DOI: https://doi.org/10.17816/phbn677816 EDN: ZIYXCX

Поиск новых путей для фармакологического прекондиционирования к острой гипоксии

О.А. Мосин[1], А.Э. Беленький[2], Д.В. Степанов[1], А.В. Евсеев[1]

[1] Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия;
[2] Медико-санитарная часть «Брянский Арсенал», Брянск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Прогипоксическое действие нередко демонстрируют металлосодержащие вещества — соли переходных металлов различной степени сложности. Данный эффект может быть использован для прекондиционирования к острой экзогенной гипоксии.

Цель — оценить возможность применения некоторых металлокомплексных соединений в качестве агентов фармакологического прекондиционирования к острой экзогенной гипоксии в эксперименте.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 140 мышах-самцах линии CBF1 массой 20–25 г. Моделирование острой экзогенной гипоксии осуществляли 2 способами — путем помещения животных в замкнутое пространство (острая гипоксия с гиперкапнией) и путем имитации подъема на высоту (острая гипобарическая гипоксия). Толерантность мышей к острой гипоксии с гиперкапнией оценивали по показателю «продолжительность жизни», а к острой гипобарической гипоксии — по показателю «резервное время». Предварительно на протяжении 7 сут осуществляли ежедневное разовое внутрибрюшинное введение металлокомплексных веществ πQ1983, πQ2116 и πQ2721 в дозах 10, 25 и 40 мг/кг, ранее зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств. На 8-е сутки в 10:00 мышей помещали в условия острой экзогенной гипоксии в соответствии с моделью для оценки результата прекондиционирования. Влияние веществ на процессы теплообразования изучали путем измерения ректальной температуры.

Результаты. В условиях острой гипоксии с гиперкапнией из 3 изученных веществ прекондиционирующий эффект продемонстрировало лишь вещество πQ2721. После 7-суточного его введения в дозах 25 и 40 мг/кг зафиксирован прирост продолжительности жизни животных на 56,5 и 82,6% соответственно. На модели острой гипобарической гипоксии положительное влияние на толерантность мышей к острой гипоксии продемонстрировали все вещества.

Заключение. Во всех 3 комплексных соединениях металлов: πQ1983, πQ2116, πQ2721, — изученных на 2 моделях острой экзогенной гипоксии в опытах на мышах, выявлен прекондиционирующий эффект, который наиболее отчетливо проявляет себя в условиях ОГ + Гб. В отличие от веществ πQ1983 и πQ2116, вещество πQ2721 на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии обеспечивает отчетливое дозозависимое прекондиционирующее действие, в значительной степени повышая толерантность животных к дефициту кислорода. Прекондиционирующий эффект металлокомплексных соединений наиболее эффективно осуществляется при развитии сопутствующей гипотермии, что может быть использовано в качестве индикатора в целенаправленном поиске новых агентов для фармакологического прекондиционирования.

Ключевые слова: острая экзогенная гипоксия; фармакологическое прекондиционирование; комплексные соединения металлов; мыши.

Как цитировать
Мосин О.А., Беленький А.Э., Степанов Д.В., Евсеев А.В. Поиск новых путей для фармакологического прекондиционирования к острой гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 71–80. DOI: 10.17816/phbn677816 EDN: ZIYXCX

Рукопись получена: 28.03.2025 **Рукопись одобрена:** 24.06.2025 **Опубликована:** 04.07.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn677816 EDN: ZIYXCX

Exploring Novel Pharmacological Approaches to Acute Hypoxic Preconditioning

Oleg A. Mosin[1], Albert E. Belenky[2], Dmitry V. Stepanov[1], Andrey V. Evseev[1]

[1] Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;
[2] Medical and sanitary unit "Bryansk Arsenal", Bryansk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Metal compounds, particularly transition metal salt with various structural complexities, often demonstrate the pro-hypoxic effect. This effect can be used for acute exogenous hypoxic preconditioning.

AIM: The work aimed to assess the potential of specific metal complexes as pharmacological agents for acute exogenous hypoxic preconditioning in an experimental setting.

MATERIALS AND METHODS: The experiments were conducted on 140 male CBF1 mice weighing 20–25 g. Acute exogenous hypoxia was simulated using two methods: by placing animals in an enclosed space to induce acute hypoxia and hypercapnia, and by simulating the high-altitude environment to induce acute hypobaric hypoxia. The mice's tolerance to hypoxia and hypercapnia was evaluated by measuring life expectancy, whereas spare time was used to assess the tolerance to hypobaric hypoxia. The metal complexes πQ1983, πQ2116, and πQ2721—which have been shown to have antihypoxic effects—were administered to mice daily by single intraperitoneal injection at 10, 25, and 40 mg/kg for 7 days prior to the experiments. At 10:00 a.m. on day 8, the animals were exposed to modelled acute exogenous hypoxia to assess the preconditioning effect. The effect of the compounds on thermogenic processes was evaluated by measuring rectal temperature.

RESULTS: Of the 3 compounds examined, only πQ2721 showed the preconditioning effect in the acute hypoxia and hypercapnia model. After 7 days of administration at 25 and 40 mg/kg, animal life expectancy increased by 56.5 % and 82.6 %, respectively. Each compound demonstrated a beneficial effect on the mice's tolerance to acute hypoxia in the acute hypobaric hypoxia model.

CONCLUSION: In two models of acute, exogenous hypoxia, all three metal complexes—πQ1983, πQ2116, and πQ2721—that were investigated in mouse experiments showed the preconditioning effect, which was most significant in acute hypobaric hypoxia conditions. In contrast to πQ1983 and πQ2116, πQ2721 exhibited the significant dose-dependent preconditioning effect in models of acute hypoxia and hypercapnia and acute hypobaric hypoxia that considerably enhances the animal tolerance to oxygen deficiency. The preconditioning effect of metal complexes is most effectively achieved in conjunction with the induction of hypothermia, which can serve as a valuable marker in the targeted search for novel pharmacological agents for preconditioning.

Keywords: acute exogenous hypoxia; pharmacological preconditioning; metal complexes; mice.

To cite this article
Mosin OA, Belenky AE, Stepanov DV, Evseev AV. Exploring Novel Pharmacological Approaches to Acute Hypoxic Preconditioning. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):71–80. DOI: 10.17816/phbn677816 EDN: ZIYXCX

Received: 28.03.2025 **Accepted:** 24.06.2025 **Published:** 04.07.2025

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Прекондиционирование к острой гипоксии представляет собой метод периодического воздействия на организм, ткань или орган факторами, вызывающими гипоксию или ишемию, с последующим восстановлением кровообращения и оксигенации для формирования толерантности к условиям тяжелой продолжительной гипоксии (ишемии).

Термины «прекондиционирование» и «толерантность» впервые предложил A. Janoff в 1964 г. [1]. В конце XX в. C.E. Marry и соавт. [2] на примере миокарда продемонстрировали, что многократные кратковременные эпизоды ишемии могут защищать живые ткани от последующего длительного ишемического повреждения. Это явление назвали ишемическим прекондиционированием. Чуть позже появились сведения о гипоксической/ишемической толерантности головного мозга [1, 2]. В настоящее время механизмы ишемического прекондиционирования мозга изучены на моделях *in vivo* и *in vitro* [3, 5–8].

Поскольку некоторые фармакологические средства вызывают подобное гипоксии действие в ходе реализации основного эффекта или побочного, по сути выступая в роли миметиков гипоксии, предпринимались попытки осуществления прекондиционирования путем введения в организм различных химических агентов. Как было установлено, так называемое «прогипоксическое» действие нередко демонстрируют металлосодержащие вещества — соли переходных металлов различной степени сложности (цинк, никель, кобальт, железо, хром и др.) [9, 10].

В связи с вышеизложенным возникла идея применить в качестве средств фармакологического прекондиционирования комплексные соединения металлов, содержащие цинк и никель.

Цель исследования — оценка возможности применения некоторых металлокомплексных соединений в качестве агентов фармакологического прекондиционирования к острой экзогенной гипоксии в эксперименте.

МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 140 мышах-самцах линии CBF1 массой 20–25 г. Моделирование острой экзогенной гипоксии осуществляли 2 способами: путем помещения животных в замкнутое пространство (острая гипоксия с гиперкапнией — ОГ+Гк) и путем имитации подъема на высоту (острая гипобарическая гипоксия — ОГ+Гб). И в том, и в другом случае животных помещали в стеклянные емкости — аптечные штанглазы объемом 0,25 л. При моделировании состояния ОГ+Гк после герметизации емкостей толерантность мышей к гипоксии оценивали по показателю «продолжительность жизни» [11]. Моделирование состояния ОГ+Гб осуществляли по собственному методу [12], суть которого сводилась к созданию в емкости разряженной атмосферы под контролем датчика давления, плавно «поднимая» таким образом животного на высоту 10 000 м («смертельная площадка») со скоростью 50 м/с. Толерантность мышей к ОГ+Гб оценивали по показателю «резервное время» — продолжительности жизни на «смертельной площадке». Гибель животных в обеих моделях констатировали в момент возникновения второго агонального вздоха.

Задолго до помещения мышей в условия острой экзогенной гипоксии на протяжении 7 сут осуществляли ежедневное разовое внутрибрюшинное введение металлокомплексных веществ πQ1983, πQ2116 и πQ2721, ранее зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств [13, 14], механизм действия которых предположительно связан с угнетением энергетического метаболизма, что косвенно подтверждено их способностью вызывать значительный гипотермический эффект в течение 20–30 мин после введения (табл. 1).

В соответствии с выбором моделей острой экзогенной гипоксии, изученными веществами, а также дозировками этих веществ, животных делили на 20 групп по 7 особей. Таким образом, для каждого способа моделирования гипоксии формировали по 1-й контрольной (КГ) и по 9 опытных (ОГ) групп.

Мышам ОГ вещества вводили внутрибрюшинно в 10:00 ежесуточно в дозах 10, 25 и 40 мг/кг, предварительно растворив в физиологическом растворе натрия хлорида в объеме 0,3 мл. Животным КГ выполняли ложные инъекции 0,9%-ного раствора NaCl (физиологического раствора) в том же объеме и по той же схеме. На 8-е сутки в 10:00 мышей помещали в условия острой экзогенной гипоксии в соответствии с моделью для установления результата прекондиционирования.

Влияние металлокомплексных соединений на процессы теплообразования у мышей изучали путем измерения

Таблица 1. Общая характеристика изученных металлокомплексных соединений
Table 1. General characteristics of the investigated metal complexes

Шифр	Металл	Лиганд L^1	Лиганд L^2	Основание
πQ1983	Zn(II)	3-Гидрокси-2-этил-5-метилпиридин	Нет	Дибензилдиселенид
πQ2116	Ni(II)	4-Гидрокси-кумарин	Нет	Вода
πQ2721	Zn(II)	Диселенодипропионовая кислота	Уксусная кислота	Нет

ректальной температуры. Замеры в течение суток производили дважды — непосредственно перед введением веществ (первичный замер) и спустя 60 мин после инъекции (вторичный замер), для чего использовали электрический термометр TM-902C (S-Line, Китай).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью методов вариационной статистики [15] с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2024 и Statistica 10. Количественную оценку типичности признака определяли по медиане. Оценку вариации проводили по нижнему и верхнему квартилям, а также по межквартильному интервалу. В связи с тем, что исследование включало выборки с малым объемом, выполнить проверку на нормальность не представлялось возможным. Различия между величинами сравнения считали достоверными при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как было установлено, в КГ колебания ректальной температуры до и после ложных инъекций были статистически неразличимы, в то время как в ОГ после каждого введения металлокомплексных веществ ректальная температура у животных в различной степени снижалась, особенно при использовании доз 25 и 40 мг/кг, но, как правило, восстанавливалась на следующие сутки (рис. 1 и 2).

Анализ температурных кривых на протяжении 8 сут показал, что гипотермический эффект цинксодержащего вещества πQ1983 мало зависел от дозы введения и к концу периода наблюдения существенно снижался, что, сопоставив с данными 1–4-х сут по результатам первичных замеров, можно охарактеризовать как привыкание организма к данному металлокомплексу (см. рис. 1). В ходе вторичных замеров максимальное снижение ректальной температуры на фоне действия вещества πQ1983 отмечали после его введения в дозах 10 мг/кг (6-е сутки) и 25 мг/кг (4-е сутки) с 37 до 34,8°C, т. е. на ~2,2°C.

Эффект привыкания к агенту прекондиционирования также наблюдали после применения веществ πQ2116 и πQ2721 в дозах 10 мг/кг (см. рис. 2). В этих опытах максимальный гипотермический эффект составил всего 1,6°C (p >0,05) для вещества πQ2116 и 2,1°C (p <0,05) — для вещества πQ2721, что было сравнимо с результатом, полученным после введения вещества πQ1983 в той же дозе. Однако в дозах 25 и 40 мг/кг эти 2 металлокомплекса вызывали значительную гипотермию. Так, в дозе 25 мг/кг вещество πQ2116 максимально снижало ректальную температуру мышей с 36,8 до 34,3°C (6-е сутки), а в дозе 40 мг/кг — с 37,0 до 30,7°C (4-е сутки), т. е. на 6,6°C (p <0,001). При этом, исходя из линии тренда первичных замеров, к веществу πQ2721, вводимому в дозе 40 мг/кг, привыкания не происходило, что можно рассматривать как положительный аргумент в плане возможности формирования у мышей прекондиционной толерантности к острой гипоксии.

Как видно из таблицы 2, на 7-е сутки наблюдения гипотермический эффект первичного замера был наиболее выражен после введения цинксодержащего вещества πQ2721 в дозе 40 мг/кг и составил –3,7°C (p <0,005), что повысило его перспективы в ряду прочих соединений, позволив предположить у этого металлокомплекса способность оказывать прекондиционирующее действие к острой гипоксии. Следует отметить, что даже в дозе 25 мг/кг данное вещество демонстрировало статистически достоверное снижение ректальной температуры на 1,5°C (p <0,05).

В соответствии с полученными сведениям, представлялось логичным сделать еще одно предположение, а именно о наличии эффекта прекондиционирования у никельсодержащего вещества πQ2116, которое на 7-е сутки эксперимента в дозе 25 мг/кг снижало ректальную температуру мышей на 2,5°C (p <0,05). Однако в максимальной из взятых для изучения доз (40 мг/кг) данное металлокомплексное соединение не обеспечило статистически значимого изменения ректальной температуры.

На втором этапе исследования изучали толерантность мышей к острой экзогенной гипоксии после 7-суточного фармакологического прекондиционирования (рис. 3, 4).

Как видно из рис. 3, в условиях ОГ+Гк из 3 веществ статистически достоверный прекондиционирующий эффект был выявлен лишь у соединения πQ2721 (исключая дозу 10 мг/кг). После 7-суточного его введения в дозах 25 и 40 мг/кг был зафиксирован прирост продолжительности жизни животных на 56,5 и 82,6% соответственно (p <0,005).

Влияние металлокомплексных соединений πQ1983, πQ2116 и πQ2721 на толерантность мышей к острой гипобарической гипоксии (ОГ+Гб) отражено на рисунке 4. Можно заключить, что все вещества статистически значимо продлевали резервное время для животных «на высоте» 10 000 м. Причем даже в дозах 10 мг/кг их защитный эффект превышал показатели КГ в 2 раза и более. Наиболее существенные изменения были получены в ходе применения вещества πQ2721, которое в дозах 25 и 40 мг/кг повышало толерантность мышей к острой ОГ+Гб в 3,5 и 4,6 раза соответственно (p <0,001), а в дозе 10 мг/кг — в 2,4 раза.

Вещество πQ2116 в этих опытах оказалось на втором месте по уровню антигипоксической активности. Но, к сожалению, в отличие от вещества πQ2721, металлокомплексные соединения πQ2116 и πQ1983 свое защитное действие обеспечили без дозозависимого эффекта, что вряд ли можно отнести к положительным свойствам.

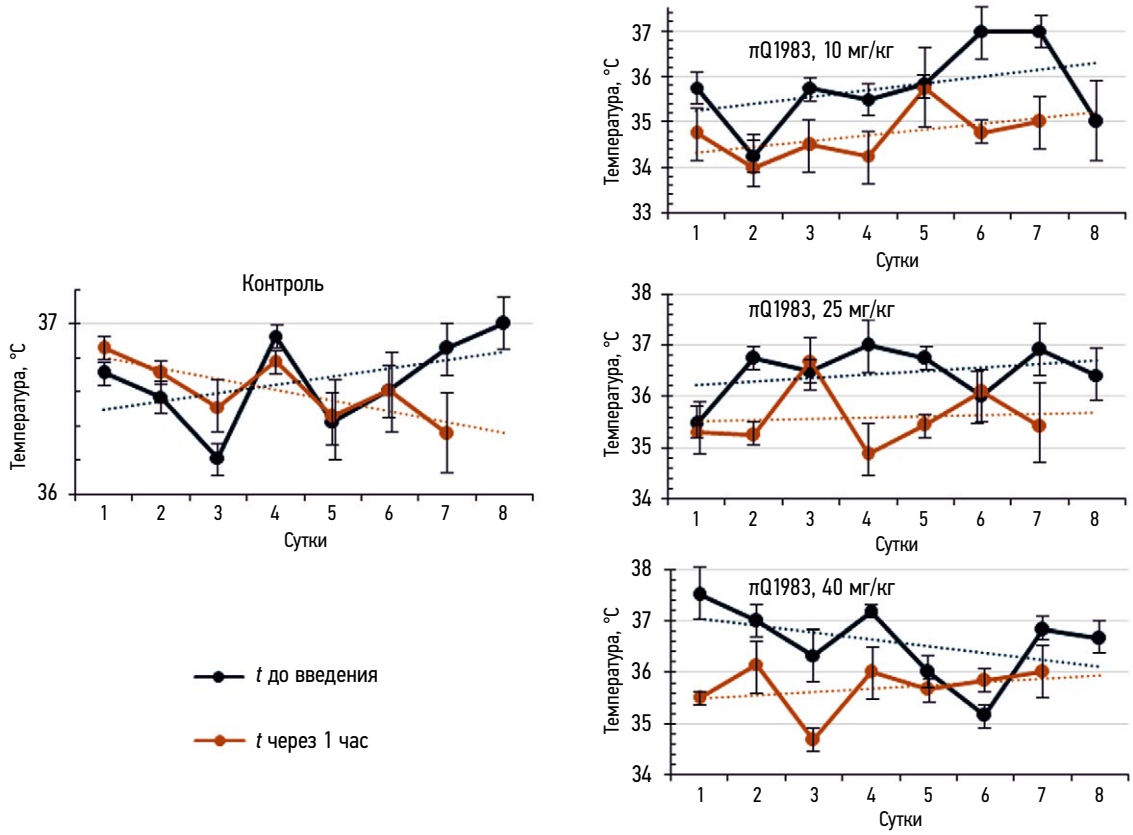

Рис. 1. Динамика изменений ректальной температуры у мышей в объединенных контрольных группах (*n*=14) и в процессе прекондиционирования веществом πQ1983.

Fig. 1. Rectal temperature patterns in combined control groups (*n*=14) and during preconditioning with πQ1983.

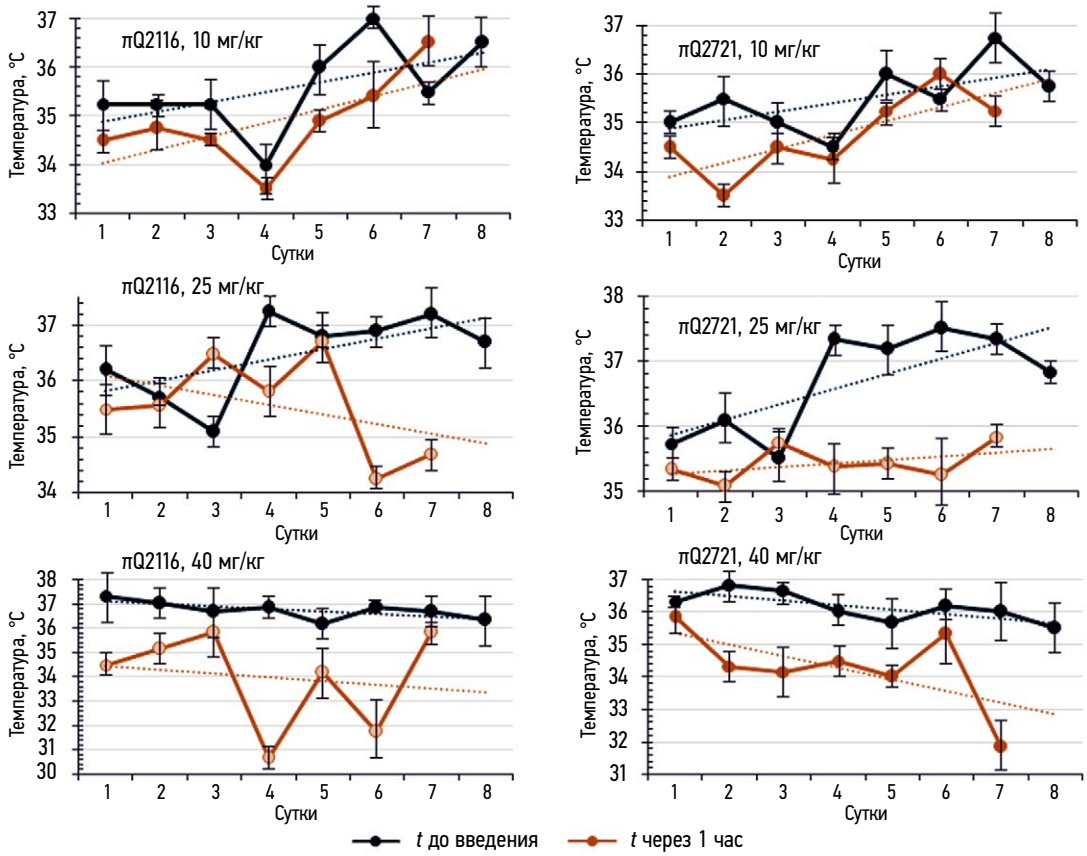

Рис. 2. Динамика изменений ректальной температуры у мышей в процессе прекондиционирования веществами πQ2116 и πQ2721.

Fig. 2. Rectal temperature patterns during preconditioning with πQ2116 and πQ2721.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn677816

Таблица 2. Изменение ректальной температуры у мышей на 7-е и 8-е сутки после прекондиционирования металлокомплексными соединениями

Table 2. Rectal temperature variations in mice on days 7 and 8 after preconditioning with metal complexes

Шифр соединения	Доза, мг/кг	Температура на 7-е сутки, первый замер, °C	Температура на 7-е сутки, второй замер, °C	Температура на 8-е сутки, °C
Контрольная группа (*n*=14)	–	36,86 (36,83; 37,83)	36,36 (36,5; 37,5)	37,0 (36,0; 37,5)
πQ1983	10 (*n*=14)	37,0 (36,5; 37,0)	35,0 (34,5; 35,5)	36,5 (36,0; 36,75)
	25 (*n*=14)	36,92 (36,5; 38,0)	35,42 (34,0; 36,5)	36,42 (35,5; 37,5)
	40 (*n*=14)	36,83 (36,5; 37,0)	36,0 (35,5; 36,5)	36,67 (36,5; 37,5)
πQ2116	10 (*n*=14)	35,5 (35,0; 36,0)	36,5 (36,0; 37,0)	36,5 (36,25; 37,25)
	25 (*n*=14)	37,2 (34,0; 35,0)	34,7 (34,03; 36,92)	36,7 (35,5; 38,0)
	40 (*n*=14)	36,67 (36,0; 37,0)	35,83 (35,0; 36,5)	36,33 (35,5; 38,0)
πQ2721	10 (*n*=14)	36,75 (36,5; 37,0)	35,25 (35,0; 35,5)	35,75 (35,5; 36,0)
	25 (*n*=14)	37,33 (36,0; 38,0)	35,83 (35,0; 37,0)	36,83 (35,0; 38,0)
	40 (*n*=14)	36,0 (35,5; 36,5)	31,83 (26,5; 35,0)	35,5 (34,5; 36,5)

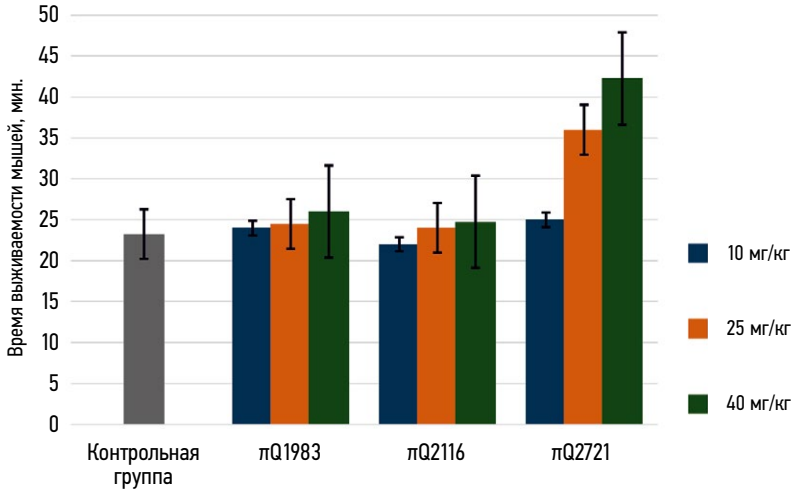

Рис. 3. Толерантность мышей к острой гипоксии с гиперкапнией после 7-суточного прекондиционирования металлокомплексными соединениями.

Fig. 3. Tolerance of mice to acute hypoxia and hypercapnia after 7-day preconditioning with metal complexes.

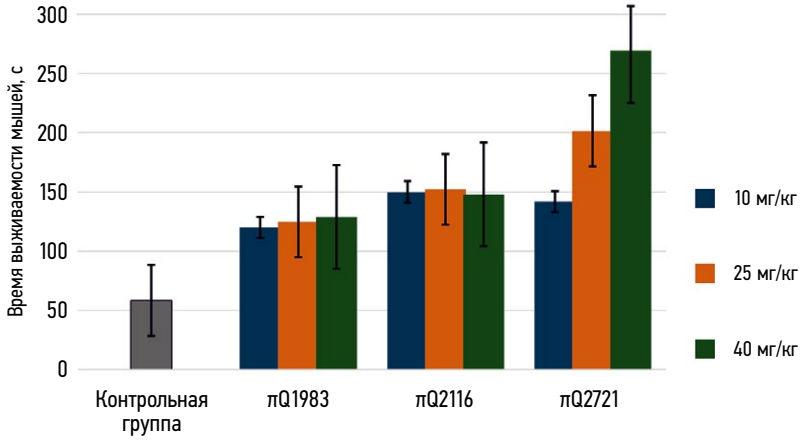

Рис. 4. Толерантность мышей к острой гипобарической гипоксии после 7-суточного прекондиционирования металлокомплексными соединениями.

Fig. 4. Tolerance of mice to acute hypobaric hypoxia after 7-day preconditioning with metal complexes.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным научным концепциям, формирование ишемической/гипоксической толерантности живой ткани, вызванной ишемическим прекондиционированием, включает 2 последовательные фазы: раннюю — развитие толерантности и позднюю — возникновение толерантности [3, 7, 8, 16]. Первая фаза характеризуется быстрыми изменениями в клетках (минуты, часы), сопровождающимися активацией протеинкиназ, протеаз, конформационными изменениями в структуре ионных каналов, мембранных и цитозольных рецепторов, редокс-чувствительных молекул и, возможно, «мягкой» экспрессией генов. Во второй фазе (спустя 1 сут) включаются более поздние механизмы формирования толерантности, проявляющиеся в активации генома с последующим бурным синтезом белков, необходимых для выживания клеток в условиях нарастания острой ишемии и гипоксии.

В описанных опытах агентами фармакологического прекондиционирования выступили химические соединения, способные быстро (15–30 мин) снижать температуру тела здоровых животных (мышь, крыса, кошка) при различных путях введения. Такой эффект может быть достигнут лишь посредством активного подавления (торможения) процессов производства энергии в организме, преимущественно в клетках скелетной мускулатуры [17]. Общеизвестно, что единственным способом для быстрого снижения энергетического заряда клетки является применение веществ-ингибиторов основной (биоэнергетической) функции митохондрий, сопровождающееся снижением продукции АТФ. Фактически в этом случае реализуется эффект, который характеризуют как «прогипоксический» [18, 19]. Чаще всего прогипоксическое действие химических соединений затрагивает механизмы, провоцирующие гемическую или гистотоксическую гипоксию, что в литературе подается под общим названием «химическая гипоксия» [10].

Несмотря на отсутствие прямых доказательств наличия у веществ πQ1983, πQ2116 и πQ2721 прогипоксического действия, тем не менее, на основании собственных данных, полученных в опытах с использованием металлокомплексов в качестве антигипоксантов, а также принимая во внимание сведения из литературных источников, подтверждающие способность ионов переходных металлов тормозить работу митохондрий [20], было решено попытаться обнаружить прекондиционирующий эффект названных соединений на моделях острой экзогенной гипоксии. Еще одним аргументом в пользу постановки экспериментов стали результаты более ранних собственных исследований, в ходе которых у металлокомплексного вещества πQ1104 (с цинком в качестве комплексообразователя) полярографическим методом было выявлено прямое обратимое тормозное влияние на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях нейронов соматосенсорной коры мозга кошек [21].

Несмотря на экспериментально подтвержденный антигипоксический эффект взятых в разработку металлокомплексов, после их 7-суточного введения прекондиционирующее действие на модели ОГ+Гк было выявлено лишь у 1 вещества — πQ2721. Феномен отмечали начиная с дозы 25 мг/кг. Эффект становился еще более выраженным после введения вещества в дозе 40 мг/кг.

В то же время на модели ОГ+Гб эффект прекондиционирования был обнаружен у всех изученных веществ в отражающей его экспрессию последовательности: πQ2721, πQ2116, πQ1983. Таким образом, лидером вновь оказалось вещество πQ2721. Важно подчеркнуть, что несмотря на положительный эффект, обнаруженный у веществ πQ1983 и πQ2116, эти металлокомплексы на заключительном этапе эксперимента не продемонстрировали дозозависимого эффекта. Что касается вещества πQ2721, то оно по мере увеличения дозы обеспечило статистически достоверное увеличение феномена прекондиционирования. Безусловно, отсутствие дозозависимого действия у веществ πQ1983 и πQ2116 понижает их перспективы в плане возможного применения в качестве средств фармакологического прекондиционирования.

Как уже было отмечено, феномен фармакологического прекондиционирования реализуется лишь при условии инициации химическим соединением отчетливого гипотермического эффекта. Стоит отметить, что наиболее чувствительной моделью для обнаружения защитного эффекта при переживании животным состояния острой гипоксии справедливо считают гипобарическую модель, так как она представляет собой более «чистый» вариант кислородного голодания в сравнении с гиперкапническим вариантом, при котором значительное влияние на конечный результат оказывает углекислый газ [22].

Так, согласно исследованиям Т.В. Гаврилиной [9], выполненным на модели ОГ+Гб, из линейки изученных соединений наибольший прекондиционирующий эффект у мышей обеспечили хлориды кобальта и никеля, которые наряду с нейропротекторным действием вызывали выраженную гипотермию. Однако в этих опытах дозозависимое действие химических соединений не изучалось. Сделан вывод о том, что гипотермия (прямая или опосредованная химическими агентами) является обязательным компонентом для успешной инициации фармакологического прекондиционирования.

Таким образом, исходя из собственных и литературных данных, можно предложить гипотезу, согласно которой в основу механизмов фармакологического прекондиционирования, обусловленного металлокомплексным веществом πQ2721, могут быть положены, во-первых, вызываемое им ограничение скорости течения биоэнергетических процессов в тканях организма,

преимущественно в скелетной мускулатуре и нейронах головного мозга. Последнее, по-видимому, может усугублять состояние гипотермии за счет снижения активности нейронов гипоталамического центра химической терморегуляции, ответственных за продукцию тепла в организме. Во-вторых, согласно мнению специалистов-химиков, ионы переходных металлов — кобальт, никель и другие, способны замещать ионы железа в «сенсорах кислорода» гема и в митохондриальном комплексе III электронтранспортной цепи [10, 23]. Принимая во внимание тот факт, что наиболее активное по результатам выполненного исследования вещество πQ2721 содержит в качестве металла-комплексообразователя двухвалентный цинк, который в ходе биологических реакций не меняет валентности, вероятность его влияния на «сенсоры кислорода» исключается. Тем не менее с 60-х годов XX в. известно, что ионы цинка в опытах *in vitro* даже в микроскопических концентрациях (10^{-6}–10^{-5} М) являются эффективными ингибиторами дыхательной цепи митохондрий, блокируя участок, локализованный между цитохромами b и c_1. Кроме того, эффект ингибирования транспорта электронов в митохондриальном компартменте может быть усилен за счет прямых конкурентных взаимоотношений между Zn^{2+} и Fe^{2+} [20].

ВЫВОДЫ

Среди трех комплексных соединений металлов — πQ1983, πQ2116, πQ2721, изученных на 2 моделях острой экзогенной гипоксии в опытах на мышах, у всех выявлен прекондиционирующий эффект, который наиболее отчетливо проявляет себя в условиях ОГ+Гб.

В отличие от металлокомплексов πQ1983 (цинк II) и πQ2116 (никель II), вещество πQ2721 (цинк II) на моделях ОГ+Гк и ОГ+Гб обеспечивает отчетливое дозозависимое прекондиционирующее действие, благодаря чему в значительной степени повышает уровень толерантности животных к дефициту кислорода.

Прекондиционирующий эффект металлокомплексных соединений наиболее выражен в случае развития сопутствующей гипотермии, что может быть использовано в качестве индикатора при целенаправленном поиске новых агентов для фармакологического прекондиционирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.А. Мосин, А.Э. Беленький, Д.В. Степанов, А.В. Евсеев — написание статьи, анализ данных; А.В. Евсеев — редактирование статьи, разработка общей концепции. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ», протокол №76 от 23.03.2024 г.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. *O.A. Mosin, A.E. Belenky, D.V. Stepanov, A.V. Evseev*: writing—original draft, data analysis; *A.V. Evseev:* writing—review & editing, conceptualization. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee of Northern State Medical University (Minutes No. 76 dated March 23, 2024).

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. Data generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock; effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *Int Anesthesiol Clin*. 1964;2:251–269. doi: 10.1097/00004311-196402000-00008

2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124

3. Kirino T, Tsujita Y, Tamura A. Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11(2):299–307. doi: 10.1097/00004647-200211000-00001

4. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res*. 1990;528(1):21–24. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05890.x

5. Gidday JM, Perez-Pinzon MA, Zhang JH. *Innate tolerance in the CNS: translational neuroprotection by pre- and post-conditioning*. New York: Springer; 2013. 699 p. doi: 10.1016/0304-3940(94)90455-3

6. Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol Rev*. 2008;88(1):211–247. doi: 10.1152/physrev.00039.2006 EDN: MLDOXL

7. Shpargel KB, Jalabi W, Jin Y, et al. Preconditioning paradigms and pathways in the brain. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(S2):S77–S82. doi: 10.3949/ccjm.75.Suppl_2.S77 EDN: ROJBOT

8. Steiger H, Hänggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications. *Acta Neurochir* (*Wien*). 2007;149(1):1–10. doi: 10.1007/s00701-006-1057-1

9. Gavrilina TV. *Pharmacological mechanisms of neuroprotective effect of preconditioning in complete cerebral ischemia*. [dissertation abstract]. Ulan-Ude; 2004. 22 p. (In Russ.) EDN: ZMVRIV

10. Kostevich VA. *Study of molecular mechanisms of lactoferrin antihypoxic activity*. [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 107 p.

11. *Methodological Recommendations for experimental study of drugs proposed for clinical trials as anti-hypoxic agents*. Lukyanova LD, editor. Moscow; 1990. 18 p.

12. Evseev AV, Sosin DV, Tikhonov VG, Mosin OA. Device for modeling hypobaric hypoxia in mice. *Rationalization Certificate No.1675*. Registered by BRIZ of Smolensk State Medical University 05.06.24.

13. Evseev AV, Belenky AE, Surmenyov DV, et al. New nickel-based metal complex compound and its effect on organism resistance to acute hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022;21(4):5–13. doi: 10.37903/vsgma.2022.4.1 EDN: LKKDLW

14. Evseev AV, Belenky AE, Surmenyov DV, et al. II-valent metals complex compounds and prospects of the acute hypoxia protection. *Review Clinical Pharmacology Drug Therapy*. 2019;17(1):53–56. doi: 10.7816/RCF17153-56 EDN: UQEVKA

15. Medik VA, Tokmachev MS, Fishman BB. *Statistics in Medicine and Biology*. Vol 1. Moscow: Meditsina; 2000. 412 p. (In Russ.) EDN: YLMAUP

16. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, King JS, Simon RP. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes. *Stroke*. 2007;38(S2):680–685. doi: 10.1161/01.STR.0000251444.56487.4c EDN: MEDDLB

17. Samoylov AS, Ushakov IB, Sapetsky AO, et al. Prospects for the use of artificial hibernation in the medicine of extreme situations. *Medicine of Extreme Situations*. 2017;59(1):78–88. EDN: YHCZDX

18. Akhundov RA. Hypoxia: strategy of pharmacological regulation. *Biomedicine*. 2003;(1):12–17.

19. Evseev AV, Surmenyov DV, Belenky EA, et al. Influence of redox-active metal complexes on hypoxia markers in blood plasma. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):12–20. EDN: QEYCBW

20. Chistyakov VV, Handel LY. Mechanism of mitochondrial respiratory chain inhibition by zinc ions. *Biochemistry*. 1968;33(6):1200–1209. (In Russ.)

21. Sosin DV, Evseev AV, Pravdivtsev VA, Evseeva MA. Inhibition of mitochondrion respirative activity as a possible mechanism of the antihypoxant protective effect. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;19(4):47–51. EDN: PJTFWJ

22. Rybnikova E, Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front Neurosci*. 2015;9:388. doi: 10.3389/fnins.2015.00388 EDN: VAKNGJ

23. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*. 1988;242(4884):1412–1415. doi: 10.1126/science.2849206 EDN: IDZKCB

ОБ АВТОРАХ

***Олег Алексеевич Мосин,** аспирант;
Смоленский государственный медицинский университет;
адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;
ORCID: 0009-0001-4427-6194; eLibrary SPIN: 3551-2205;
e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Альберт Эдуардович Беленький, соискатель;
ORCID: 0000-0003-3014-8738; eLibrary SPIN: 9333-8230;
e-mail: belenky1967@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Oleg A. Mosin,** graduate student;
Smolensk State Medical University;
address: 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia;
ORCID: 0009-0001-4427-6194; eLibrary SPIN: 3551-2205;
e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Albert E. Belenky, applicant;
ORCID: 0000-0003-3014-8738; eLibrary SPIN: 9333-8230;
e-mail: belenky1967@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Степанов, старший преподаватель;
ORCID: 0000-0003-2383-4166; eLibrary SPIN: 3331-1682;
e-mail: step1751@mail.ru

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712;
e-mail: hypoxia@yandex.ru.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Dmitry V. Stepanov, Senior Lecturer;
ORCID: 0000-0003-2383-4166; eLibrary SPIN: 3331-1682;
e-mail: step1751@mail.ru

Andrey V. Evseev, Dr. Sci. (Physiology, Pharmacology), Professor;
ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712;
e-mail: hypoxia@yandex.ru