

УДК 615.27:616-092.9  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19258>

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ В МОДЕЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

О.М. Родионова<sup>1</sup>, А.Ф. Сафонова<sup>1</sup>, А.О. Каширин<sup>1</sup>, В.А. Полукеев<sup>1</sup>, Е.Р. Бычков<sup>1</sup>,  
 А.А. Лебедев<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

Для цитирования: Родионова О.М., Сафонова А.Ф., Каширин А.О., и др. Влияние новых производных кумарина на выживаемость мышей в модельных условиях острой гипоксии // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 103–108. <https://doi.org/10.17816/MAJ19258>

Поступила: 01.11.2019

Одобрена: 29.11.2019

Принята: 27.11.2019

**Цель исследования** — изучить антигипоксические свойства новых производных кумарина на моделях гипоксической гипоксии с гиперкапнией, гемической гипоксии и гистотоксической гипоксии.

**Материалы и методы.** Гипоксическую гипоксию с гиперкапнией моделировали помещая мышей в герметически закрывающиеся сосуды объемом 200 см<sup>3</sup>. Гемическую гипоксию воспроизводили путем однократного введения мышам нитрита натрия в дозе 230 мг/кг подкожно. Гистотоксическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением мышам нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг. Производные кумарина 7-алкоксикумарин (ИЭМ-2266) и 4-аминокумарин (ИЭМ-2267) вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 25 и 50 мг/кг за 45 мин до помещения животного в модельные условия. Об эффективности соединений судили по продолжительности жизни животных.

**Результаты.** В тесте гипоксической гипоксии с гиперкапнией ИЭМ-2267 в дозах 25 и 50 мг/кг увеличивал продолжительность жизни мышей на 26 и 34 % соответственно по сравнению с контролем. В модели гемической гипоксии положительный эффект был получен при использовании соединения ИЭМ-2266 в дозе 50 мг/кг, который увеличивал продолжительность жизни животных на 45 % по сравнению с контролем. В модели гистотоксической гипоксии при введении соединений ИЭМ-2266 в дозе 25 мг/кг и ИЭМ-2267 в дозе 50 мг/кг продолжительность жизни у животных увеличивалась на 17 и 23 % соответственно.

**Заключение.** Производные кумарина ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267 оказывают выраженное антигипоксическое действие. Положительный эффект у соединения ИЭМ-2266 наблюдался на моделях гемической гипоксии и гистотоксической гипоксии, у соединения ИЭМ-2267 — на моделях гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гистотоксической гипоксии.

**Ключевые слова:** гипоксическая гипоксия; гемическая гипоксия; гистотоксическая гипоксия; производные кумарина.

## THE INFLUENCE OF NEW COUMARIN DERIVATIVES ON SURVIVAL RATE OF MICE IN MODEL CONDITIONS OF ACUTE HYPOXIA

О.М. Rodionova<sup>1</sup>, А.Ф. Safonova<sup>1</sup>, А.О. Kashirin<sup>1</sup>, В.А. Polukeev<sup>1</sup>, Е.Р. Bychkov<sup>1</sup>,  
 А.А. Lebedev<sup>1</sup>, P.D. Shabanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Rodionova OM, Safonova AF, Kashirin AO, et al. The influence of new coumarin derivatives on survival rate of mice in model conditions of acute hypoxia. *Medical Academic Journal*. 2019;19(4):103-108. <https://doi.org/10.17816/MAJ19258>

Received: November 1, 2019

Revised: November 29, 2019

Accepted: November 27, 2019

**Objective.** The article is devoted to study the anti-hypoxemic properties of new coumarin derivatives in the models of hypoxemic hypoxia with hypercapnia, hemic hypoxia and histotoxic hypoxia.

**Materials and methods.** Hypoxemic hypoxia with hypercapnia was modeled as follows: mice were placed in hermetic 200 cm<sup>3</sup> jars one in a jar. Hemic hypoxia was reproduced in mice by single subcutaneous introduction of sodium nitrite in a dose of 230 mg/kg. Histotoxic hypoxia was caused in mice by intraperitoneal introduction of sodium nitroprusside in a dose of 20 mg/kg. Coumarin derivatives under lab codes IEM-2266 and IEM-2267 were dissolved in distilled water with addition of twin-80, and then a single intraperitoneal infusion of them in doses 25 and 50 mg/kg was made 45 minutes before placing to the model conditions. Increased life time of an animal compared with the control served the criterion of anti-hypoxemic effect of the studied substances.

**Results.** In hypoxemic hypoxia with hypercapnia test compound under IEM-2267 in doses of 25 and 50 mg/kg increased mice life time by 26 and 34% respectively in comparison with control. In hemic hypoxia model, the positive effect was seen with IEM-2266 compound in a dose of 50 mg/kg which increased life time of animals by 45% in comparison with control. In histotoxic hypoxia model, at preventive introduction of IEM-2266 compound in a dose of 25 mg/kg and IEM-2267 in a dose of 50 mg/kg life time increased up to 117% and 123% respectively.

**Conclusion.** The coumarin derivatives IEM-2266 and IEM-2267 relieved the course of acute hypoxia and increased life time of animals in the models of hypoxemic hypoxia with hypercapnia, hemic hypoxia and histotoxic hypoxia.

**Keywords:** hypoxemic hypoxia; hemic hypoxia; histotoxic hypoxia; coumarin derivatives.

## Введение

Гипоксия, возникающая под влиянием различных воздействий, является одним из ведущих факторов патогенеза ряда заболеваний и во многом определяет тяжесть течения патологического процесса. В связи с этим поиск новых соединений, обладающих антигипоксической активностью, представляет значительный интерес для клинической медицины [1, 2]. Широкий спектр биологической активности природных кумаринов привлекает многих исследователей в связи с их возможным использованием в практике здравоохранения. Однако плохая растворимость и относительно высокая токсичность ограничивают их клиническое применение. Возможно, новые синтезированные производные кумарина окажутся более перспективны, чем их природные первоисточники. Из литературы известно, что кумарины и их аналоги обладают разнообразными фармакологическими свойствами: антикоагулянтным, антимикробным, противоопухолевым, коронарорасширяющим, противосудорожным, спазмолитическим, гипотензивным [3–5]. Однако фармакологическая активность соединений кумарина в отношении гипоксических состояний, развивающихся в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования кислорода тканями, недостаточно изучена.

**Целью** настоящей работы явилось изучение антигипоксической активности новых синтетических производных кумарина (7-алкоксикумарина и 4-аминокумарина), синтезированных в отделе нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

## Материалы и методы

В работе использовали самцов беспородных мышей, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Животных содержали в стандартных условиях (температура воздуха 21–23 °С; 12-часовой цикл день/ночь) со свободным доступом к пище и воде.

Гипоксическую гипоксию с гиперкапнией моделировали на 36 мышах массой 25–28 г путем помещения мышей поодиночке в герметично закрытые сосуды объемом 200 см<sup>3</sup>. Антигипоксический эффект химических соединений оценивали по продолжительности жизни экспериментальных животных в гипоксической среде с повышенным содержанием углекислого газа. Гемическую гипоксию создавали у 45 мышей массой 33–35 г подкожным введением 2,3 % раствора нитрита натрия в дозе

230 мг/кг. Гистотоксическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением 40 мышам массой 30–35 г 0,2 % раствора нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг. При моделировании гемической и гистотоксической гипоксии нитрит натрия и нитропруssid натрия разводили в изотоническом растворе натрия хлорида в день эксперимента и вводили животным в объеме 10 мл/кг.

За 45 мин до моделирования гипоксии мышам внутрибрюшинно вводили новые синтетические производные кумарина: 7-алкоксикумарин (ИЭМ-2266) и 4-аминокумарин (ИЭМ-2267) в дозах ниже, чем 1/10 LD<sub>50</sub>: 25 и 50 мг/кг. Соединения ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267 растворяли в дистиллированной воде и/или в 0,05 % растворе твина-80. Антигипоксическую активность новых соединений сравнивали с контрольной группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме, и группой, получавшей препарат сравнения мексидол, который вводили внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг [6]. Об эффективности соединений судили по продолжительности жизни животных, оцениваемой в минутах [7].

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 6. Показатели в контрольной и экспериментальных группах сравнивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

## Результаты исследования

В результате испытаний установлено, что исследуемые соединения обладают антигипоксической активностью. В тесте острой гипоксической гипоксии с гиперкапнией наблюдали гибель мышей контрольной группы через  $20,8 \pm 1,2$  мин. Препарат сравнения мексидол в дозе 200 мг/кг увеличивал продолжительность жизни экспериментальных животных на 28 % по сравнению с контрольной группой. ИЭМ-2267 в дозах 25 и 50 мг/кг увеличивал данный показатель на 26 и 34 % соответственно. При введении ИЭМ-2266 отмечали незначительный антигипоксический эффект. Таким образом, наибольшую активность в данной модели гипоксии проявлял ИЭМ-2267 в дозе 50 мг/кг (табл. 1).

В условиях гемической гипоксии продолжительность жизни мышей контрольной группы составила  $19,0 \pm 1,4$  мин. Препарат сравнения мексидол увеличивал данный показатель у экспериментальных животных на 38 %. Под

Таблица 1 / Table 1

**Влияние производных кумарина на продолжительность жизни мышей при гипоксической гипоксии с гиперкапнией**  
**The effect of coumarin derivatives on survival rate of mice in model of hypoxemic hypoxia with hypercapnia**

Препарат	Дозы вещества, мг/кг	Продолжительность жизни мышей	
		минуты	проценты
Контроль	—	20,8 ± 1,2 (21,0)	100
Мексидол	200	26,7 ± 1,8 (27,5)*	128
ИЭМ-2266 (7-алкоксикумарин)	25	23,3 ± 1,2 (23,0)	112
	50	26,0 ± 2,9 (22,5)	125
ИЭМ-2267 (4-аминокумарин)	25	26,2 ± 1,7 (25,5)*	126
	50	27,8 ± 2,8 (27,0)*	134

Таблица 2 / Table 2

**Влияние производных кумарина на продолжительность жизни мышей при гемической гипоксии**  
**The effect of coumarin derivatives on survival rate of mice in model of hemic hypoxia**

Препарат	Дозы вещества, мг/кг	Продолжительность жизни мышей	
		минуты	проценты
Контроль	—	19,0 ± 1,4 (18,5)	100
Мексидол	200	26,3 ± 2,1 (26,0)*	138
ИЭМ-2266 (7-алкоксикумарин)	25	22,3 ± 1,4 (22,0)	117
	50	27,6 ± 1,7 (27,0)*	145
ИЭМ-2267 (4-аминокумарин)	25	25,3 ± 3,0 (26,5)	133
	50	19,4 ± 1,0 (20,0)	102

Таблица 3 / Table 3

**Влияние производных кумарина на продолжительность жизни мышей при острой гистотоксической гипоксии**  
**The effect of coumarin derivatives on survival rate of mice in model of histotoxic hypoxia**

Препарат	Дозы вещества, мг/кг	Продолжительность жизни мышей	
		минуты	проценты
Контроль	—	16,7 ± 0,3 (16,5)	100
Мексидол	200	22,0 ± 2,0 (21,5)*	132
ИЭМ-2266 (7-алкоксикумарин)	25	19,5 ± 0,3 (20,0)*	117
	50	16,0 ± 0,9 (17,0)	96
ИЭМ-2267 (4-аминокумарин)	25	19,2 ± 1,8 (17,5)	115
	50	20,5 ± 1,5 (19,0)*	123

Примечание: \* $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой, данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего арифметического, в скобках указана медиана.

влиянием соединения ИЭМ-2266, введенного в дозе 50 мг/кг, продолжительность жизни мышей достоверно увеличивалась на 45 %. С другой стороны, введение ИЭМ-2267 на данной модели гипоксии вызывало незначительный эффект. Таким образом, в тесте гемической гипоксии наибольшую активность проявлял ИЭМ-2266 в дозе 50 мг/кг (табл. 2).

При гистотоксической гипоксии гибель мышей наступала через 16,7 ± 0,3 мин. Мексидол

увеличивал продолжительность жизни на 32 %. При профилактическом введении соединений ИЭМ-2266 в дозе 25 мг/кг и ИЭМ-2267 в дозе 50 мг/кг продолжительность жизни достоверно увеличивалась на 17 и 23 % соответственно (табл. 3).

При острой гистотоксической гипоксии введение изучаемых веществ (ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267) достоверно увеличивало продолжительность жизни животных.

## Обсуждение

Гипоксия — это состояние, возникающее в организме в результате снижения доставки кислорода к тканям или нарушения его утилизации тканями. В клинике гипоксия чаще всего осложняет течение основного заболевания и сочетается с нарушением регуляторных функций и включением типовых и специфических патологических реакций. Специфическую группу гипоксических состояний составляет ишемия различных органов: мозга, сердца, легких, почек, печени, плода [8, 9]. Вещества, предупреждающие или ослабляющие воздействие кислородной недостаточности на организм, относятся к антигипоксическим средствам. В группу антигипоксантов входят соединения разных химических классов, но данные о корреляции между структурой веществ и антигипоксической активностью изучены недостаточно [10, 11].

В последнее время исследователей привлекают производные 4-аминокумаринов, которые обладают разнообразным спектром прикладных свойств — антимикробным, нейротропным и противосудорожным [12, 13]. В настоящей работе изучена антигипоксическая активность новых производных кумарина из группы 7-алкокси- и 4-аминокумаринов (ИЭМ-2266 и ИЭМ-2267 соответственно) на трех моделях острой гипоксии.

Гипоксическая гипоксия с гиперкапнией является наиболее простой методикой оценки противогипоксической активности исследуемых соединений и развивается при нормальном общем барометрическом давлении, но сниженном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе. Такой вид гипоксии может развиваться при нахождении в небольших замкнутых помещениях, гермообъемах, при работе в шахтах, колодцах и т. д. В этих условиях в организме животного возникает артериальная гипоксемия — уменьшается напряжение кислорода в плазме артериальной крови, приводящей к недостаточному насыщению гемоглобина кислородом и снижению его содержания в крови. На фоне острой недостаточности кислорода и увеличении содержания  $\text{CO}_2$  животное в опыте гибнет. Увеличение длительности жизни животного по сравнению с контролем считают положительной оценкой антигипоксического действия изучаемого вещества [14]. В нашем эксперименте наибольшую активность проявило соединение ИЭМ-2267 в дозах 25 и 50 мг/кг, которое увеличивало продолжительность жизни лабораторных животных на 26 и 34 % соответственно. Данное вещество относится к группе производных 4-аминокумаринов. Ранее было показано, что производные

4-аминокумаринов оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему [13, 15]. В то же время известно, что фармакологические препараты, обладающие седативными свойствами, снижают энергетические потребности мозга и всего организма в целом и увеличивают выживаемость животных в разных моделях гипоксии [2, 16]. Таким образом, антигипоксическое действие ИЭМ-2267 в модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией может быть связано с его влиянием на центральную нервную систему.

Гемическая гипоксия возникает вследствие нарушений в системе крови, а именно уменьшения ее кислородной емкости. Нитрит натрия, будучи мощным окислителем, прежде всего окисляет гемоглобин, превращая его в метгемоглобин, который неспособен обратимо связывать кислород. В результате этих процессов нарушается транспорт кислорода кровью и возникает гемическая гипоксия. При отравлении нитритом натрия создается порочный круг циркуляторных, метаболических и морфологических изменений в тканях [17]. Критерием оценки антигипоксического действия исследуемых веществ по данной методике является увеличение времени жизни животного по сравнению с контролем. В наших опытах при этом виде гипоксии наблюдали выраженное защитное действие другого производного кумарина — ИЭМ-2266 в дозе 50 мг/кг, который увеличивал продолжительность жизни мышей на 45 %. При этом соединение ИЭМ-2267 из группы 4-аминокумаринов на данной модели было неэффективно.

Модель гистотоксической гипоксии характеризуется тем, что нитропруссид натрия не только вызывает блокаду дыхательных ферментов, но и значительно понижает артериальное давление за счет расширения периферических сосудов — артерий и вен [14]. На данной модели достоверный защитный эффект оказывали соединения ИЭМ-2266 (из группы 7-алкоксикумарина) в дозе 25 мг/кг и ИЭМ-2267 (из группы 4-аминокумаринов) в дозе 50 мг/кг.

В наших исследованиях впервые продемонстрировано, что производные 7-алкокси- и 4-аминокумаринов обладают антигипоксическими свойствами. Анализ полученных результатов свидетельствует о взаимосвязи структуры кумариновых соединений с особенностями их антигипоксического действия. ИЭМ-2267 из группы 4-аминокумаринов проявил активность на модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией. ИЭМ-2266 из группы 7-алкоксикумарина был активен на модели гемической гипоксии, которая обусловлена сниженной кислородной емкостью крови. На острой модели гистотокси-

ческой (тканевой) гипоксии оба препарата показали свою эффективность. Различная эффективность 7-алкокси- и 4-аминопроизводных кумарина, возможно, связана с их влиянием на разные патофизиологические механизмы, лежащие в основе разных видов гипоксии.

Следует также отметить, что степень поляриности исследуемых производных кумарина различна. Данный показатель влияет на биодоступность препаратов в организме и, как следствие, на их фармакологическую активность. Это также может приводить к различиям в величине действующих доз и степени выраженности антигипоксического эффекта изучаемых соединений.

Таким образом, полученные данные предполагают, что 7-алкокси- и 4-аминопроизводные кумарина характеризуются различными механизмами антигипоксического действия и перспективны для дальнейшего изучения и потенциального использования в качестве антигипоксических средств.

### Заключение

Оба изученных соединения из группы производных 7-алкоксикумарина (ИЭМ-2266) и 4-аминокумарина (ИЭМ-2267) оказывают выраженное антигипоксическое действие. Положительный эффект у соединения ИЭМ-2266 наблюдался на двух моделях гипоксии: гемической гипоксии и гистотоксической гипоксии, у соединения ИЭМ-2267 — на моделях гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гистотоксической гипоксии. Положительный эффект данных соединений, возможно, связан с повышением устойчивости экспериментальных животных к гипоксии и временным улучшением утилизации кислорода тканями организма.

На основании данных, полученных в экспериментальных моделях гипоксии, установлено, что новые производные кумарина проявляют антигипоксическую активность, выраженность которой зависит от индивидуальной чувствительности животных, причины гипоксии, дозы и химического строения веществ.

### Дополнительная информация

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Фармакологический анализ действия нейротропных средств, изучение внутриклеточных мишеней и создание систем направленной доставки», шифр 0557-2019-0004.

**Соблюдение этических норм.** Исследования проведены с соблюдением принципов гуманности (Директивы Европейского сообще-

ства № 86/609 ЕС) и одобрены протоколом локального этического комитета при ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Литература

1. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2011. — Т. 9. — № 3 — С. 31–48. [Zarubina IV. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(3):31–48. (In Russ.)]
2. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. — СПб., 2010. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. Metabolic hypoxia correctors. Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
3. Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2005;5(1):29–46. <https://doi.org/10.2174/1568011053352550>.
4. Hu XL, Xu Z, Liu ML, et al. Recent developments of coumarin hybrids as anti-fungal agents. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(29):3219–3231. <https://doi.org/10.2174/1568026618666171215100326>.
5. Bibak B, Shakeri F, Barreto GE, et al. A review of the pharmacological and therapeutic effects of auraptene. *Biofactors*. 2019;45(6):867–879. <https://doi.org/10.1002/biof.1550>.
6. Лукьянова Л.Д. Современные подходы к поиску антигипоксантов // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Т. 10. Материалы конференции, посвященной 15-летию НИИ фармакологии. — Томск, 1999. — С. 59–67. [Luk'yanova LD. Sovremennye podkhody k poisku antigipoksantov. In: Aktual'nye problemy farmakologii i poiska novykh lekarstvennykh preparatov. Vol. 10. Materialy konferentsii, posvyashchennoy 15-letiyu NII farmakologii. Tomsk; 1999. P. 59–67. (In Russ.)]
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif & Co; 2012. (In Russ.)]
8. Лукьянова Л.Д. Антигипоксанты, подходы к их классификации, принципы применения // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — Гродно, 1991. — С. 126–127. [Luk'yanova LD. Antigipoksanty, podkhody k ikh klassifikatsii, printsipy primeneniya. In: Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy. Grodno; 1991. P. 126–127. (In Russ.)]
9. Сафонова А.Ф., Бурбелло А.Т. Экспериментальный анализ действия новых производных пиримидина при токсическом отеке легких // Медико-биологические проблемы современного промышленного производства. — Л.: ЛСГМИ, 1990. — С. 19–23. [Safonova AF, Burbello AT. Eksperimental'nyy analiz deystviya novykh proizvodnykh pri toksicheskom oteke legkikh // Mediko-biologicheskie problemy sovremennoy promyshlennogo proizvodstva. — L.: LSGMI, 1990. — С. 19–23. (In Russ.)]

- pirimidina pri toksicheskom oteke legkikh. In: Mediko-biologicheskie problemy sovremennogo promyshlennogo proizvodstva. Leningrad: LSGMI; 1990. P. 19-23. (In Russ.)]
10. Островский О.В. Фармакология антиоксидантов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 1995. [Ostrovskiy OV. Farmakologiya antioksidantov. [dissertation] Volgograd; 1995. (In Russ.)]
  11. Лукьянова Л.Д. Фармакологические эффекты биоэнергетики // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. – М., 1990. – С. 184-216. [Lukyanova LD. Farmakologicheskie efekty bioenergetiki. In: Kletochnye mekhanizmy realizatsii farmakologicheskogo effekta. Moscow; 1990. P. 184-216. (In Russ.)]
  12. Debeljak Z, Skrbo A, Jasprica I, et al. QSAR study of antimicrobial activity of some 3-nitrocoumarins and related compounds. *J Chem Inf Model.* 2007;47(3):918-926. <https://doi.org/10.1021/ci600473z>.
  13. Mokrov GV, Savel'ev VL, Voronina TA, et al. Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-Substituted 4-Amino-3-Nitrocoumarins. *Pharm Chem J.* 2019;53(2):118-124. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01964-7>.
  14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow: Izdatel'stvo Meditsina; 2005. (In Russ.)]
  15. Savel'ev VL, Pryanishnikova NT, Artamonova OS, et al. Synthesis and pharmacological activity of 4-amino-3-nitrocoumarins. *Pharm Chem J.* 1975;9(6):360-362. <https://doi.org/10.1007/bf00758772>.
  16. Arieli R, Kwetny I. Effect of diazepam on survival of the immature pig in a confined atmosphere. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1999;10(1):15-27. <https://doi.org/10.1515/jbcpp.1999.10.1.15>.
  17. Бурбелло А.Т. Производные барбитуровой кислоты – новый класс соединений для профилактики и лечения отравлений нитросоединениями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1991. [Burbello AT. Proizvodnye barbiturovoy kisloty – novyy klass soedineniy dlya profilaktiki i lecheniya otravleniy nitrosoedineniyami. [dissertation] Saint Petersburg; 1991. (In Russ.)]

#### Сведения об авторах / Information about the authors

**Ольга Михайловна Родионова** — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: 31olga59@mail.ru.

**Альбина Федоровна Сафонова** — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: a.safonova@list.ru.

**Антон Олегович Каширин** — аспирант отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

**Валерий Анатольевич Полукеев** — младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: cyclic@peterlink.ru.

**Евгений Рудольфович Бычков** — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: bychkov@mail.ru.

**Андрей Андреевич Лебедев** — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

**Петр Дмитриевич Шабанов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; заведующий кафедрой фармакологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

**Olga M. Rodionova** — PhD, Scientific Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 31olga59@mail.ru.

**Albina F. Safonova** — Scientific Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.safonova@list.ru.

**Anton O. Kashirin** — PhD student, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kashirin.anton@mail.ru.

**Valeriy A. Polukeev** — Scientific Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: cyclic@peterlink.ru.

**Eugenii R. Bychkov** — PhD, Head of The Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Pharmaceutical Drug of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg. E-mail: bychkov@mail.ru.

**Andrei A. Lebedev** — PhD, Dr Biol Sci, Professor, Head of The Laboratory of General Pharmacology of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; Department of Pharmacology. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

**Petr D. Shabanov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; Head of Department of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

#### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Ольга Михайловна Родионова / Olga M. Rodionova**  
E-mail: 31olga59@mail.ru