

ТЕСТИРОВАНИЕ НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ НОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 616-001.8:615.355
DOI: 10.17816/RCF15446-52

© **А.В. Евсеев¹, Д.В. Сурменёв¹, Э.А. Парфёнов², М.А. Евсеева¹, Д.В. Сосин¹, Я.В. Тишкова¹, Е.О. Маркова¹**

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва

Для цитирования: Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Парфёнов Э.А., и др. Тестирование на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 46–52. doi: 10.17816/RCF15446-52

Поступила в редакцию 15.05.2017

Принята к печати 12.12.2017

Ключевые слова:

мыши; острая гипоксия; селенсодержащие металлокомплексные соединения; антигипоксанты.

Резюме

Цель — тестирование новых селенсодержащих металлокомплексных (Zn^{2+}) соединений на модели острой гипоксии с гиперкапнией в опытах на мышах на предмет обнаружения антигипоксического эффекта. **Методы.** В опытах на мышах, подвергнутых воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк), осуществлен скрининг антигипоксантов среди 11 новых селенсодержащих металлокомплексных соединений. Состояние ОГ + Гк у животных формировали путем помещения в герметизированные стеклянные емкости со свободным объемом 0,25 л. Вещества вводили внутривентриально однократно за 60 мин до помещения мышей в условия ОГ + Гк в дозах 10, 25 и 50 мг/кг. В качестве критерия антигипоксического действия использовали показатель «продолжительность жизни». На различных этапах

исследования у животных измеряли ректальную температуру. **Результаты.** Антигипоксический эффект продемонстрировали 4 соединения из 11 ($\pi Q2719$, $\pi Q2720$, $\pi Q2721$, $\pi Q2882$). Наиболее выраженный эффект по показателю продолжительности жизни был обнаружен у вещества $\pi Q2721$. В этом случае отмечали прямую положительную зависимость между дозой и результатом — дозы 10, 25 и 50 мг/кг обеспечивали прирост продолжительности жизни на 25,1; 81,7 ($p < 0,05$) и 186,1 % ($p < 0,005$) соответственно в сравнении с контролем. Эффективность эталонного вещества $\pi Q1983$ была сопоставима с эффективностью $\pi Q2721$, но в дозе 50 мг/кг уступала новому соединению. **Заключение.** Результатом тестирования 11 новых металлокомплексных соединений (Zn^{2+}), содержащих в структуре лиганда селен, на модели острой гипоксии с гиперкапнией явилось обнаружение у вещества $\pi Q2721$ антигипоксических свойств, подтвержденных существенным увеличением на фоне его применения в дозах от 25 до 50 мг/кг продолжительности жизни мышей и дозозависимым снижением ректальной температуры.

TESTING OF NEW SELENIUM CONTAINING METAL COMPLEX COMPOUNDS BY ACUTE HYPOXIA-HYPERCAPNIA METHOD

© **A.V. Yevseyev¹, D.V. Surmenev¹, E.A. Parfenov², M.A. Yevseyeva¹, D.V. Sosin¹, Ya.V. Tishkova¹, E.O. Markova¹**

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

²National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

For citation: Yevseyev AV, Surmenev DV, Parfenov EA, et al. Testing of new selenium containing metal complex compounds by acute hypoxia-hypercapnia method. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(4):46-52. doi: 10.17816/RCF15446-52

Received: 15.05.2017

Accepted: 12.12.2017

◆ **Keywords:** mice; acute hypoxia-hypercapnia; selenium containing metal complex compounds; antihypoxants.

◆ **Abstract. Aim.** To test the new selenium containing metal complex (Zn^{2+}) compounds by acute hypoxia-hypercapnia method in experiments on mice for antihypoxic effect finding. **Methods.** The screening of antihypoxants in experiments on mice placed in acute hypoxia-hypercapnia condition (AH + H) among 11 new metal complex selenium

containing compounds have been performed. Condition of AH + H in animals was formed by their placing in hermetic glass boxes with 0.25 L free volume. Each substance has been used once by intraperitoneal introduction 60 min. before mice placing in AH + H area in doses 10, 25, and 50 mg/kg. The “life span” parameter was used as a criterion of antihypoxic activity. At the definite steps of investigation all animals where undergone to rectal temperature measuring. **Results.** The antihypoxic effect was shown

by 4 compounds among 11 (π Q2719, π Q2720, π Q2721, π Q2882). The greatest result in life span was found in substance π Q2721. In this case the right positive interaction between doses of substances and results was marked – doses 10, 25 and 50 mg/kg provide life span enlargements to 25.1, 81.7 ($p < 0.05$), and 186.1% ($p < 0.005$) in comparison with control groups correspondently. The efficiency of etalon substance π Q1983 was near to that of

π Q2721 but in dose 50 mg/kg it becomes weaker in activity than new compound. **Conclusion.** The test resultant of 11 new metal complex (Zn^{2+}) substance with selenium in structure of ligand in use of acute hypoxia-hypercapnia method shows the π Q2721 as an antihypoxant that was confirmed by significant mice life span enlargement after doses 25 and 50 mg/kg during its action that according with dose-dependent rectal temperature decrease.

Известно, что остро формирующаяся гипоксия с гиперкапнией (ОГ + Гк) представляет собой тяжелое состояние, нередко осложняющее деятельность человека в ходе выполнения профессиональных обязанностей, особенно в экстремальных условиях [1]. В литературе приводятся сведения о возможности повышения устойчивости организма к ОГ + Гк с помощью лекарственных веществ и вновь синтезированных химических агентов, относящихся к классу антигипоксантов [11]. Поиск средств фармакологической защиты от последствий острой гипоксии вовлек в орбиту изучения целый ряд химических соединений из категории металлокомплексов, имеющих в основе, как правило, некий переходный металл и высокоактивный биологический лиганд (лиганды) [8]. Важной характеристикой такого рода соединений является высокий уровень редокс-активности в биологических средах, что на первых этапах их изучения привело к появлению термина «физиологически совместимые антиоксиданты» или ФСАО.

В последующем было установлено, что наиболее выраженным антигипоксическим эффектом из всего массива изученных металлокомплексных соединений обладают вещества, которые в качестве комплекссообразователя содержат Zn^{2+} , а лигандом (лигандами) в молекуле выступают элементы конструкции, интегрирующие атом (атомы) серы или же селена.

Цель работы заключалась в тестировании на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых селеносодержащих металлокомплексных (Zn^{2+}) соединений в опытах на мышах на предмет выявления у них антигипоксического эффекта.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 266 мышах-самцах линии CBF1 массой 20–30 г. Для тестирования веществ была использована популярная в подобных экспериментах модель ОГ + Гк [7]. Состояние гипоксии у животных формировали путем помещения в герметизированные стеклянные емкости со свободным объемом 0,25 л. В ходе наблюдения в качестве критерия антигипоксического действия использовали показатель «продолжительность жизни». Гибель мышей констатировали сразу же после возникновения стойкого апоноэ. Кроме того, за 60 мин до начала опыта и перед помещением в условия ОГ + Гк у животных измеряли ректальную температуру с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Всего было исследовано 11 ранее не изучавшихся селеносодержащих металлокомплексных соединений (табл. 1). Вещества растворяли в физиологическом растворе NaCl (0,3 мл) и вводили внутривентриально (в/б) однократно до помещения

■ Таблица 1. Общая характеристика исследованных селеносодержащих комплексных соединений цинка

Шифр ХС	Лиганд L ¹	Лиганд L ²	Основание В	Заряд комплексного соединения	Kat или An
π Q2717	Диселенодипропионовая кислота	Никотиновая кислота	Нет	Нейтральный	Нет
π Q2718	Диселенодипропионовая кислота	Никотиновая кислота	Никотиновая кислота	Дианион	Н
π Q2719	Диселенодипропионовая кислота	Нет	Пиколиновая кислота	Дианион	Н, Na
π Q2720	Диселенодипропионовая кислота	Нет	Диселенодипропионовая кислота	Нейтральный	Нет
π Q2721	Диселенодипропионовая кислота	Уксусная кислота	Нет	Дианион	Na
π Q2759	Яблочная кислота	Нет	Селенадиазол	Нейтральный	Нет
π Q2834	Никотиновая кислота	Нет	Селеновый аналог энцефабола	Дикатион	Анион 5-сульфосалициловой кислоты
π Q2835	γ -Аминомасляная кислота	Янтарная кислота	Селеновый аналог энцефабола	Дианион	Na
π Q2841	Конъюгат аллилизотиоцианата с γ -аминомасляной кислотой	Нет	Селеновый аналог энцефабола	Дикатион	Салицилат
π Q2882	Дигидрохверцетин	Пикамилон	Тетрагидроселенабензодиазол	Нейтральный	Нет
π Q2886	Дигидрохверцетин	Нет	Ди (4-гидроксибензил) диселенид	Нейтральный	Нет
π Q1983	3-Гидрокси-2-этил-6-метилпиридин	нет	Дибензилдиселенид	Нейтральный	Нет

в условия ОГ + Гк в дозах 10, 25 и 50 мг/кг. В контрольных группах для инъекций использовали равнотенный объем растворителя. В условия опыта мышей помещали через 60 мин (период инкубации) после окончания всех подготовительных действий.

В качестве препарата сравнения было выбрано вещество пQ1983, зарекомендовавшее себя как антигипоксикант метаболического типа действия в экспериментах на различных видах животных (мышь, крыса, кошка). Вещество пQ1983 — гексакис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилдиселенидо)] дицинк(II) пентадекасемигидрат представляет собой комплексное соединение двухвалентного цинка, замещенного 3-гидроксипиридина и диорганодихалькогенида (см. рис. 1):

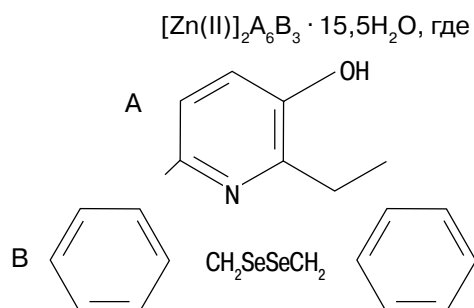


Рис. 1. Общая формула и структура лигандов вещества пQ1983 (вещество сравнения)

Вещество пQ1983 животным вводили тем же способом в аналогичных дозах за 60 мин до помещения в условия ОГ + Гк.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как было установлено, защитное действие новых селеносодержащих металлокомплексных соединений после их в/б введения мышам в условиях ОГ + Гк проявлялось в различной степени — от нулевого

до ярко выраженного. Из табл. 2 видно, что искомый эффект продемонстрировали всего 4 соединения из 11, а именно вещества пQ2719, пQ2720, пQ2721, пQ2882. Следует отметить, что все названные вещества, за исключением пQ2882, оказывали угнетающее действие на поведение и общее состояние животных после введения субстанций в дозах 25, 50 мг/кг. Это проявлялось снижением двигательной и исследовательской активности, а также замедлением частоты дыхательных движений, отказом от пищи.

Из четырех активных соединений наиболее выраженный эффект по показателю продолжительности жизни продемонстрировало вещество пQ2721. Отмечали прямую положительную зависимость между дозой и результатом. В частности, дозы 10, 25 и 50 мг/кг обеспечивали прирост продолжительности жизни на 25,1; 81,7 ($p < 0,05$) и 186,1 % ($p < 0,005$) соответственно в сравнении с контролем. Менее существенным, но дозозависимым явилось действие вещества пQ2882, которое обеспечивало в соответствии с выбранным диапазоном доз следующую последовательность эффектов — 7,7; 35,8 ($p < 0,05$) и 129,0 % ($p < 0,05$). В свою очередь, вещества пQ2719 и пQ2720 проявляли себя лишь в одной из трех использованных дозировок. Так, пQ2719 в дозе 50 мг/кг увеличило продолжительность жизни мышей в условиях ОГ + Гк на 67,0 % ($p < 0,05$) при полном отсутствии эффекта в меньших дозах. Что касается вещества пQ2720, то в дозе 25 мг/кг оно увеличило изучаемый показатель на 79,8 % ($p < 0,05$), но было неэффективным в «крайних» дозах — 10 и 50 мг/кг.

Следует отметить, что в большинстве случаев антигипоксический эффект соединений обнаруживал себя на фоне индуцированного ими гипотермического действия, которое в наибольшей степени выявлялось у вещества пQ2721. Например, после введения указанного соединения в дозе 25 мг/кг наблюдали снижение ректальной температуры почти на 3 °C ($p < 0,005$), а в дозе 50 мг/кг — температура падала более чем на 5 °C ($p < 0,005$). Тем не менее из спектра положительно зарекомендовавших себя веществ наиболее отчетливый гипотермический эффект продемонстрировало соединение пQ2719.

■ Таблица 2. Влияние селеносодержащих соединений на ректальную температуру и продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией после внутрибрюшинного введения (в каждой группе, включая и контрольные, по 7 особей)

Шифр вещества	Доза, мг/кг	Ректальная температура до введения	Ректальная температура после введения	Разница температур	Продолжительность жизни, мин
Контроль	—	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	-0,3	29,63 ± 2,32
пQ2717	10	37,3 ± 1,8	37,2 ± 1,3	-0,1	32,45 ± 3,05
	25	36,5 ± 1,8	35,5 ± 1,3	-1,0	39,67 ± 3,54
	50	36,8 ± 1,5	34,9 ± 1,6*	-1,9	37,09 ± 2,98
Контроль	—	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	-0,3	29,63 ± 2,32
пQ2718	10	37,6 ± 1,4	37,7 ± 1,4	+0,1	25,67 ± 2,40
	25	37,5 ± 1,3	37,0 ± 1,8	-0,5	24,31 ± 2,15
	50	37,5 ± 1,5	34,5 ± 1,2*	-3	39,94 ± 2,83

Шифр вещества	Доза, мг/кг	Ректальная температура до введения	Ректальная температура после введения	Разница температур	Продолжительность жизни, мин
Контроль	–	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	–0,3	29,63 ± 2,32
πQ2719	10	37,0 ± 1,6	36,8 ± 1,6	–0,2	27,90 ± 2,63
	25	36,7 ± 1,8	34,5 ± 1,7*	–2,2	34,13 ± 2,70
	50	36,5 ± 1,4	32,7 ± 1,6**	–3,8	49,47 ± 3,33*
Контроль	–	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	–0,3	29,63 ± 2,32
πQ2720	10	37,3 ± 1,6	37,2 ± 1,3	–0,1	37,74 ± 3,22
	25	37,7 ± 1,7	35,5 ± 1,3*	–2,2	53,26 ± 3,63*
	50	36,5 ± 1,7	35,4 ± 1,5	–1,1	34,41 ± 3,05
Контроль	–	37,1 ± 1,4	37,0 ± 1,8	–0,1	33,04 ± 2,18
πQ2721	10	36,5 ± 1,5	36,3 ± 1,6	–0,2	42,33 ± 2,03*
	25	36,5 ± 1,4	33,6 ± 1,9**	–2,9	60,02 ± 3,57*
	50	36,9 ± 1,6	31,7 ± 1,8**	–5,2	94,54 ± 4,07**
Контроль	–	37,1 ± 1,4	37,0 ± 1,8	–0,1	33,04 ± 2,18
πQ2759	10	36,6 ± 1,5	36,6 ± 1,4	0	32,38 ± 2,78
	25	36,5 ± 1,4	36,2 ± 1,5	–0,3	31,57 ± 2,61
	50	37,0 ± 1,5	36,5 ± 1,7	–0,5	36,40 ± 3,10
Контроль	–	37,1 ± 1,4	37,0 ± 1,8	–0,1	33,04 ± 2,18
πQ2834	10	37,4 ± 1,6	37,1 ± 1,9	–0,3	24,03 ± 2,60*
	25	36,3 ± 1,7	36,5 ± 1,4	+0,2	30,69 ± 2,77
	50	37,3 ± 1,6	37,1 ± 1,7	–0,2	27,88 ± 2,92
Контроль	–	37,1 ± 1,4	37,0 ± 1,8	–0,1	33,04 ± 2,18
πQ2835	10	37,6 ± 1,5	37,5 ± 1,3	–0,1	32,85 ± 2,38
	25	37,0 ± 1,5	37,2 ± 1,7	+0,2	30,77 ± 2,73
	50	36,8 ± 1,8	36,8 ± 1,6	0	32,80 ± 2,99
Контроль	–	37,1 ± 1,4	37,0 ± 1,8	–0,1	33,04 ± 2,18
πQ2841	10	37,1 ± 1,5	37,0 ± 1,8	–0,1	33,65 ± 2,55
	25	36,5 ± 1,6	36,0 ± 1,6	–0,5	31,13 ± 2,48
	50	36,5 ± 1,9	36,9 ± 1,6	+0,4	27,54 ± 2,22
Контроль	–	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	–0,3	29,63 ± 2,32
πQ2882	10	36,9 ± 1,7	37,4 ± 1,4	+0,5	32,66 ± 2,13
	25	36,6 ± 1,3	38,1 ± 1,3*	+1,5	40,24 ± 3,30*
	50	36,3 ± 1,4	37,8 ± 1,5*	+1,5	67,85 ± 3,87*
Контроль	–	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	–0,3	29,63 ± 2,32
πQ2886	10	36,7 ± 1,8	36,7 ± 1,5	0	29,48 ± 2,83
	25	36,5 ± 1,8	38,0 ± 1,5*	+1,5	27,93 ± 2,75
	50	36,8 ± 1,6	36,9 ± 1,8	+0,1	25,73 ± 2,64
Контроль	–	37,5 ± 1,6	37,2 ± 1,7	–0,3	29,63 ± 2,32
πQ1983 (эталон)	10	37,2 ± 1,5	36,1 ± 1,6	–1,1	37,40 ± 2,08
	25	36,5 ± 1,3	33,2 ± 1,5**	–3,3	59,12 ± 3,21**
	50	36,9 ± 1,4	30,5 ± 1,7**	–5,4	74,77 ± 3,89**

Примечание: * достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контролем, ** достоверно ($p < 0,005$) в сравнении с контролем

Как видно из табл. 2, у вещества сравнения πQ1983 на модели ОГ + Гк после в/б введения в очередной раз было подтверждено наличие отчетливого антигипоксического эффекта в дозах 25 и 50 мг/кг, при этом продолжительность жизни животных увеличилась на 99,5 ($p < 0,05$) и 152,3 % ($p < 0,005$) соответственно. Таким образом, из представленных данных следует, что эффективность эталонного вещества была близка таковой для πQ2721, хотя в максимальной из изученных доз (50 мг/кг) уступала новому соединению ($p < 0,05$).

Неожиданным оказался факт обнаружения у двух соединений (πQ2882, πQ2886) позитивного влияния на ректальную температуру животных. Так, соедине-

ние πQ2882 в дозах 25 и 50 мг/кг статистически достоверно повышало температуру у мышей на 1,5 °C в обеих группах. В свою очередь соединение πQ2886 оказывало аналогичный по выраженности гипертермический эффект лишь в дозе 25 мг/кг ($p < 0,05$), в то время как в дозах 10 и 50 мг/кг подобного явления не отмечали.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе тестирования на модели ОГ + Гк 11 новых металлокомплексных соединений, содержащих в структуре лигандов селен, было установ-

лено, что способность мышей контрольных групп после их в/б введения противостоять воздействию остро нарастающей гипоксии варьирует в пределах от $29,63 \pm 2,32$ до $33,04 \pm 2,18$ мин, что не противоречит данным, полученным в аналогичных условиях [5, 9]. В соответствии с правилами проведения скрининговых исследований антигипоксическую эффективность металлокомплексов оценивали с привязкой к контрольному значению, установленному в день постановки эксперимента.

Из линейки тестируемых веществ четыре соединения ($\pi Q2719$, $\pi Q2720$, $\pi Q2721$, $\pi Q2882$) в разной степени продемонстрировали статистически достоверный защитный (антигипоксический) эффект. При этом действие, сопоставимое по выраженности с эталонным веществом $\pi Q1983$, наблюдали лишь у вещества $\pi Q2721$, представляющего собой анионный мономерный комплекс иона цинка с координационным числом 6, имеющим в качестве одного из лигандов диселендипропионовую кислоту и вторым лигандом — уксусную кислоту. Данное соединение на модели ОГ + Гк обеспечивало дозозависимый защитный и гипотермический эффект. Важно отметить, что в дозе 50 мг/кг вещество увеличивало продолжительность жизни мышей до $94,54 \pm 4,07$ мин (в контроле — $33,04 \pm 2,18$), что на 20 мин больше в сравнении с эффектом вещества $\pi Q1983$ после его введения в той же дозе.

Вещество $\pi Q2719$ — анионный комплекс иона цинка с координационным числом 4, также имеющий в качестве лиганда диселендипропионовую кислоту, но без уксусной, с основанием в виде пиколиновой кислоты, — тоже обеспечивало дозозависимый нарастающий по силе антигипоксический эффект. Но, как выяснилось, данное соединение уступало веществу сравнения $\pi Q1983$ примерно в 2 раза и в еще большей степени веществу $\pi Q2721$. Тем не менее соединение $\pi Q2719$ следует считать интересным для дальнейших исследований.

Общеизвестно, что антигипоксантам относят химические соединения разных групп, итогом применения которых является их предотвращение, снижение или полная ликвидация последствий гипоксии. Эффект реализуется благодаря их способности поддерживать энергетический обмен в состоянии, достаточном для поддержания функциональной активности клетки хотя бы на уровне допустимого минимума. Так, например, наиболее известные антигипоксанта гутимин и амтизол, относящиеся к производным аминотиолов, продемонстрировали выраженный защитный эффект при гипоксических формах гипоксии [11]. Следует отметить, что в этих исследованиях на фоне действия амтизола содержание кислорода в тканях снижалось, что на первый взгляд казалось парадоксальным. Пытаясь объяснить полученные результаты, авторы высказали предположение, что названные аминотиоловые соединения обеспечивают экономное потребление организмом кислорода за счет подавления процес-

сов нефосфорилирующих видов окисления (микросомального в печени).

Выявление зависимости между степенью антигипоксического действия положительно зарекомендовавших себя соединений и обусловленного их применением гипотермического действия в очередной раз подтвердило наиболее вероятный механизм защитного эффекта изученных потенциальных антигипоксантов. Данные литературных источников, результаты ранее проведенных собственных исследований позволяют рассматривать металлокомплексное соединение $\pi Q2721$ как антигипоксическое вещество, защитное действие которого, вероятнее всего, реализуется за счет ограничения активности метаболических процессов в организме [2–4, 10, 12]. Установлено, что снижение скорости течения энергетических процессов в клетке закономерно сопровождается уменьшением ее кислородных запросов. В связи с этим аминотиоловые антигипоксанта (гутимин, амтизол) и, как следует из собственных результатов, некоторые металлокомплексные соединения ($\pi Q1104$, $\pi Q1983$) заметно повышают резистентность животных к гипоксии при возникновении проблем с наличием O_2 . При этом заслуживают внимания сведения о способности металлокомплексных соединений, содержащих в качестве комплексообразователя Zn^{2+} , обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования в митохондриальном компартменте клетки, которые, в свою очередь, согласно концепции Э.А. Парфенова, могут быть обусловлены способностью металлокомплексов вариативно менять редокс-состояние внутренней среды и, как следствие, модулировать активность вторичных передатчиков в системах сигнальной трансдукции. Сигнальные пути, как известно, «привязаны» к субклеточным компартментам (органеллам) [13], которые различаются редокс-потенциалом, что позволяет им формировать независимые ответы на состояние окисления редокс-активных регуляторов, низкомолекулярных белков и тиолов [14].

Безусловно, применение антигипоксантов из категории металлокомплексов, по сути антиметаболитов, может быть опасно в случае их передозировки и формирования тканевой гипоксии в дополнение к ОГ + Гк. Однако подобный риск может быть оправдан в экстремальных ситуациях. В первую очередь это имеет отношение к работникам и служащим, профессиональная деятельность которых связана с угрозой скоротечного развития острой гипоксии без возможности срочной эвакуации из опасной зоны [1, 11].

Особого внимания и последующего изучения заслуживают результаты, характеризующие влияние вещества $\pi Q2882$ на ректальную температуру животных в период инкубации (повышение температуры на $1,5^\circ C$ после введения в дозах 25 и 50 мг/кг). Нестабильный гипертермический эффект также был обнаружен у соединения $\pi Q2886$

(25 мг/кг, 1,5 °С). Оба вещества содержат в структуре лиганд дигидрохверцетин. Дигидрохверцетин — флавоноид, получаемый из древесины сибирской и даурской лиственниц. Его препараты оказывают антиоксидантное и противоотечное действие, улучшают состояние кровеносных сосудов, особенно капилляров, укрепляя их стенки, обладают способностью тормозить процессы перекисного окисления липидов, замедляют процессы старения. Есть данные, что посредством стимуляции кровообращения дигидрохверцетин может повышать температуру тела, особенно если она была предварительно снижена [6].

ВЫВОДЫ

1. Результатом тестирования 11 новых металлокомплексных соединений (Zn^{2+}), содержащих в структуре лиганда селен, на модели острой гипоксии с гиперкапнией явилось обнаружение у вещества $\pi Q2721$ антигипоксических свойств, что подтверждается существенным увеличением на фоне его применения в дозах от 10 до 50 мг/кг продолжительности жизни мышей и дозозависимым снижением ректальной температуры.
2. Антигипоксическая активность соединения $\pi Q2721$ сопоставима с активностью вещества сравнения $\pi Q1983$, также относящегося к металлокомплексным селенсодержащим соединениям с Zn^{2+} в качестве металла-комплексообразователя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев В.Р. Повышение устойчивости моряков к гравитационным нагрузкам, методом тренировки в условиях гипоксии-гиперкапнии // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 34. – № 2. – С. 147–149. [Beljaev VR. Povyshenie ustojchivosti morjakov k gravitacionnym nagruzkam, metodom trenirovki v uslovijah gipoksii-giperkapnii. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2011;2(34):147-149. (In Russ.)]
2. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 3–25. [Evseeva MA, Evseev AV, Pravdivcev VA, Shabanov PD. Mehanizmy razvitiya ostroj gipoksii i puti ee farmakologicheskoj korrekcii *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2008;1(6):3-25. (In Russ.)]
3. Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Электрические реакции сердца и внешнего дыхания на острую гипоксию в условиях фармакологической защиты // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 2. – С. 110–111. [Evseeva MA, Pravdivcev VA, Evseev AV. Jelektricheskie reakcii serdca i vneshnego dyhaniya na ostruju gipoksiju v uslovijah farmakologicheskoj zashhity. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2009;(2):110-111. (In Russ.)]
4. Иванов К.П. Принципы и современные проблемы энергетики гомойотермных животных и человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90. – № 8. – Ч. 2. – С. 55. [Ivanov KP. Principy i sovremennye problemy jenergetiki gomojotermnyh zhivotnyh i cheloveka *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2004;8(90);Iss.2:55. (In Russ.)]
5. Катунина Н.П. Противогипоксическая активность новых аминифенильных производных 3-оксипиридина и адамантильных производных пиридина // Наука и современность — 2010: Сборник материалов V Международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2010. – Ч. 2. – С. 300–305. [Katunina NP. Protivogipoksicheskaja aktivnost' novyh aminofenil'nyh proizvodnyh 3-okspiridina i adamantil'nyh proizvodnyh piridina. (Conference proceedings) *Nauka i sovremennost'*. 2010. Sbornik materialov V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Novosibirsk; 2010, Iss.2. P. 300-305. (In Russ.)]
6. Комусова О.И., Шубина О.С. Изменения нейронов переднеязычной коры головного мозга белых крыс под воздействием ацетата свинца и их коррекция антиоксидантным препаратом «Дигидрохверцетин плюс» // Морфология. – 2016. – № 3. – С. 109–109. [Komusova OI, Shubina OS. Izmenenija neyronov perednetemenoj kory golovnogogo mozga belyh krys pod vozdejstviem acetata svinca i ih korrekcija antioksidantnym preparatom «Digidrokverticin pljus». *Morfologija*. 2016;(3):109-109. (In Russ.)]
7. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с. [Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predlagaemyh dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskikh sredstv. Ed by L.D. Luk'janovoj. Moscow; 1990. 19 p. (In Russ.)]
8. Парфенов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов // Человек и лекарство: Тезисы докладов IX Российского национального конгресса. – М., 2002. – С. 765. [Parfjonov JeA, Smirnov LD, Djumaev KM. Strategicheskie napravlenija medicinskogo primenenija antioksidantov. (Conference proceedings) *Chelovek i lekarstvo: Tezisy dokladov IX Rossijskogo nacional'nogo kongressa*. Moscow; 2002: P. 765. (In Russ.)]
9. Цублова Е.Г., Носко Т.Н., Арбаева М.В. Исследование противогипоксической активности производных бензотиазола // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 8. – С. 48–48. [Cublova EG, Nosko TN, Arbaeva MV. Issledovanie protivogipoksicheskoi aktivnosti proizvodnyh benzotiazola. *Fundamental'nye issledovanija*. 2008;(8):48-48. (In Russ.)]

10. Цыбина Т.А., Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., и др. Биоэнергетические механизмы разных форм гипоксии, применяемых в гипокситерапии / Материалы XX съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. – М., 2007. – С. 102. [Cybina TA, Luk'janova LD, Dudchenko AM, et al. Bioenergeticheskie mehanizmy raznyh form gipoksii, primenjaemyh v gipoksiterapii. (Conference proceedings) Materialy XX s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova. Moscow; 2007. P. 102. (In Russ.)]
11. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Cygan VN. *Metabolicheskie korrekatory gipoksii*. Ed by A.B. Belevitina. Saint Petersburg: Inform-Novigator; 2010. 912 p. (In Russ.)]
12. Lage R, Lage R, Dieguez C, et al. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends of Molecular Medicine*. 2008;14:539-549. doi: 10.1016/j.molmed.2008.09.007.
13. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012;5(24):981-990. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
14. Sarsour EH, Kumar MG, Chaudhuri L, et al. Redox control of the cell cycle in health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2009;12(11):2985-3011. doi: 10.1089/ars.2009.2513.

◆ Информация об авторах

Андрей Викторович Евсеев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Дмитрий Викторович Сурменёв — научный сотрудник научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: surmenevd@rambler.ru.

Эдгар Андреевич Парфёнов — заведующий лабораторией. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва. E-mail: phcao@yandex.ru.

Марина Анатольевна Евсеева — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Денис Владимирович Сосин — канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.

Яна Владимировна Тишкова — канд. мед. наук, старший преподаватель, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.

Екатерина Олеговна Маркова — канд. мед. наук, старший преподаватель, кафедра общей и медицинской химии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: smeshik-kate@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrey V. Evseev — Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Physiology, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Dmitrij V. Surmenev — Researcher, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: surmenevd@rambler.ru.

Edgar A. Parfenov — PhD, Head of laboratory. National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia. E-mail: phcao@yandex.ru.

Marina A. Evseeva — PhD (pathophysiology, biochemistry), Assistant Professor, Department of Pathophysiology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Denis V. Sosin — PhD (pathophysiology, biochemistry), Assistant Professor, Department of Physiology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.

Yana V. Tishkova — PhD (pathophysiology, biochemistry), Senior Teacher, Department of Pathophysiology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.

Ekaterina O. Markova — PhD (pathophysiology, biochemistry), Senior Teacher, Department of Common and Medical Chemistry. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: smeshik-kate@mail.ru.