

# ИЗМЕНЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО СЕЛЕНСОДЕРЖАЩЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО ВЕЩЕСТВА

УДК 612.5 : 546.23+612.273

© Д. В. Сосин<sup>1</sup>, А. В. Евсеев<sup>1</sup>, Э. А. Парфенов<sup>2</sup>, П. Д. Шабанов<sup>3</sup><sup>1</sup> Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск;<sup>2</sup> НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН, Москва;<sup>3</sup> «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

## Ключевые слова:

энергетический обмен; кислород; острая гипоксия; крысы.

## Резюме

В опытах на крысах проведена оценка стандартного энергетического обмена у крыс на фоне действия нового селенсодержащего металлокомплексного вещества πQ1983 после введения внутрь в дозе 100 мг/кг. В качестве средства сравнения был использован известный антигипоксикс амтизол в той же дозе. Установлено, что через 90 мин после применения вещество πQ1983 снижает степень напряжения энергетических процессов в организме с  $194,4 \pm 0,7$  ккал/сут/кг (контроль) до  $74,5 \pm 0,5$  ккал/сут/кг (πQ1983), при этом эффект амтизола не был достоверен. Также обнаружено, что в условиях нарастающей острой экзогенной гипоксии вещество πQ1983 значительно, а амтизол в меньшей мере снижают скорость потребления животными кислорода, что может повышать их устойчивость к недостатку кислорода. Снижение кислородопотребления, вероятно, обусловлено тормозящим влиянием изученных веществ, и, особенно, вещества πQ1983, на энергоёмкие процессы в организме.

## ВВЕДЕНИЕ

Существует мнение, что перспективным способом повышения резистентности организма к острой экзогенной гипоксии может служить своевременное применение фармакологических средств, снижающих общую физическую активность [2, 6, 12]. Последнее гарантирует для индивидуума более экономный режим расходования доступных для дыхания кислородных ресурсов [2, 4]. Известно, что лимитирование тканевых и органных метаболических запросов может быть обеспечено веществами, относящимися к классу антигипоксантов — металлокомплексов [5, 14]. Ранее нами было показано, что одно из таких соединений, а именно селенсодержащее вещество πQ1983, эффективно защищает лабораторных животных (мышь, крыса) от последствий, обусловленных развитием острой экзогенной гипоксии. На фоне действия вещества πQ1983,

введенного парентерально или внутрь, повышение резистентности животных к гипоксическому воздействию сопровождалось признаками, косвенно свидетельствующими об ослаблении энергетического обмена. В частности, наблюдали снижение общей моторики подопытных животных, уменьшение ректальной температуры, развитие брадикардии и брадипноэ [5, 14].

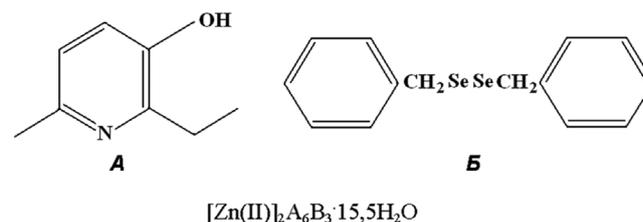
Химически вещество πQ1983 представляет собой гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилдиселенидо)]дицинк (II) пентадекасемигидрат — комплексное соединение двухвалентного цинка ( $Zn^{2+}$ ), замещенного 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридина и диорганодихалькогенида [15]. Формула вещества представлена на рисунке 1.

Целью работы явилась оценка влияния вещества πQ1983 после введения внутрь на величину стандартного энергетического обмена крыс и интенсивность потребления животными кислорода в условиях остро формирующегося гипоксического состояния экзогенной природы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 54 крысах самцах линии Wistar массой 170–180 г в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003). Предварительно животных делили на 6 групп по 9 особей.

В первой части исследования оценивали уровень энергетических затрат крыс после введения изученных веществ внутрь (*per os*). В связи с тем, что в опытах на животных определение основного



■ Рисунок 1. Химическая формула вещества πQ1983

обмена — показателя, наиболее объективно характеризующего скорость течения энергоемких процессов в организме, не представляется возможным, у крыс регистрировали параметр, известный в литературе как «стандартный энергетический обмен» (СтЭО) [19].

В качестве стандартизирующих соблюдали следующие условия:

- масса тела  $175 \pm 5$  г;
- нахождение в условиях вивария по 4–5 особей в клетке;
- постоянная температура окружающего воздуха  $20\text{--}22$  °С;
- ректальная температура перед опытом не менее  $36,5$  °С и не более  $37,5$  °С;
- последний прием пищи — за 12 ч до начала опыта;
- выполнение опыта в затемненной камере;
- соблюдение во время опыта режима тишины;
- проведение всех опытов в течение одной недели в одно и то же время суток — 09.00;
- приведение полученных результатов к стандартным условиям.

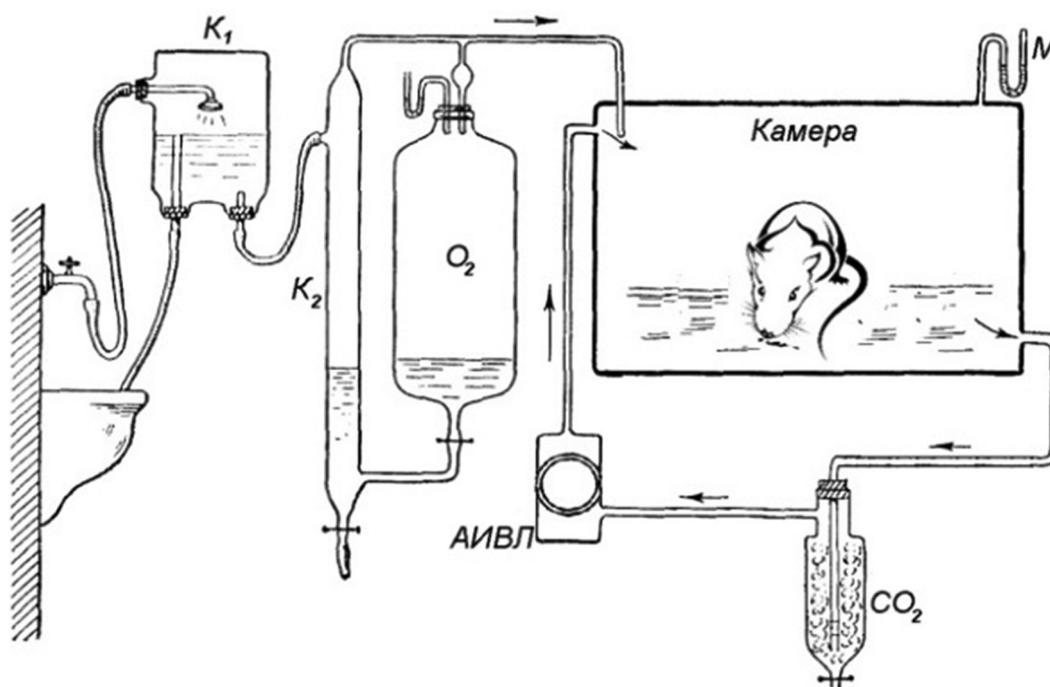
Собственно, определение величины СтЭО у крыс осуществляли с помощью модифицированного метода М. Н. Шатерникова [1], позволяющего непосредственно и в динамике оценивать объем потребляемого животным  $O_2$  (рис. 2). Перевод кислородных объемов в калорические единицы производили по классической методике А. Крога.

1-й опытной группе вещество  $\pi Q1983$  вводили внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив в 3 мл изотонического

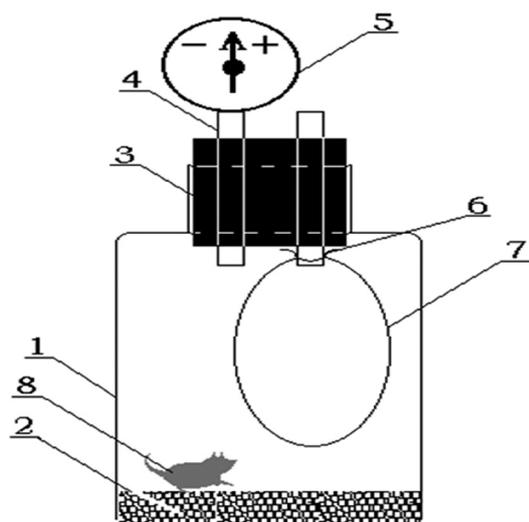
раствора NaCl. Веществом сравнения служил антигипоксикс амтизол. Антигипоксикс вводили 2-й опытной группе аналогичным способом в той же дозе. Животные 3-й (контрольной) группы получали через зонд 3 мл изотонического раствора NaCl. Период инкубации для всех крыс составлял 90 мин.

Перед каждым опытом камеру Шатерникова вентилировали в течение 20–30 мин, пропуская через нее атмосферный воздух. Для объективной параметризации полученных результатов проводили дополнительное тестирование модели с помощью кислородного газового анализатора АНК-7631 М (Россия, ФГУП «Смоленское ПО «Аналитприбор»), для чего на разных этапах опыта осуществляли забор проб воздуха из камеры Шатерникова с целью определения процентного содержания в ней  $O_2$ . По завершении периода адаптации животного к новым условиям (10–20 мин) приступали к эксперименту. Объем использованного для дыхания  $O_2$  отмечали через 15 мин после помещения крысы в камеру Шатерникова. Все полученные результаты приводили к стандартным условиям, после чего энергетические затраты животного рассчитывали по Крогу (ккал/сут/кг).

Во второй части исследования для воспроизведения на крысах  $O_2$ -дефицитного состояния применяли авторский способ моделирования острой гипоксии без гиперкапнии (ОГ-Гк) [5]. Формирование у животных состояния ОГ-Гк обеспечивали путем помещения их в стеклянные гипоксические камеры со свободным объемом 1,0 л. Для предупреждения развития у крыс состояния гиперкапнии использовали гранулы натронной извести (поглотитель  $CO_2$ )



■ Рисунок 2. Схема аппарата для исследования газообмена у крысы по модифицированному методу М. Н. Шатерникова [1]. АИВЛ — аппарат искусственной вентиляции легких;  $O_2$  — кислородная емкость;  $CO_2$  — поглотитель углекислоты (натронная известь);  $K_1$  и  $K_2$  — компенсаторы давления в емкости с кислородом;  $M$  — датчик атмосферного давления



■ Рисунок 3. Устройство для моделирования у крысы состояния острой гипоксии без гиперкапнии. 1 — стеклянная гипоксическая камера; 2 — гранулы натронутой извести (поглотитель  $\text{CO}_2$ ); 3 — резиновая пробка; 4 — трубка манометра; 5 — манометр; 6 — трубка компенсатора внутриемкостного давления; 7 — компенсатор внутриемкостного давления; 8 — крыса

в количестве 50 г. Наличие в гипоксической камере эластичного компенсатора внутриемкостного давления препятствовало возникновению в ходе опыта эффекта гипобарии, связанного с поглощением  $\text{CO}_2$  (рис. 3).

Перед началом экспериментов в гипоксических камерах тестировали качество воздуха с помощью электронных газоанализаторов АНК-7631 М ( $\text{O}_2$ ) и ГИАМ-301 ( $\text{CO}_2$ ) (Россия, ФГУП «Смоленское ПО «Аналитприбор»). Крыс в гипоксические камеры помещали при концентрациях  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  не ниже 20,5% и не выше 0,04% соответственно.

Для изучения воздействия вещества  $\pi\text{Q1983}$  и амтизола на скорость потребления крысами  $\text{O}_2$  субстанции вводили так же, как и в первой части исследования в тех же дозах: 1-я группа — вещество  $\pi\text{Q1983}$ , 2-я группа — амтизол, 3-я (контрольная) группа — изото-

нический раствор  $\text{NaCl}$ . После помещения животных в условия эксперимента (ОГ-Гк) их гибель констатировали в момент полной остановки дыхания.

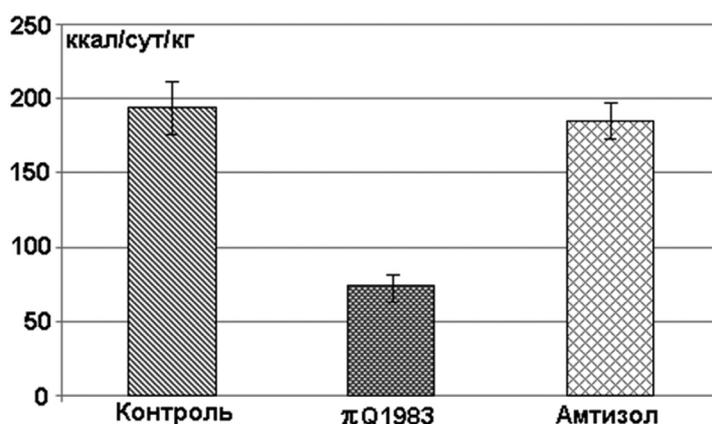
Статистическую и графическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

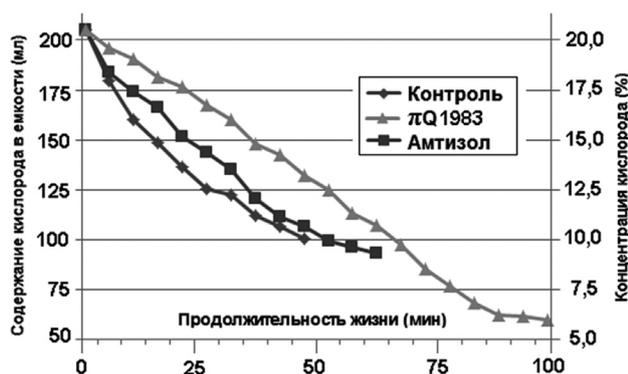
На первом этапе исследования для определения величины СтЭО животных последовательно помещали в камеру Шатерникова. Было установлено, что скорость потребления  $\text{O}_2$  крысами контрольной и обеих опытных групп составила соответственно:  $0,64 \pm 0,37$  мл/ч/г (вещество  $\pi\text{Q1983}$ );  $1,59 \pm 0,42$  мл/ч/г (амтизол);  $1,67 \pm 0,53$  мл/ч/г (контроль). Результат, полученный нами в опытах на крысах контрольной группы, в целом соответствовал данным литературных источников [1, 19]. С помощью усредненного калорического эквивалента кислорода Крога объемные величины были переведены в калорические единицы (рис. 4).

Как видно из диаграмм, средняя величина СтЭО для крыс контрольной группы составляла  $194,4 \pm 0,7$  ккал/сут/кг, что соответствует уровню средних энергетических потребностей для белой крысы [19]. Применение вещества  $\pi\text{Q1983}$  в дозе 100 мг/кг внутрь приводило к снижению СтЭО — спустя 15 мин от начала измерения показатель составлял  $74,5 \pm 0,5$  ккал/сут/кг.

Влияние амтизола на СтЭО было гораздо слабее в сравнении с эффектом вещества  $\pi\text{Q1983}$  — спустя 15 мин опыта отмечали лишь тенденцию к снижению показателя. Тем не менее последнее не исключало возможность отрицательного влияния амтизола на энергетический обмен крыс, находящихся в условиях формирования острой экзогенной гипоксии.



■ Рисунок 4. Влияние вещества  $\pi\text{Q1983}$  и амтизола на стандартный энергетический обмен крыс после введения внутрь в дозе 100 мг/кг



■ Рисунок 3. Динамика потребления крысами  $O_2$  из доступного для дыхания воздуха в контроле и на фоне действия вещества  $\pi Q1983$  (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения внутрь

Во второй части исследования изучали влияние тех же веществ на скорость потребления крысами  $O_2$  в условиях остро формирующейся экзогенной гипоксии. Как видно из представленных на рисунке 5 графиков, после помещения животных контрольной группы в гипоксические камеры на протяжении первых 10 мин опыта исходная скорость потребления  $O_2$  в среднем составляла  $4,48 \pm 0,23$  мл/мин и оставалась относительно постоянной, из чего можно было заключить, что при снижении концентрации  $O_2$  с обычного уровня (20,5–21,0%) до 16,1% интактные животные не испытывали дискомфорта, вызываемого дефицитом  $O_2$ .

На протяжении последующих 15 мин концентрация  $O_2$  в доступном для дыхания воздухе снижалась до 12,5% при стабильной скорости его потребления  $2,27 \pm 0,15$  мл/мин. Таким образом, несмотря на усугубление гипоксического статуса, скорость потребления  $O_2$  в сравнении с первыми 10 минутами присутствия крыс в гипоксических камерах была достоверно ниже исходной (~ в 2 раза).

Далее и вплоть до конца эксперимента скорость потребления  $O_2$  в среднем составляла 1,25 мл/мин, т.е. не превышала 28,1% от исходного значения. Как правило, гибель крыс контрольной группы наблюдали на 47 мин опыта при конечной концентрации  $O_2$  10,3%.

Введение крысам металлокомплексного соединения  $\pi Q1983$  (1 опытная группа) приводило к существенному снижению скорости потребления  $O_2$  (рис. 5). Так, по завершении периода инкубации стартовая скорость  $O_2$ -потребления замедлялась в 3 раза, по сравнению с результатом, полученным в опытах на крысах контрольной группы, и составляла  $1,46 \pm 0,12$  мл/мин. Дальнейшие наблюдения показали, что на протяжении 80 мин эксперимента уровень потребления  $O_2$  оставался стабильно низким, а в последние 15 мин падал до  $0,56 \pm 0,07$  мл/мин. Следует подчеркнуть, что животные, защищенные веществом  $\pi Q1983$ , погибали в среднем через 98 мин после их помещения в условия ОГ-Гк при концентрации  $O_2$  порядка 6,0%.

Последствия введения крысам вещества сравнения амтизола (2-я опытная группа) во многом напоминали эффект, наблюдавшийся на фоне действия вещества  $\pi Q1983$ , но были менее выразительными. Так, в течение первых 5 мин скорость потребления животными  $O_2$  составляла  $4,18 \pm 0,18$  мл/мин и достоверно не отличалась от исходного показателя контрольной группы. Последующие 30 мин наблюдали значимое в сравнении с группой контроля замедление скорости  $O_2$ -потребления до  $2,11 \pm 0,16$  мл/мин, а с момента достижения концентрации  $O_2$  12,2% и вплоть до завершения опыта —  $1,10 \pm 0,08$  мл/мин. Критическая концентрация  $O_2$ , при которой наступала гибель крыс 2-й опытной группы составила 9,3%. Следует отметить, что влияние вещества  $\pi Q1983$  на интенсивность потребления животными кислорода в течение всего эксперимента было более отчетливым, чем действие амтизола.

Таким образом, в описанной серии опытов была продемонстрирована способность изученных веществ существенно снижать скорость потребления крысами  $O_2$ . Эффект обнаруживал себя как в обычных условиях (сразу по завершении периода инкубации), так и в ходе гипоксического эпизода (ОГ-Гк), что не исключает, а скорее предполагает возможность его участия в реализации противогипоксического действия изученных веществ.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, полученные данные в целом подтвердили способность селеносодержащего металлокомплексного соединения  $\pi Q1983$  оказывать отчетливое тормозное влияние на интенсивность протекания энергетических процессов в организме млекопитающих, что также проявилось в достоверном снижении скорости потребления крысами кислорода — показателя во многом предопределяющего уровень напряжения метаболических процессов в животных тканях.

Как показали опыты первой части исследования, после введения внутрь вещества  $\pi Q1983$  и средства сравнения амтизола в дозах 100 мг/кг СтЭО достоверно уменьшался только у животных 1-й опытной группы (вещество  $\pi Q1983$ ) на 61,7%. В свою очередь, введение животным амтизола (2-я опытная группа) сопровождалось лишь тенденцией снижения показателя.

В. М. Виноградов и соавторы [3] в экспериментах на мышах с использованием предшественника амтизола антигипоксанта гутимина впервые обнаружили способность вещества снижать ректальную температуру животных и замедлять энергетический обмен. Оба феномена в дальнейшем рассматривались исследователями как явления, предопределяющие возможность экономии наличных кислородных ресурсов организмом и степень ее выраженности.

Во второй части исследования было установлено, что введение крысам изученных веществ ( $\pi$ Q1983, амтизол) внутрь в изучаемой дозе приводило к изменению динамики потребления  $O_2$  животными из воздуха, ограниченного объемом гипоксической камеры. После применения обоих веществ, крысы, переживавшие состояние остро нарастающей гипоксии, потребляли  $O_2$  с меньшей интенсивностью в сравнении с животными контрольной группы. Так, через 90 мин (период инкубации) после введения вещества  $\pi$ Q1983 скорость потребления животными  $O_2$  была в 3 раза ниже, чем в контроле. Следует отметить, что на заключительных этапах опытов, т. е. в течение последних 10–15 мин, признаки жизни у крыс (дыхание, моторика) сохранялись на фоне резкого замедления скорости потребления  $O_2$ , которая составляла всего  $0,56 \pm 0,07$  мл/мин, в то время как гибель животных наступала при критической концентрации  $O_2$  около 6,0% (в контрольной группе — 10,3%,  $p < 0,005$ ).

На протяжении всех опытов с применением вещества  $\pi$ Q1983 в условиях ОГ-Гк скорость потребления  $O_2$  крысами была существенно ниже, чем тот же показатель в контрольной группе. Предположительно, это могло способствовать более экономному расходованию кислородных ресурсов и, в свою очередь, повышало вероятность успешного переживания животными гипоксического эпизода, несмотря на непрерывное ухудшение качества вдыхаемого воздуха.

В свою очередь амтизол при тех же условиях не оказывал значительного влияния на стартовый уровень  $O_2$ -потребления. Однако в условиях гипоксического эксперимента его отрицательное влияние на данный показатель было достоверным, причем крысы погибали по достижении более низких концентраций  $O_2$  (9,3%) в сравнении с контролем (10,3%,  $p < 0,05$ ). Следует подчеркнуть, что несмотря на сравнительно слабое влияние амтизола на скорость потребления  $O_2$  крысами, в условиях ОГ-Гк антигипоксикант заметно увеличивал продолжительность жизни животных и повышал их способность выдерживать более жесткие условия гипоксии.

Результаты экспериментов позволили предположить, что вещество  $\pi$ Q1983 в условиях формирования у крыс состояния острой экзогенной гипоксии лучше оптимизирует процессы потребления  $O_2$  тканями в сравнении с антигипоксикантом амтизолом. При этом нельзя не отметить, что оба изученных соединения значимо повышали резистентность животных к предельно низким концентрациям  $O_2$ .

Согласно имеющимся литературным данным, фармакологические вещества, антигипоксический эффект которых имеет обыкновение возрастать по мере углубления гипоксического состояния, относят к категории так называемых «истинных» антигипоксикантов [11, 12]. В зависимости от выраженности гипоксического статуса, подобного типа

антигипоксические средства, к которым причисляют и амтизол, способны существенно повышать как пассивную, так и активную резистентность организма к острой гипоксии, в то же время обеспечивая достаточный уровень деятельности его наиболее динамичных функциональных систем и жизненно важных органов [8].

В соответствии с полученными результатами, вещество  $\pi$ Q1983 и, в меньшей степени, антигипоксикант амтизол особенно заметно ограничивали скорость потребления  $O_2$  животными в период, когда их состояние становилось особенно тяжелым. В связи с этим не исключается вероятность того, что вещество  $\pi$ Q1983 реализует свой гипоксопротекторный эффект посредством тех же механизмов, что и «истинные» антигипоксиканты, обеспечивая выживание организма в экстремальных условиях, в первую очередь, за счет замедления скорости потребления доступного для дыхания  $O_2$ . Следует отметить, что защитные эффекты антигипоксикантов любого типа, включая и «истинные», не могут заменить собой кислород, т. к. наблюдаются лишь в относительно узких пределах, обычно на фоне значительного кислородного дефицита [16].

Так как кислородные запросы организма находятся в прямо пропорциональной зависимости с интенсивностью течения энергоемких химических реакций [10, 12, 13, 16], представлялось необходимым сопоставить реальные энергетические затраты крыс до и после введения выбранных для изучения химических соединений. Комбинация методов Шатерникова и Крога обеспечила достаточную точность полученных результатов, характеризующих степень напряжения энергетических процессов у животных. В ходе исследования для крыс контрольной группы была установлена средняя величина СтЭО — 185,1 ккал/сут/кг, соответствующая данным литературных источников [19].

Известно, что при развитии острой экзогенной гипоксии любые мероприятия, направленные на некритическое ограничение потребления тканями  $O_2$ , способствуют сохранению базового уровня активности энергетических процессов, особенно в жизненно важных органах [12, 16]. При этом возможности организма по экономии кислородных ресурсов могут быть реализованы различными способами. Так, есть мнение, что  $O_2$ -сбережение может осуществляться на клеточном уровне посредством ограничения процессов нефосфорилирующего окисления, вплоть до полного их прекращения за счет подавления кислородзависимого микросомального окисления [9]. В частности, представлены доказательства способности аминотиоловых антигипоксикантов (гутимин, амтизол) при развитии гипоксии ингибировать активность кислородзависимой монооксигеназной системы микросом печени. Эффект был продемонстрирован в опытах на мышах, выполненных по методике «гексеналовый

сон» [9, 20]. Исходя из этого, не исключено, что вещество  $\pi$ Q1983, обладая в сравнении с амтизолом более выраженным антигипоксическим действием, также способно тормозить активность ферментной системы микросом, что, в конечном счете, может приводить к снижению расходов  $O_2$  в кислородзависимых биохимических реакциях. В итоге, подавление антигипоксантами монооксигеназной системы предоставляет возможность митохондриальному компартменту клетки с еще большим успехом доминировать в борьбе за  $O_2$  [17].

В связи с этим представляет определенный интерес гипотеза А. В. Евсеева (2007). Автор в опытах по изучению влияния металлокомплексного соединения аминотиоловой структуры  $\pi$ Q1104 (комплексобразователь —  $Zn^{2+}$ ) на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга крыс обнаружил факты, подтверждающие прямое угнетающее действие вещества на дыхание митохондрий. По предположению А. В. Евсеева, наиболее вероятной точкой реализации антигипоксического действия вещества  $\pi$ Q1104 в дыхательной цепи митохондрий мог служить ее цитохромный фрагмент. Последнее подтверждается данными других авторов, в соответствии с которыми  $Zn^{2+}$  существенно ограничивает объемы электронных потоков в области цитохромов дыхательной цепи на участке *b-c* [7, 18, 21]. Указанный феномен способен заметно повысить экономичность процессов окислительного фосфорилирования, что может затруднить процесс оперативного использования внутриклеточных резервов  $O_2$ , в первую очередь, за счет предупреждения чрезмерно быстрого окисления митохондриями НАД-зависимых субстратов [18, 21]. В частности, присутствие  $Zn^{2+}$  в составе молекулы металлокомплекса способно при развитии острой гипоксии ограничить фазную активацию НАД-зависимого окисления в митохондриях энергоемких органов и тканей, что позволяет существенно отдалить наступление ее терминальной стадии. Так как вещество  $\pi$ Q1983 в составе молекулы тоже содержит  $Zn^{2+}$  и, подобно соединению  $\pi$ Q1104, является металлокомплексным соединением, представленный гипотетический механизм действия может иметь место в ходе реализации антигипоксического эффекта данного вещества при развитии острой экзогенной гипоксии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты, в соответствии с которыми вещество  $\pi$ Q1983 продемонстрировало способность существенно замедлять скорость потребления животными кислорода на фоне снижения стандартного энергетического обмена, позволяют с большой вероятностью предположить, что в условиях остро формирующегося гипоксического состояния экзогенной природы за-

щитный эффект указанного соединения осуществляется благодаря его способности ограничивать потребление организмом энергии из базовых источников. В первую очередь, это должно касаться кислородных ресурсов, используемых тканями для реализации реакций быстрой адаптации к острой гипоксии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. С., Березина М. П., Василевская Н. Е. и др. Большой практикум по физиологии человека и животных / Под ред. Л. Л. Васильева и И. А. Ветюкова. — 1954. — 606 с.
2. Андриадзе Н. А., Сукоян Г. В., Отаришвили Н. О. и др. Антигипоксикант прямого действия энергосистем в лечении ОИМ // Рос. мед. вести. — 2001. — № 2. — С. 31–42.
3. Виноградов В. М., Гречко А. Т. Влияние гутими на процессы запоминания у крыс // Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. — Кишинев, 1973. — С. 127–129.
4. Виноградов В. М., Смирнов А. В. Антигипоксиканты важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксиканты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — Вып. 1. — С. 23.
5. Евсеев А. В., Шабанов П. Д., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. — СПб.: Элби-СПб, 2007. — 224 с.
6. Зарубина И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксикантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 19–28.
7. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2004. — № 2. — С. 2–11.
8. Наливаева Н. Н., Плесева С. А., Чекулаева У. Б. и др. Влияние амтизола на биохимические показатели синапсом коры больших полушарий мозга крыс в условиях гипоксии // Физиол. человека. — 1994. — Т. 20, № 6. — С. 112–117.
9. Плужников Н. Н., Софронов Г. А. Антигипоксиканты как усилители естественных защитно-адаптационных реакций организма на гипоксию // Антигипоксиканты и актопротекторы: итоги и перспективы. Мат. Рос. науч. конф. — СПб, 1994. — С. 79.
10. Потиевская В. И., Чижов А. Я. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кислородный метаболизм пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. — М., 1997. — С. 238–250.
11. Румянцева С. А., Беневольская Н. Г., Кузнецов О. Р. и др. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // Рус. мед. журнал. — 2007. — Т. 15, № 10 (291). — С. 855–859.
12. Семиголовский Н. Ю. Клиническая классификация антигипоксикантов // Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях. Мат. Всерос. науч. конф. — СПб, 2004. — С. 100–102.
13. Соколова Н. А., Говорин А. В. Взаимосвязь некоторых метаболических и электрофизиологических показателей у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма // Забайкальский мед. вестник. — 2006. — № 4. — С. 4–7.
14. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А. и др. Антигипоксическое действие металлокомплексных селеносодержащих веществ при различных способах введения // Вест. СГМА. — 2012. — № 2. — С. 34–40.

15. Сосин Д. В., Парфенов Э. А., Евсеев А. В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение № 2472503.
16. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А. Б. Белевитина. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 912 с.
17. Agani F. H., Pichiul P., Chavez J. P. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 35863–35867.
18. Branden M., Tomson F., Gennis R. B., Brzezinski P. The entry point of the K-proton-transfer pathway in cytochrome c oxidase // Biochem. — 2002. — Vol. 41. — P. 10794–10798.
19. Prosser C. L. Oxygen, breathing and metabolism // Comparative animal physiology. Third edition, Vol. I / Ed. C. L. Prosser. — Philadelphia–London–Toronto: W. B. Saunders company, 1973. — 563 p.
20. Roffman M., Lal H. Stimulus control of hexobarbital narcosis and metabolism in mice // Journal Pharmacol. Experim. Ther. — 1974. — Vol. 191, N 3. — P. 358–369.
21. Song Y., Michonova-Alexova E., Gunner M. R. Calculated Proton Uptake on Anaerobic Reduction of Cytochrome c Oxidase: Is the Reaction Electroneutral? // Biochem. — 2006. — Vol. 45. — P. 7959–7975.

#### DYNAMICS OF ENERGY METABOLISM UNDER ACTION OF NEW SELENIUM CONTAINING METAL-COMPLEX SUBSTANCE

Sosin D. V., Yevseyev A. V., Parfenov E. A., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** The value of standard energy metabolism had measured on rats after intragastral (oral) administration of the new selenium containing metal-complex substance  $\pi$ Q1983 in dose 100 mg/kg. The well-known antihypoxant amthizol was used as a substance of comparison in a same dose. The substance  $\pi$ Q1983 administered 90 min before study was shown to decrease the activity of energy processes in organism from  $194.4 \pm 0.7$  kcal/day/kg to  $74.5 \pm 0.5$  kcal/day/kg but effect of amthizol was not reliable. It was revealed also that both substances ( $\pi$ Q1983 significantly, amthizol slightly) decreased the oxygen consumption rate during rising acute exogenous hypoxia that could form high resistance level to oxygen insufficiency in rats. Probably, the decrease of oxygen consumption is due to the inhibitory effects of the substances studied, especially substance  $\pi$ Q1983, on active energetic processes in the organism.

◆ **Key words:** energy metabolism; oxygen; acute hypoxia; rats.

#### ◆ Информация об авторах

*Сосин Денис Владимирович* — к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

*Евсеев Андрей Викторович* — д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Парфенов Эдгар Андреевич* — д. х. н., заведующий лабораторией. НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН. 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: phcao@yandex.ru.

*Шабанов Петр Дмитриевич* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Sosin Denis Vladimirovich* — PhD (Physiology and Pharmacology), Assistant Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

*Yevseyev Andrey Viktorovich* — Doctor of Med. Sci. (Physiology and Pharmacology), Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Parfenov Edgar Andreyevich* — Doct. of Chem. Sci. (Chemistry), Head of laboratory. Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors of Russian Oncological Scientific Center. 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, Russia. E-mail: phcao@yandex.ru.

*Shabanov Petr Dmitriyevich* — Doct. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.