

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНТИГИПОКСАНТ В РЯДУ КОМПЛЕКСНЫХ ЦИНКСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

УДК 615.03:577.164.15

<https://doi.org/10.7816/RCF17371-78>© **И.М. Гнеушев¹, Е.В. Пожилова¹, Н.П. Катунина²**¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск;² ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. академика И.Г. Петровского» Минобрнауки России, БрянскДля цитирования: Гнеушев И.М., Пожилова Е.В., Катунина Н.П. Перспективный антигипоксикс в ряду комплексных цинксодеждащих производных никотиновой кислоты. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 71–78. <https://doi.org/10.7816/RCF17371-78>

Поступила: 10.07.2019

Одобрена: 14.08.2019

Принята: 12.09.2019

Цель работы — изучение антигипоксических свойств ряда комплексных цинксодеждащих соединений никотиновой кислоты под шифром πQ. Эксперименты выполнены на самцах мышей линии SHR. Антигипоксические свойства соединений изучены на четырех моделях острой гипоксии (гипоксии с гиперкапнией, гипобарической, гемической и гистотоксической). Установлено, что соединение πQ-1043 в спектре доз 10–100 мг/кг эффективно увеличивает продолжительность жизни животных на всех моделях острой гипоксии. Соединение πQ-1043 в дозе 25 мг/кг снижает потребление кислорода и ректальную температуру животных, что может стать ключевым фактором в его антигипоксическом действии. Соединение не изменяет показатели гликолитического обмена углеводов

у животных в обычных условиях, но корректирует эти изменения в условиях острой гипоксии. Вещество πQ-1043 поддерживает высокое содержание в крови эритроцитов и гемоглобина при гипоксии. По величине летальной дозы 50 соединение πQ-1043 относится к умеренно токсичным химическим веществам. Предполагается, что комплексное цинксодеждащее производное никотиновой кислоты πQ-1043 представляет собой перспективное соединение для разработки эффективного лекарственного препарата для коррекции гипоксических состояний различного генеза.

◆ **Ключевые слова:** цинксодеждащие производные никотиновой кислоты; антигипоксический эффект; окислительный обмен; гликолитический обмен.

PROMISING ANTIHYPOXANT IN A RANGE OF COMPLEX ZINC-CONTAINING DERIVATIVES OF NICOTINIC ACID

© **I.M. Gneushev¹, E.V. Pozhilova¹, N.P. Katunina²**¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;² Bryansk State University named after academician I.G. Petrovsky, Bryansk, RussiaFor citation: Gneushev IM, Pozhilova EV, Katunina NP. Promising antihypoxant in a range of complex zinc-containing derivatives of nicotinic acid. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):71-78. <https://doi.org/10.17816/RCF17371-78>

Received: 10.07.2019

Revised: 14.08.2019

Accepted: 12.09.2019

The aim of the work was to study the antihypoxic properties of a number of complex zinc-containing compounds of nicotinic acid under the code πQ. The experiments were performed on male mice of the SHR line. Antihypoxic properties of compounds were studied on 4 models of acute hypoxia (hypoxia with hypercapnia, hypobaric, hemic, and histotoxic). It was found that the compound πQ-1043 in the dose spectrum of 10-100 mg/kg effectively increases the life expectancy of animals in all models of acute hypoxia. The compound πQ-1043 at a dose of 25 mg/kg reduces the oxygen consumption and rectal temperature of animals, which can be a key factor in its anti-hypoxic action. The compound does

not change glycolytic carbohydrate metabolism in animals under normal conditions, but corrects these changes in acute hypoxia. Substance πQ-1043 maintains a high content in the blood of erythrocytes and hemoglobin under hypoxic conditions. The lethal dose 50 of the compound πQ-1043 applies to moderately toxic chemicals. It is assumed that the complex zinc-containing derivative of nicotinic acid πQ-1043 is a promising compound for the development of an effective drug for the correction of hypoxic states of different genesis.

◆ **Keywords:** zinc-containing derivatives of nicotinic acid; antihypoxic effect; oxidative exchange; glycolytic exchange.

ВВЕДЕНИЕ

Современная фармацевтическая индустрия предлагает достаточно широкий выбор лекарственных

средств, обладающих свойствами антигипоксантов. Лекарственные препараты с антигипоксическими свойствами сегодня активно используются в клинической медицинской практике [4, 18, 19], так как фарма-

котерапия гипоксических состояний — исключительно важная медицинская проблема. Метаболические корректоры гипоксии применяют в комплексной терапии при многих заболеваниях, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии [7, 8, 21]. Однако существующий арсенал антигипоксических средств не удовлетворяет в полной мере требованиям практической медицины, поэтому разработка эффективных антигипоксантов постоянно продолжается [3, 11, 15].

Поиск новых химических соединений с широким спектром антигипоксического действия, высокой активностью и безопасностью ведется с учетом современных представлений о патогенезе гипоксических состояний [5, 14, 17] и представляет собой актуальную задачу экспериментальной и клинической фармакологии. Среди перспективных химических соединений с потенциальной антигипоксической активностью в настоящее время рассматриваются и активно изучаются комплексные соединения металлов с природными органическими лигандами или их химическими модификациями (2, 10).

Цель данной работы — изучение антигипоксических свойств ряда комплексных цинксодержащих соединений никотиновой кислоты под лабораторным шифром πQ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 2024 белых мышах-самцах линии SHR (22–24 г) в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1996), правилами лабораторной практики (приказ Минсоцразвития России от 23.08.2010 г.).

Изучена антигипоксическая активность девяти новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты под шифром πQ (πQ-1042, πQ-1043, πQ-1044, πQ-1045, πQ-1047, πQ-1048, πQ-1050, πQ-1051 и πQ-1052), впервые синтезированных д-ром хим. наук Э.А. Парфеновым в опытно-научно-исследовательской лаборатории ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва) и любезно предоставленных нам для изучения. Центральным структурным элементом этой группы соединений стал ион цинка(II) в качестве металла-комплексообразователя. В качестве препарата сравнения использовали известный антигипоксант и антиоксидант мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, ООО НПК «Фармасофт», Россия). Исследуемые соединения вводили мышам однократно внутривентриально за 1 ч до моделирования острой гипоксии и начала регистрации исследуемых показателей. Животные контрольных групп тем же путем и в те же сроки получали равный объем воды для инъекций.

Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) вызывали путем помещения животных в аптечный штанглаз с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Острую гемическую гипоксию (ОГеГ) создавали введением под кожу натрия нитрата в дозе 400 мг/кг (летальная доза — ЛД₁₀₀). Острую гистотоксическую гипоксию (ОГтГ) моделировали введением под кожу 0,2 % раствора натрия нитропруссида в дозе 20 мг/кг. Острую гипобарическую гипоксию (ОГБГ) вызывали в электровакуумном аппарате, путем «поднятия» животных на «высоту» 10 000 м со средней скоростью 50 м/с. Антигипоксическое действие исследуемых веществ оценивали по продолжительности жизни животных в минутах в модельных условиях.

Острую токсичность (величину ЛД₅₀) определяли по методу В.Б. Прозоровского и др. [20].

Интенсивность окислительного обмена оценивали по величине потребления кислорода и ректальной температуре, которые регистрировали у одних и тех же животных. Потребление кислорода мышами определяли в аппарате закрытого типа конструкции С.В. Миропольского в течение 9–12 мин после предварительной 10-минутной адаптации животных в респираторной камере. Аппарат позволяет непосредственно в объемных единицах учитывать потребление кислорода. Количество потребляемого мышами кислорода рассчитывали в миллилитрах за 1 мин на 100 г массы тела. Ректальную температуру мышам измеряли с помощью электрического медицинского термометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Россия). Стандартный электрод для измерения температуры кожи предварительно обрабатывали этиловым спиртом, смазывали глицерином и вводили в прямую кишку на глубину 1,5 см. У подопытных мышей показатели регистрировали до инъекции и через 1, 3, 6 и 24 ч после внутривентриального введения исследуемого химического соединения.

После декапитации мышей из сосудов шеи осуществляли забор крови. В сыворотке крови экспериментальных животных одновременно определяли ряд показателей гликолитического обмена (содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы), а также содержание гликогена в печени на биохимическом анализаторе Syncurion 4 CE (Bercman, США). Морфологические показатели крови мышей и содержание гемоглобина определяли на аппарате Microdiff-18 (Coulter, США).

Статистическую обработку цифровых данных опытов проводили с помощью пакета стандартных компьютерных программ Statistica для Windows 6.0. Объем выборки составил 8–12 животных для каждой группы. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t -критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антигипоксической активности комплексных цинксодержащих производных никотиновой кислоты на четырех моделях острой гипоксии представлены в табл. 1.

Установлено, что среди девяти изученных цинксодержащих производных никотиновой кис-

лоты в разной степени продолжительность жизни мышей в модельных условиях увеличивали шесть соединений под шифрами πQ-1042, πQ-1043, πQ-1047, πQ-1048, πQ-1050 и πQ-1051. Наиболее активным было соединение πQ-1043, которое в диапазоне доз от 10 до 100 мг/кг увеличивало продолжительность жизни подопытных мышей на всех моделях гипоксии от 26 до 104 %.

■ Таблица 1. Влияние комплексных соединений цинка на продолжительность жизни мышей при различных моделях гипоксии

№ п/п	Шифр соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни (в % к контролю)			
			ОГсГк	ОГег	ОГбГ	ОГтГ
1	πQ-1042	10	111 ± 4	97 ± 2	117 ± 2	102 ± 4
		25	121 ± 4*	119 ± 5*	127 ± 9	108 ± 3
		50	104 ± 4	108 ± 4	148 ± 9*	103 ± 4
		100	–	–	92 ± 3	–
2	πQ-1043	1	–	–	119 ± 2	121 ± 3*
		5	105 ± 6	104 ± 5	128 ± 6*	124 ± 3*
		10	128 ± 3*	126 ± 4*	140 ± 9*	138 ± 4*
		25	133 ± 3*	128 ± 4*	157 ± 5*	142 ± 2*
		50	132 ± 4*	134 ± 6*	162 ± 9*	153 ± 2*
		100	126 ± 5*	141 ± 6*	204 ± 7*	147 ± 3*
3	πQ-1044	10	104 ± 5	106 ± 6	117 ± 9	94 ± 6
		25	99 ± 4	101 ± 6	98 ± 9	96 ± 4
4	πQ-1045	10	98 ± 5	93 ± 7	104 ± 9	108 ± 5
		25	94 ± 6	94 ± 8	109 ± 8	103 ± 6
5	πQ-1047	10	104 ± 2	90 ± 6	124 ± 8	104 ± 14
		25	103 ± 2	113 ± 6*	136 ± 6*	89 ± 13
		50	–	109 ± 6	168 ± 4*	–
		100	–	106 ± 5	182 ± 9*	–
6	πQ-1048	5	–	109 ± 4	–	–
		10	96 ± 3	121 ± 2*	111 ± 9	102 ± 5
		25	101 ± 6	124 ± 4*	159 ± 12*	109 ± 4
		50	–	127 ± 4*	114 ± 9	98 ± 9
		100	–	107 ± 4	–	–
7	πQ-1050	5	110 ± 6	–	–	–
		10	115 ± 4	91 ± 8	92 ± 2	97 ± 2
		25	121 ± 3*	102 ± 9	127 ± 6	99 ± 3
		50	126 ± 4*	–	129 ± 10	–
		100	127 ± 5*	–	–	–
8	πQ-1051	5	99 ± 2	107 ± 4	–	–
		10	119 ± 1*	123 ± 4*	116 ± 10	99 ± 4
		25	103 ± 6	126 ± 3*	107 ± 2	131 ± 2*
		50	–	130 ± 3*	–	125 ± 4*
		100	–	107 ± 4	–	99 ± 8
9	πQ-1052	10	85 ± 4*	109 ± 4	103 ± 10	106 ± 8
		25	84 ± 4*	107 ± 5	126 ± 2	105 ± 8
10	Мексидол	25	94 ± 6	101 ± 6	89 ± 7	101 ± 1
		50	109 ± 6	109 ± 5	93 ± 4	104 ± 1
		100	124 ± 5*	107 ± 3	98 ± 9	106 ± 2

Примечание: * — достоверность различий по отношению к контролю.

Сравнительный анализ полученных экспериментальных данных свидетельствует о том, что цинксо-держательное производное никотиновой кислоты под шифром $\pi Q-1043$ является эффективным корректором гипоксических состояний при четырех моделях острой гипоксии. Это соединение по широте эффективных доз и степени активности превосходит другие испытанные вещества, а также лекарственный препарат сравнения мексидол. Соединение под шифром $\pi Q-1043$ (бисникотинатоцинк(II)) представляет интерес для дальнейшего более глубокого изучения в качестве перспективного антигипоксанта, поэтому на втором этапе исследования нами были изучены некоторые фармакологические свойства этого соединения.

Важную роль в энергообеспечении клеток, органов и организма в целом играет окислительный обмен, который осуществляется за счет аэробных и анаэробных процессов. Об интенсивности аэробного механизма получения энергии и скорости окислительных процессов, протекающих в организме, можно судить по уровню потребления кислорода и температуре тела.

У мышей контрольной группы после внутрибрюшинного введения дистиллированной воды потребление кислорода и ректальная температура не изменялись (табл. 2). После инъекции химического соединения $\pi Q-1043$ потребление кислорода через 1 и 3 ч от начала опыта уменьшалось на 28 и 13 % по сравнению с исходным значением. Через 6 и 24 ч данный показатель восстанавливался. Через 1 и 3 ч от начала опыта ректальная температура снижалась по сравнению с исходным значением при инъекции $\pi Q-1043$ на 10 и 6 % соответственно. Спустя 6 и 24 ч от начала опыта данный показатель у мышей опытной группы практически не отличался от исходного значения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение под шифром $\pi Q-1043$ в первые 1–3 ч после введения уменьшает уровень потребления кислорода и снижает температуру тела экспериментальных животных, что может быть следствием снижения интенсивности метаболизма в тканях и уменьшения энергетических потребностей организма. Возможно, тем самым соединение повышает его устойчивость к кислородной недостаточности.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов позволяют высказать гипотезу, что антигипоксический эффект соединения $\pi Q-1043$ реализуется путем обратимого угнетения энергетического обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде и обеспечивает возможность их пролонгированного пребывания в условиях острой гипоксии. В литературе известны вещества с антигипоксическим действием, которые снижают температуру тела, интенсивность обмена веществ в тканях и уменьшают потребление кислорода [23].

В условиях кислородного голодания нарушаются энергозависимые процессы, возникает дисбаланс в обмене веществ. Первым при гипоксии нарушается метаболизм углеводов. Оценка выраженности и направленности изменений показателей гликолитического пути обмена углеводов позволяет судить о возможном патогенезе гипоксии и механизме антигипоксического действия лекарственных средств [6, 9, 13].

Нами было изучено влияние соединения $\pi Q-1043$ на содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови и гликогена в печени в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. У мышей после воздействия ОГСГк содержание глюкозы в крови и гликогена в печени уменьшалось по сравнению с контрольными значениями соответственно на 27 и 36 % (табл. 3). Показатели молочной, пировиноградной кислот и ЛДГ в тех же условиях опыта увеличивались соответственно на 40, 43 и 48 %. Данные изменения под воздействием гипоксии возникают как результат торможения окисления в дыхательной цепи и ресинтеза гликогена.

Введение соединения $\pi Q-1043$ (25 мг/кг) интактным животным не изменяло показателей гликолитического обмена. У животных, получавших соединение $\pi Q-1043$ за 1 ч до воздействия гипоксического фактора, концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, активность лактатдегидрогеназы в крови и гликогена в печени практически не отличались от контрольной группы. При сравнении с животными, которым не вводили $\pi Q-1043$ до воздействия ОГСГк, наблюдалось увеличение содержания глюкозы в крови и гликогена в печени

■ Таблица 2. Влияние $\pi Q-1043$ (25 мг/кг) на показатели окислительного обмена мышей

Время после введения, ч	Показатели окислительного обмена мышей											
	Потребление кислорода, мл/мин на 100 г массы тела						Ректальная температура, °С					
	Контроль			$\pi Q-1043$			Контроль			$\pi Q-1043$		
	$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p
Исходное	5,2 ± 0,1	100	–	5,3 ± 0,1	100	–	36,9 ± 0,1	100	–	36,7 ± 0,1	100	–
1	5,3 ± 0,1	102	0,5	3,8 ± 0,1	72	0,001	37,0 ± 0,2	100	0,5	32,9 ± 0,1	90	0,001
3	5,2 ± 0,1	100	0,5	4,6 ± 0,1	87	0,001	37,0 ± 0,2	100	0,5	34,7 ± 0,1	94	0,001
6	5,1 ± 0,1	98	0,5	5,1 ± 0,1	96	0,5	37,0 ± 0,1	100	0,5	36,8 ± 0,2	100	0,5
24	5,1 ± 0,1	98	0,5	5,3 ± 0,1	99	0,5	37,1 ± 0,1	101	0,5	36,8 ± 0,1	100	0,5

■ Таблица 3. Влияние π Q-1043 (25 мг/кг), острой гипоксии с гиперкапнией и их сочетанного действия на показатели гликолитического обмена

Характер воздействия	Показатели				
	$M \pm m$	при сравнении			
		с контролем		с ОГсГк	
		%	p	%	p
Содержание глюкозы, ммоль/л					
Контроль	6,1 ± 0,4	100	–	–	–
ОГсГк	4,5 ± 0,2	73	0,001	100	–
π Q-1043	6,3 ± 0,3	103	0,5	140	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	6,0 ± 0,4	98	0,5	133	0,001
Содержание молочной кислоты, ммоль/л					
Контроль	0,5 ± 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	0,7 ± 0,1	140	0,05	100	–
π Q-1043	0,5 ± 0,1	100	0,5	71	0,05
π Q-1043 + ОГсГк	0,6 ± 0,1	120	0,5	86	0,5
Содержание пировиноградной кислоты, мкмоль/л					
Контроль	103,0 ± 3,3	100	–	–	–
ОГсГк	147,3 ± 5,4	143	0,001	100	–
π Q-1043	101,0 ± 3,2	98	0,5	69	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	114,3 ± 6,3	111	0,5	76	0,001
Активность лактатдегидрогеназы, ммоль/(ч · л)					
Контроль	2,9 ± 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	4,3 ± 0,1	148	0,05	100	–
π Q-1043	3,0 ± 0,1	103	0,5	70	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	3,3 ± 0,2	114	0,1	77	0,001
Содержание гликогена в печени, г%					
Контроль	4,8 ± 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	3,1 ± 0,1	64	0,001	100	–
π Q-1043	4,6 ± 0,1	96	0,5	148	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	4,2 ± 0,2	88	0,05	135	0,001

соответственно на 33 и 35 %, уменьшение уровня пировиноградной кислоты и ЛДГ составляло соответственно 24 и 23 %.

Следовательно, соединение π Q-1043 не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корригирует изменения этих показателей, возникающие после воздействия на животных острой гипоксии с гиперкапнией. Выявленные метаболические эффекты изученного химического соединения состоят в предотвращении гипогликемии, индуцированной ОГсГк. Вероятно, введение π Q-1043 повышает резистентность организма к недостатку кислорода, препятствуя развитию цитоплазматического ацидоза и глубоких нарушений энергетического обмена.

Форменные элементы периферической крови являются интересным объектом для изучения при гипоксии. Они отличаются друг от друга не только по выполняемым функциям, но и по характеру обменных процессов, степени использования кислорода, способности к генерации активных форм кислорода и устойчивости к ним [12, 16, 22]. Нами изучено влияние соединения π Q-1043 на морфологические показатели крови мышей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и гемоглобин в обычных условиях и после воздействия ОГсГк.

Установлено, что воздействие острой гипоксии с гиперкапнией увеличивало содержание в крови мышей эритроцитов и гемоглобина соответственно на 21 и 16 % по сравнению с контрольными показа-

■ Таблица 4. Влияние π Q-1043 (25 мг/кг), острой гипоксии с гиперкапнией и их сочетанного действия на показатели гемограммы у мышей

Показатель	Контроль	ОГсГк			π Q-1043			π Q-1043 + ОГсГк		
	$M \pm m$	$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$6,5 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$	121	0,001	$6,9 \pm 0,4$	106	0,5	$7,7 \pm 0,3$	118	0,001
Гемоглобин, г/л	$126,0 \pm 3,8$	$146,1 \pm 5,6$	116	0,02	$131,0 \pm 3,8$	104	0,5	$147,4 \pm 3,6$	117	0,001
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	$4,8 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,4$	102	0,5	$5,0 \pm 0,4$	104	0,5	$4,7 \pm 0,2$	98	0,5
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ г/л	$338,2 \pm 19,4$	$330,0 \pm 14,0$	96	0,5	$336,2 \pm 28,0$	99	0,5	$304,4 \pm 14,0$	90	0,25

телями. Общее количество лейкоцитов и тромбоцитов при этом не отличалось от контрольных значений (табл. 4).

Однократное введение π Q-1043 не оказывало влияния на гематологические показатели у интактных животных. В то же время содержание эритроцитов и гемоглобина у мышей, получавших за 1 ч до воздействия ОГсГк соединение π Q-1043, увеличивалось соответственно на 18 и 17 % от исходных показателей, количество лейкоцитов и тромбоцитов практически не изменялось.

Эритроцитоз при гипоксии носит адаптивный характер и позволяет организму противостоять возникающему кислородному голоданию. Увеличение числа эритроцитов улучшает транспорт кислорода и тем самым уменьшает состояние гипоксии. Для физиологического эритроцитоза характерно отсутствие отклонений от нормы в содержании лейкоцитов и тромбоцитов в крови [1].

При изучении острой токсичности установлено, что величина LD_{50} соединения π Q-1043 для мышей составляет 375 мг/кг, а минимальная доза, оказывающая антигипоксическое действие ($ED_{мин}$) равна 1 мг/кг. Эти результаты позволяют отнести исследованное соединение к умеренно токсичным веществам.

Таким образом, на основании представленных экспериментальных материалов можно заключить, что новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром π Q-1043 (бисникотинатоцинк(II)) по антигипоксической активности на четырех моделях острой гипоксии (гипоксия с гиперкапнией, гипобарическая, гемическая, гистотоксическая) превосходит другие исследованные соединения этого ряда, а также известный антигипоксант/антиоксидант мексидол. Соединение π Q-1043 снижает потребление кислорода и ректальную температуру животных, что может являться ключевым фактором, обеспечивающим его антигипоксическое действие. Соединение не изменяет показатели гликолитического обмена углеводов у животных в обычных условиях, но корректирует их в условиях ОГсГк. Вещество π Q-1043 поддерживает высокое содержание в крови эритроцитов и гемоглобина при гипоксии, что улучшает снабжение организма кислородом в условиях его дефицита. По величине LD_{50} соединение π Q-1043 относится к умеренно токсичным химическим веществам. Можно предполагать, что комплексное цинксодер-

жащее производное никотиновой кислоты π Q-1043 представляет собой перспективное соединение для разработки эффективного лекарственного препарата для коррекции гипоксических состояний различного генеза.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром π Q-1043 в диапазоне доз 10–100 мг/кг обладает высокой антигипоксической активностью на моделях острой гипоксической, гипобарической, гемической и гистотоксической гипоксии.
2. Соединение π Q-1043 в дозе 25 мг/кг в первые 1–3 ч после введения уменьшает потребление кислорода (на 13–28 %) и снижает температуру тела экспериментальных животных (на 6–10 %).
3. Соединение π Q-1043 не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корректирует изменения этих показателей после воздействия острой гипоксии с гиперкапнией (повышает содержание глюкозы в крови и гликогена в печени соответственно на 33 и 35 %, уменьшает уровень пировиноградной кислоты и активность лактатдегидрогеназы соответственно на 24 и 23 %).
4. Изученное соединение не изменяет гематологические показатели у интактных мышей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин), но поддерживает адаптивный эритроцитоз при воздействии гипоксии на животных.
5. По величине LD_{50} для мышей (375 мг/кг) соединение π Q-1043 относится к умеренно токсичным химическим веществам.

Благодарности

Выражаем глубокую благодарность д-ру хим. наук Э.А. Парфенову за предоставленные соединения. Э.А. Парфеновым (ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва).

ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт Ф.И., Лемешонок Л.С., Попутников Д.М. Патфизиологический анализ гемограмм и оценка типо-

- вых нарушений системы крови. – Минск: БГМУ, 2011. – 79 с. [Vismont FI, Lemeshonok LS, Poputnikov DM. Patofiziologičeskij analiz gemogramm i ocenka tipovy'x narushenij sistemy krovi. Pathophysiological analysis of hemograms and evaluation of typical disorders of the blood system. – Minsk: BGMU; 2011. 79 p. (In Russ.)]
2. Гнеушев И.М., Катунина Н.П., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Влияние нового производного никотиновой кислоты с антигипоксической активностью на функции центральной нервной системы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 45–52. [Gneushev IM, Katunina NP, Novikov VE, Pozhilova EV. The impact of the new derivative of nicotinic acid with anti-hypoxic activity on the functions of the central nervous system. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):45-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7816/RCF17145-52>.
 3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 133–143. [Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of regulatory factor of adaptation to hypoxia. *Rossiiskii mediko-biologičeskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2014;(2):133-143. (In Russ.)]
 4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 3–12. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacodynamics of antihypoxants and their clinical use. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(3):3-12. (In Russ.)]
 5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 24–33. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2014;13(4):24-33. (In Russ.)]
 6. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – № 2. – С. 1500–1509. [Novikov VE. Potentialities of pharmacological neuroprotection in traumatic brain injury. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(2):1500-1509. (In Russ.)]
 7. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 4. – С. 32–35. [Novikov VE, Ilyuhin SA. Influence of hypoxen on acetylsalicylic acid efficiency in acute inflammation. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(4):32-35. (In Russ.)]
 8. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 63–66. [Novikov VE, Ilyuhin SA, Pozhilova EV. Influence of metaprot and hypoxen on the inflammatory reaction development in the experiment. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(4):63-66. (In Russ.)]
 9. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. [Effect of drugs with nootropic activity on oxidative phosphorylation in the brain mitochondria after acute brain trauma. (In Russ.)]. *Eksp Klin Farmakol*. 1997;60(1):59-61.
 10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 5. – С. 37–47. [Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(5):37-47. (In Russ.)]
 11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 2. – С. 28–35. [Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(2):28-35. (In Russ.)]
 12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 13–21. [Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(4):13-21. (In Russ.)]
 13. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т. 54. – № 6. – С. 44–46. [Novikov VE, Sharov AN. The effect of GABAergic agents on oxidative phosphorylation in the mitochondria of the brain in its traumatic edema. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991;54(6):44-46. (In Russ.)]
 14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 35–41. [Pozhilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2015;14(4):35-41. (In Russ.)]
 15. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 13–19. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. The regulatory role of mitochondrial pore and the possibility of its pharmacological modulation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(3):13-19. (In Russ.)]

16. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 13–22. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2015;14(2):13-22. (In Russ.)]
17. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 29–36. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. The mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its pharmacological modulators. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):29-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF14129-36>.
18. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 56–66. [Pozhilova EV, Novikov VE, Novikova AV. Pharmacodynamics and clinical applications of preparations based on hydroxypyridine. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2013;12(3):56-66. (In Russ.)]
19. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 12–22. [Pozhilova EV, Novikov VE, Urakov AL. The possibilities of pharmacological regulation of the processes of adaptation to dental constructions. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):12-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF15212-22>.
20. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41. – № 4. – С. 497–502. [Prozorovskii VB, Prozorovskaya MP, Demchenko VM. Rapid-method for determining the average effective dose and its errors. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1978;41(4):497-502. (In Russ.)]
21. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 67. [Turgeneva LB, Novikov VE, Pozhilova EV. Treatment of inflammatory diseases of parodont by mexidol. *Patogenez*. 2011;9(3):67. (In Russ.)]
22. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте / Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы международной заочной научной конференции. – Челябинск, 2012. – С. 24–29. [Xajbullina ZR, Vaxidova NT. The state of peripheral blood in acute hypoxia in the experiment. (Conference proceedings) *Medicina: vyzovy segodnyashnego dnya*. Chelyabinsk; 2012. P. 24-29. (In Russ.)]
23. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб.: Изд-во Военно-медицинской академии, 2010. – 912 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Cygan VN. *Metabolicheskie korrektory gipoksii*. Saint Petersburg: Izd-vo Voenno-meditsinskoj akademii; 2010. 912 p. (In Russ.)]

♦ Информация об авторах

Игорь Михайлович Гнеушев — соискатель кафедры фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: gneushev68@mail.ru.

Елена Васильевна Пожилова — ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: nau@sgma.info.

Наталья Павловна Катунина — д-р биол. наук, профессор кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний. ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. академика И.Г. Петровского» Минобрнауки России, Брянск. E-mail: npkatunina@mail.ru.

♦ Information about the authors

Igor M. Gneushev — Candidate of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia. E-mail: gneushev68@mail.ru.

Elena V. Pozhilova — Assistant, Department of Orthopedic Dentistry with a course of Orthodontics. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

Natalia P. Katunina — Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Physical Education and Fundamentals of Medical Knowledge, Bryansk State University named after Academician I.G. Petrovsky, Bryansk, Russia. E-mail: npkatunina@mail.ru.