установить причины этого феномена.

Ключевые слова: ишемия, адаптация к ишемии, коллатеральное кровообращение, апоптоз, некроз.

(Вестник РАМН. 2013; 4:58–62)

Введение

Гипоксические явления в мозге и в сердце разнообразно изучены. Однако в этой области постоянно возникают новые вопросы и проблемы. Одной из них является эффект предварительного кратковременного ишемизирования этих органов перед длительной ишемией, что благоприятно сказывается на течении последующей длительной ишемии. Происходит уменьшение объема некротизированной ткани в мозге и размера инфаркта в миокарде. Как считают Е.И. Гусев и В.И. Скворцова [1], ни одно фармакологическое или гормональное средство не дает столь выраженного эффекта. Именно поэтому такой способ защиты тканей от ишемии в экспериментальной физиологии получил почти ажиотажную известность. Он до сих пор подвергается многочисленным исследованиям. В настоящее время его принято называть preconditionированием.

Эффект preconditionирования имеет много подтверждений. Прочитываем несколько наиболее важных работ по этой теме. Для мозга она начала обсуждаться в конце прошлого века [2–4] и остается актуальной до настоящего времени [5–10]. Как было отмечено выше, эффект состоял в уменьшении очага инсульта после длительной ишемии мозга или размера инфаркта миокарда. В качестве контроля исследователи отбирали группу животных, у которых окклюзия крупного коронарного сосуда продолжалась 40 мин. К концу срока это приводило к деструкции сарколеммы кардиомиоцитов, набуханию митохондрий, снижению концентрации аденозинтрифосфатсинтазы (АТФ) в миоцитах до 10% нормы, а также к накоплению большого количе-

ства лактата и формированию очага некроза. Если же 10-минутная предварительная ишемия чередовалась с 20-минутной реперфузией, то после относительно длительной ишемии дегградации сарколеммы набухания митохондрий не происходило, уровень АТФ составлял 35% нормы, а содержание лактата снижалось. Уменьшался и очаг инфаркта в миокарде [11].

Таким образом, перевязка крупных артерий мозга или сердца через 30–40 мин вызывает дегградацию тканевых элементов. Если же предварительно были проведены кратковременные сеансы ишемии с реперфузией, то повреждение тканей в определенной степени уменьшалось, и животные, как правило, выживали.

Теории preconditionирования

Все эти факты не совсем обычны, поэтому и их объяснение также оказывается весьма оригинальным. Так, например, поначалу полагали, что кратковременная ишемизация мозга или сердца в течение 10–15 мин способна вызвать полную реконверсию энергообмена. Считалось возможным предположить, что ткани за этот короткий период приобретают способность поддерживать жизнь при минимальном количестве кислорода или совсем без него. Исходя из устойчивой веры в анабиоз, это объяснялось усилением гликолиза. Эта позиция до сих пор является довольно распространенной точкой зрения. Возникла даже такая теория, согласно которой способность существовать без кислорода объяснялась накоплением энергетического потенциала в тканях, задыхающихся от недостатка кислорода, с помощью усиленного синтеза

К.П. Ivanov

I.P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, St. Petersburg, Russian Federation

Critical review of preconditioning

Adaptation of the brain and myocardium to ischemia by short shutdowns of the regional circulation (preconditioning) is an interesting and important subject. Nowadays it is discussed with animation in the scientific literature. However this problem is very complicated and contains a lot of contradictions. We tried to examine these contradictions and to find the reasons for this phenomenon.

Key words: ischemia, adaptation to ischemia, collateral circulation, apoptosis, necrosis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013. 4: 58–62)

АТФ и поддержанием жизни в период прекондиционирования за счет запасенной энергии АТФ. Каким образом при недостатке энергии может усиленно синтезироваться АТФ, не обсуждалось. Активный характер приобрел поиск веществ, которые, возможно, способны поддерживать прекондиционирование. В соответствующие кандидаты попали δ -опиоидные рецепторы, G-белок, аденозин, брадикинин, эндотелиальные опиоидные пептиды, адреналин, норадреналин, ангиотензин, т.н. нерцепторные триггеры ишемического прекондиционирования, NO, фосфолипазы, протеинкиназы и др. Обзор механизмов действия этих веществ был проведен Л.Н. Масловым и соавт. [12]. В следующем обзоре эти и другие авторы решили, что в результате прекондиционирования в мозге и сердце происходит торможение окислительного фосфорилирования, а это в свою очередь, по всей вероятности, повышает устойчивость тканей к недостатку кислорода [13]. Физиологический механизм этого предполагаемого явления точно описан не был.

Появились сведения о более сложных механизмах поддержания жизнеспособности клеток при явлениях прекондиционирования. Например, о роли аденозин- A_2 -рецепторов, метаботропного рецептора глутамата, пуринергических рецепторов P2V2 и др., а также транскрипционных факторов, таких как α МФ-зависимый связывающий белок (CREB); специфический белок 1 (SPI); фактор, индуцируемый гипоксией (HIF); белок-активатор 1 (API); фактор 2, активирующий миоциты (VEF2), и др. Кроме того, в свете данной проблемы обсуждали ингибиторы апоптоза (BCL2, BCL-XL, BCL-W), ингибиторы высвобождения цитохрома C, митохондриальные ингибиторы каспаз SMAC/DIABLO и др. Также сюда были отнесены ингибиторы белков апоптоза (IAPs), ферменты репарации ДНК, факторы снижения активности каспаз, стабилизации эндоплазматического ретикула — кислород-регулируемый белок 150 (ORP150), фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), белки теплового шока. Сохранению жизнеспособности нейрона в условиях ишемии — реперфузии, как полагают, могут способствовать такие эндогенные белки, как, к примеру, связанный с эндоплазматическим ретикулом шаперон ORP150 (кислород-регулируемый белок 150) и др. Это далеко не полный список реагентов, способствующих, по предположениям, выживанию клеток при прекондиционировании [14].

Теории прекондиционирования и основной закон биоэнергетики

Согласно основному закону биоэнергетики, недостаток кислорода в организме высших животных и человека может быть компенсирован только за счет восполнения его дефицита. Эффективная адаптация к недостатку кислорода может быть достигнута лишь путем удовлетворительной доставки и нормального потребления кислорода организмом.

Вот почему первая теория прекондиционирования — сохранение жизни тканей при полном отсутствии в них кислорода благодаря гликолизу — не выдерживает критики. Несомненно, посредством гликолиза может быть синтезирована АТФ и получено определенное количество энергии. В организмах с очень низким обменом веществ — у низших позвоночных, у беспозвоночных животных (особенно у кишечных паразитов) — энергия гликолиза может полностью заменить аэробный обмен. Однако у высших позвоночных животных, птиц, млекопитаю-

щих и человека такая замена исключена, т.к. эти организмы имеют очень высокий обмен веществ и не могут перейти на гликолиз, поскольку последний дает в 16 раз меньше энергии, чем аэробноз. Поэтому, когда говорят, что организм человека при очень напряженной мышечной работе или при недостатке кислорода в воздухе перешел на гликолиз, то это означает не столько компенсацию недостатка энергии, сколько энергетическую катастрофу, поскольку гликолиз не может удовлетворить высокие потребности организма высших животных и человека в энергии. Переход тканей высших животных и человека на снабжение энергией с помощью гликолиза с полным отказом от потребления кислорода нереален. В пользу этого говорит теория и вся история изучения гипоксии.

Также нереально предположение о том, что ткани, которые испытывают недостаток кислорода, могут усиленно синтезировать АТФ для того, чтобы потом использовать ее для восстановления энергообмена, поскольку даже в нормальных условиях энергообмена отсутствуют сведения о том, что клетка может накапливать АТФ в достаточно больших количествах для дальнейшего ее использования при каких-либо патологических условиях.

Известно, что в мозге человека весом в среднем 1350 г количество АТФ невелико и обычно составляет не более 4 ммоль, и еще около 2 ммоль приходится на креатинфосфат [15]. Каждый ммоль АТФ или креатинфосфата дает 10 кал энергии. Следовательно, всего в мозге за счет АТФ и креатинфосфата содержится: $40+20=60$ кал. Потребление кислорода мозгом составляет 3,47 кал/с. Если разделить 60 кал на 3,47 кал/с, то получится 17 с. Следовательно, запаса энергии за счет макроэргов в мозге хватит, чтобы обеспечить всего 17–20 с нормальной работы мозга [16]. Конечно, в мозге еще присутствует глюкоза. Однако гликолиз при аноксии или жесткой гипоксии может поддерживать жизнеспособность мозга, но не нормальную его жизнедеятельность, поскольку энергетическая ценность гликолиза при аноксии или жесткой гипоксии уменьшается в 16 раз и, кроме того, энергообмен при гликолизе совершается медленнее, чем при аэробнозе.

Практически аналогичная ситуация характерна для сердца. Сердце человека весит 290 г. Запас АТФ для сердца составляет 1,45 ммоль [16], что дает 14,5 ккал, плюс 2,2 ммоль креатинфосфата, что обеспечивает еще примерно 20 кал. Итого 34,5 кал. Это весь запас энергии сердца в макроэргах. Сердце потребляет примерно 2,33 кал/с. Если разделить 34,5 кал на 2,33 кал/с, получается, что функция сердца за счет энергии макроэргов при аноксии может поддерживаться примерно в течение 15 с. В сердце относительно много глюкозы (примерно 7,25 ммоль). Однако при гипоксии или аноксии это дает очень мало дополнительной энергии. Таким образом, ни в мозге, ни в сердце сколько-нибудь больших энергетических ресурсов нет.

Пример с накоплением АТФ при прекондиционировании (от 10% нормы при ишемии до 35% нормы при прекондиционировании) с уменьшением содержания лактата, приведенный выше, является прямым доказательством того, что в момент прекондиционирования происходит улучшение кровоснабжения тканей. Ниже мы рассмотрим этот вопрос подробнее.

Далеко от реальности также предположение о том, что эффект прекондиционирования поддерживается путем замедления окислительного фосфорилирования. Окислительное фосфорилирование — главный источник энергии. Торможение его, по законам биоэнергетики, может только ухудшить снабжение тканей энергией.

Определенный интерес представляют поиски лекарственных средств, которые способствуют эффекту прекодиционирования. Возможно, что эффект их применения объясняется некоторым улучшением кровообращения в тканях. Если это жидкость, то в достаточно большом объеме она может в какой-то мере улучшать кровообращение. Если какие-то из этих препаратов могут снизить адгезию лейкоцитов в сосудах, которая возникает при ишемии (гипоксии), то они также будут улучшать кровообращение в венах и в мельчайших венах мозга и миокарда. Конечно, как бы мало не влияли эти вещества на кровообращение в тканях, какое-то минимальное участие в прекодиционировании принимать они могут. Однако ни одно из этих веществ не имеет энергетического значения, т.е. они не могут служить источником энергии и предупреждать апоптоз или некроз.

Считается, что более сложные и тонкие механизмы поддержания жизни тканей при прекодиционировании, часть из которых мы перечислили выше, чрезвычайно многочисленны и разнообразны, но и они не могут снабжать ткани энергией и противодействовать разрушению тканей, поэтому их вспомогательное влияние на поддержание жизнеспособности клеток при прекодиционировании невелико или вообще отсутствует.

60

Кровообращение как главный фактор поддержания жизнеспособности ишемизированных клеток

Нервная клетка не имеет запасов кислорода. Общий запас кислорода в мозге весом 1350 г составляет 1,5–2,0 мл. В то же время мозг потребляет 0,8–0,9 мл кислорода в 1 с. Такой вывод мы сделали, основываясь на результатах многолетних исследований энергетики мозга [16–20]. Практически аналогичные предположения высказал в большом монографическом обзоре об ишемической гибели нейронов мозга П. Липтон [21]. Очевидно, что нормальное снабжение нервной клетки кислородом и энергией зависит прежде всего от кровоснабжения. По нашим данным, каждая клетка получает кислород и энергию в единицу времени в количествах, точно соответствующих их потребностям. Любое отклонение в интенсивности кровоснабжения вызывает явления гипоксии. Снижение потребления кислорода мозгом на 15–20% уже инициирует расстройство функций мозга [22]. Омертвление тканей в виде некроза быстро развивается тогда, когда кровоснабжение клеток мозга падает до 10% нормы. В пенумбре кровообращение обычно сокращается до 30–40%. При этом не наблюдается немедленного некроза и разрушения живых структур. Нейроны при таком уменьшении интенсивности кровоснабжения сохраняют свою форму и жизнеспособность в течение некоторого времени (до нескольких суток). Однако их жизнедеятельность заторможена, и они практически не функционируют как нервные элементы. Впоследствии нейроны погибают, хотя некоторые из них сохраняют форму и функции в течение неопределенного времени [21]. Это примечательный факт, который демонстрирует, что даже неполное кровообращение (30–40% нормы) позволяет некоторым нервным клеткам выжить и даже сохранить свои функции. Следовательно, даже сравнительно небольшое улучшение кровообращения может существенно повысить жизнеспособность тканей и органов.

Необходимо отметить, что в мозге и сердце сравнительно плохо развито коллатеральное кровообращение, хотя именно эти органы нуждаются в большом количе-

стве крови, и нарушение кровообращения у человека наиболее часто встречается именно в них. Тем не менее, при напряженной мышечной деятельности не только у человека, но и у различных животных, может наступить определенная недостаточность кровообращения, которая будет способствовать развитию коллатерального тока крови. Для того, чтобы развилось коллатеральное кровообращение, необходим достаточный промежуток времени затрудненного кровотока. Процедура прекодиционирования может стать таким стимулом. Интересно, что в уже цитированной выше статье Е.В. Шляхто и соавт. [14] написано, что одна из наиболее логичных гипотез о прекодиционировании заключается в стимуляции коллатерального кровообращения. Специальный раздел этой статьи посвящен работам подобного направления. Все эти материалы позволяют предполагать, что интенсификация коллатерального кровотока является главной причиной эффекта прекодиционирования. Если это так, то различные вещества, перечисленные выше, которые, по предположениям, могут имитировать прекодиционирование, просто способны несколько усилить кровообращение в сердце или в мозге.

Ошибки в исследованиях по прекодиционированию

Для того, чтобы определить, имеется ли прилив крови в зоне последующей тестовой ишемии, необходимо измерить изменения напряжения кислорода (PO_2) в соответствующих тканях. Повышение PO_2 будет наиболее надежным показателем поступления дополнительных количеств крови и кислорода. Если же PO_2 останется на очень низком или нулевом уровне, то можно будет утверждать, что прилива крови не было. Поскольку большого числа исследований по прекодиционированию о таких измерениях не существует, можно сказать, что их отсутствие — это первая и самая существенная ошибка исследователей данной проблемы, хотя следует признать, что произвести такие измерения далеко не просто. В их выполнении присутствуют трудности, которые знакомы только физиологам-экспериментаторам. В миокарде и в коре головного мозга величина PO_2 не является стационарной. Поскольку скорость кровотока в каждом капилляре неодинаковая и постоянно меняется (от 0,2 до 1,6 мм/с), то и величина PO_2 колеблется в зависимости от скорости кровотока [16, 17]. Поэтому для определения изменений PO_2 требуется делать несколько близко расположенных друг к другу замеров, для чего необходим опыт и специальные приборы.

Вторая ошибка состоит в отсутствии наблюдений и измерений потоков крови в ходе прекодиционирования органов. Как бы ни был слаб коллатеральный кровоток, он существует, и это очень важный физиологический показатель. Однако прямое измерение скорости кровотока в капиллярах и других более крупных микрососудах — очень сложная процедура. К тому же, скорость кровотока непрерывно колеблется, в связи с чем требуется измерить среднюю скорость кровотока в нескольких сосудах и потом путем построения гистограмм определять общую скорость кровотока в данном участке ткани. В случае гипоксии мозга мы измеряли скорости кровотока примерно в 30–40 капиллярах при помощи т.н. контактного микроскопа [16–18]. Работа с этим прибором описана в наших статьях по изучению микроциркуляции в мозге, печени, мышцах и легких [23–25]. Отсутствие прямых количественных измерений или наблюдений за снабжением

прекондиционированных органов кровью — наиболее крупный недостаток во всей системе анализа механизмов preconditionирования. Имеющиеся данные о кровотоке при preconditionировании основаны на косвенных показателях [11] и потому не выдерживают критики. Для сердца и мозга необходимы прямые количественные показатели, только они помогут достаточно надежно определить, имеется ли дополнительный приток крови к органу, который подвергается preconditionированию.

Наши измерения скорости кровотока в участках мозга даже при достаточно жесткой гипоксии показали, что скорость кровотока в капиллярах и артериолах увеличилась в среднем всего на 50–65%, что сравнительно немного. Однако большего ускорения капиллярного кровотока в микрососудах ожидать нельзя, и поскольку в миокарде и мозге резервных капилляров нет [17], то лишь ускорение кровотока может усилить кровоснабжение.

Наконец, следует упомянуть еще один недостаток современных исследований. После проведения preconditionирования нужно знать, каково физиологическое состояние мозга или сердца. Для этого необходимо измерить уровень потребления кислорода мозгом или сердцем после тестовой ишемии. Это очень сложные опыты. В 1969–1979 гг. мы имитировали preconditionирование с помощью очень жесткой гипоксии (вдыхание газовой смеси с 6% содержанием кислорода). У крыс после кратковременной гипоксии такого рода благодаря сосудистым рефлексам кровообращение в мозге или не изменялось или слегка повышалось ($0,71 \pm 0,03$ мкл O_2 на 1 г/мин в норме и $0,90 \pm 0,09$ мкл на 1 г/мин при гипоксии). Потребление кислорода мозгом уменьшилось с 79 ± 4 в норме до 37 ± 4 мкл O_2 на 1 г/мин при гипоксии, т.е. более чем в 2 раза [26–28]. Это означает, что мозг в период preconditionирования находится в очень тяжелом состоянии. Очевидно, такое состояние сохраняется и во время тестовой ишемии. Следовательно, preconditionирование является тяжелой нагрузкой на организм. Чтобы определить, каково физиологическое состояние мозга или сердца после preconditionирования, необходимо провести аналогичные исследования. Конечно, определение потребления кислорода мозгом *in situ* — весьма сложная методическая задача. Она может быть выполнена только в лаборатории, специально подготовленной для таких исследований. Широкое применение этих методов в условиях клинических лабораторий вряд ли возможно. Существуют методики и для определения метаболизма в сердце. К сожалению, такие исследования при preconditionировании практически

никогда не делались, по крайней мере, достаточно широко (мы не могли их обнаружить в доступной литературе). Это приводит к потере очень важной информации о preconditionировании.

Клиническое применение кондиционирования

Эта проблема, как нам кажется, пока не имеет решения. Когда мы применяем preconditionирование к нормальным здоровым животным, мы надеемся, что их кровообращение имеет большие резервы и сможет усиливаться через некоторое время после ограничения или полного лишения мозга или сердца крови и кислорода. Однако совсем другая ситуация складывается, когда preconditionирование применяют к человеку, у которого уже существует сердечная недостаточность или нарушение мозгового кровообращения. Можно полагать, что у этих больных резервы кровообращения уже исчерпаны или близки к этому. Подвергать такого пациента даже кратковременной искусственно созданной ишемии рискованно: она может привести к дальнейшей декомпенсации кровообращения и к сердечно-сосудистой катастрофе.

Заключение

Ишемия — это прежде всего недостаток кислорода. В соответствии с законами биоэнергетики, физиологическая компенсация недостатка кислорода заключается только в восполнении этого дефицита. Безусловно, существует множество различных реакций, которые в какой-то мере благоприятствуют обратному развитию ишемии. Тем не менее, восстановление нормальной доставки кислорода является основополагающим механизмом борьбы с ишемией. Нельзя забывать о том, что ишемия — это энергетический голод. Ни один реагент, который образуется в тканях в результате ишемии, ни одна благоприятная реакция, которая сопровождает ишемию, не служат источником энергии. Это не означает, что не следует изучать сложную биохимию и биофизику недостатка кислорода. Все эти исследования рано или поздно находят свое место в понимании патогенеза ишемии. Однако основная и практически единственная причина нарушения функций мозга или сердца от ишемии — недостаток кислорода, восполнение которого — главный способ эффективного и постоянного восстановления функций ишемизированных тканей.

REFERENCES

- Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia] Moscow: Meditsina. 2001. 400 p.
- Glassier S.S., O'Rourke D., Graham D.I. Induction of ischemic tolerance in rat brain. *J. Cereb. Blood Flow & Metabol.* 1994; 60: 545–553.
- Kirino T., Tsuta Y., Namura A. Induced tolerance to ischemia. *J. Cereb. Blood Flow & Metabol.* 1991; 11: 299–307.
- Kitagava K., Maxsumoto M., Tagava V. Ischemic tolerance phenomenon. *Brain Res.* 1990; 528: 21–23.
- Zakhurova M.A., Starkov A.V., Starovoit A.V., Vlasov E.D. *Regionaln. krovoobr. i mikrotsirkulyats. — Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2010; 9: 84–89.
- Aga J., Fekets S., Frank M. Hypoxic preconditioning induces neuroprotection against hypoxia — ischemia in newborn piglet brain. *Neurobiol. Dis.* 2011; 43: 473–485.
- Drinagl U. Endogenous neuroprotection: mitochondria as gateways to cerebral preconditioning. *Neuropharmacology.* 2008; 55: 334–344.
- Obrenovitch T.R. Molecular physiology of preconditioning — induced brain tolerance to ischemia. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 211–247.
- Blokhin I.O., Galagudza M.M., Vlasov T.D. Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. — I.M. Sechenov Russian Physiological Journal. 2008; 94: 785–789.
- Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.L. Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischemia. *J. Physiology.* 2011; (in press).
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia. *Circulation.* 1986; 74: 1124–1136.
- Maslov L.N., Lishmanova Yu.B., Solenkova V.N. *Uspekhi fiziol. nauk — Successes of Physiological Sciences.* 2006; 37 (3): 25–41.

13. Maslov L.P., Lishmanov Yu.B., Khaliulin I.G. i dr. *Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. — I.M. Sechenov Russian Physiological Journal.* 2011; 97: 761–775.
14. Shlyakhto E.V., Barantsevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik RAMN. — Bulletin of RAMS.* 2012; 7: 20–29.
15. Braun F.B. *Biokhimiya [Biochemistry]. Akademii nauk Vengrii Publ., 1965.* 750 p.
16. Ivanov K.P. *Osnovy energetiki organizma. T. 4. Energoresursy organizma [Fundamentals of the body's energy. Volume 4. Energy resources of the body].* St. Petersburg: Nauka. 2004. 260 p.
17. Ivanov K.P. *Osnovy energetiki organizma. T. 2. Biologicheskoe okislenie i ego obespechenie kislorodom [Fundamentals of the body's energy. Volume 2. Biological oxidation and oxygen supply].* St. Petersburg: Nauka. 1993. 270 p.
18. Ivanov K.P. *Osnovy energetiki organizma. T. 3. Zagadki regulyatsii energeticheskogo balansa [Fundamentals of the body's energy. Volume 3. Mysteries of the energy balance regulation].* St. Petersburg: Nauka. 2001. 280 p.
19. Ivanov K.P. *Osnovy energetiki organizma. T. 5. Energetika zhivogo mira [Fundamentals of the body's energy. Volume 5. Energetics of the living world].* St. Petersburg: Nauka. 2007–2008. 255 p.
20. Ivanov K.P. *Uspekhi fiziol. nauk — Successes of Physiological Sciences.* 2012; 43: 105–121
21. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* 1999; 79: 1431–1568.
22. McIlwain H. *Biochemistry and the central nervous system. London: J & A. Churchill, LTD.* 1959. 410 p.
23. Ivanov K.P., Kalinina M.K., Levkovich Yu.I. Blood flow velocity in capillaries of brain and muscles. *Microvasc. Res.* 1981; 22: 143–155.
24. Ivanov K.P., Kalinina M.K., Levkovich Yu.I. Microcirculation velocity changes under hypoxia in brain, muscles, liver. *Microvasc. Res.* 1985; 30: 10–18.
25. Ivanov K.P., Mel'nikova N.N. *Byull. eksp. biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012; 154: 161–164.
26. Kalinina M.K., Alyukhin Yu.S. *Fiziol. zhurn. SSSR. - Physiological Journal of the USSR.* 1969; 35: 21481–21486.
27. Ivanov K.P. *Bioenergetika i temperaturnyi gomeostazis [Bioenergetics and temperature homeostasis]* Leningrad: Nauka. 1972. 175 p.
28. Ivanov K.P., Kislyakov Yu.Ya. *Energeticheskie potrebnosti golovnoy mozga [Energy needs of the brain].* Leningrad: Nauka. 1979. 215 p.

FOR CORRESPONDENCE

Ivanov Kirill Pavlovich, PhD, Professor, Head of the Laboratory Bioenergetics and Thermoregulation, Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russian Federation.

Address: 199034, St. Petersburg, Makarova naberezhnaya, 6; **tel.:** (812) 293-76-80; **e-mail:** kpivanov@nc2490.spb.edu