

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ И АМИНОТИОЛОВЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 616-001.8:615.355
DOI: 10.17816/RCF16218-24

© **А.В. Евсеев, Д.В. Сурменёв, М.А. Евсеева, Д.В. Сосин, Я.В. Тишкова**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Евсеева М.А., и др. Сравнительный анализ эффективности металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов в эксперименте. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 18–24. doi: 10.17816/RCF16218-24

Поступила в редакцию 17.05.2018

Принята к печати 28.06.2018

◆ **Резюме.** Цель — сравнительный анализ эффективности металлокомплексных (π Q1983, π Q2721) и аминотиоловых антигипоксантов в опытах на крысах, подвергнутых воздействию острой гипоксии (ОГ) с гиперкапнией (Гк) (амтизол, суназол). **Методы.** Опыты выполнены на 182 крысах-самцах линии Wistar массой 150–170 г. Изучение антигипоксической активности веществ осуществляли на модели ОГ + Гк. Состояние острой гипоксии у крыс формировали, помещая их в стеклянные герметичные емкости со свободным объемом 1,0 л. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни животных в описанных условиях. Вещества π Q2721, π Q1983, амтизол и суназол вводили однократно внутривенно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Предварительно каждое вещество растворяли в 0,9 % NaCl (1,0 мл). Тестирование эффективности веществ на модели ОГ + Гк проводили спустя 1 ч после введения веществ и спустя 24 ч. Животным групп контроля инъецировали 1,0 мл 0,9 % NaCl. У животных, подвергавшихся испытанию ОГ + Гк через 1 ч после

введения, измеряли ректальную температуру перед началом опыта, а также через 1 ч после введения, то есть перед ОГ + Гк. У животных, выбранных для 24-часового наблюдения, ректальную температуру измеряли перед началом опыта, а затем через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 ч наблюдения, после чего подвергали воздействию ОГ + Гк. **Результаты.** В опытах на крысах был подтвержден антигипоксический эффект селенсодержащего соединения на основе Zn^{2+} π Q2721. В ряду веществ сравнения соединение π Q2721 проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч после введения в дозе 50 мг/кг π Q2721 превосходит все изученные соединения, включая и содержащий сукцинат антигипоксанта суназол. Важным преимуществом нового перспективного антигипоксического средства было сохранение его действия на протяжении 24 ч.

◆ **Ключевые слова:** острая гипоксия; металлокомплексные антигипоксанты; аминотиоловые антигипоксанты; крысы.

COMPARATIVE ANALYSIS OF METAL-COMPLEX AND AMINOTHIOLE ANTIHYPOXANTS EFFICIENCIES IN THE EXPERIMENT

© **A.V. Evseev, D.V. Surmenev, M.A. Evseeva, D.V. Sosin, Ja.V. Tishkova**

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Evseev AV, Surmenev DV, Evseeva MA, et al. Comparative analysis of metal-complex and aminothiols antihypoxants efficiencies in the experiment. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):18-24. doi: 10.17816/RCF16218-24

Received: 17.05.2018

Accepted: 28.06.2018

◆ **Abstract. Aim.** Comparative analysis of the efficiency of metal-complex (π Q1983, π Q2721) and aminothiols (Amizole, Sunazole) antihypoxants in experiments on rats exposed to acute hypoxia with hypercapnia. **Methods.** Experiments performed on 182 male rats of Wistar line weighing 150-170 g. The study of antihypoxic activity of substances was carried out on the model the AH+Hc. The condition of acute hypoxia in rats was formed by placing them in glass airtight containers with a free volume of 1.0 L. Antihypoxic effect was evaluated by the life expectancy of animals in the described conditions. Substances π Q2721, π Q1983, Amti-

zole and Sunazole was administered once intraperitoneally at doses of 25, 50 and 100 mg/kg. Previously each substance was dissolved in 0.9% NaCl (1.0 ml). Testing the effectiveness of the substances on AH+Hc model was carried out after 1 h after administration of the substances and after 24 h. Animals of control groups were injected with 1.0 ml of 0.9% NaCl. In animals exposed to test AH+Hc in 1 h after administration were performed measurements of the rectal temperature before the experiment and through 1 h after administration, i.e. before AH+Hc. In animals selected for 24-hour observation, rectal temperature was measured

before the experiment, and then after 1, 3, 6, 12, 18 and 24 h of observation, after which they were exposed to АН+Нс.

Results. The antihypoxic effect of a selenium-containing substance $\pi Q2721$ based on Zn^{2+} was confirmed in experiments on rats. In a number of substances for comparison the $\pi Q2721$ proved himself not only as equally effective. It is found that after 1 h after administration at a dose

of 50 mg/kg $\pi Q2721$ superior to all studied compounds, including antihypoxant with succinate Sunazole. An important advantage of the new promising antihypoxic agent was the preservation of its action for 24 hours after injection.

◆ **Keywords:** acute hypoxia; metal-complex compounds; aminothiols antihypoxants; rats.

Проблема фармакологической защиты организма от осложнений, вызываемых внезапным недостатком кислорода, несмотря на значительные достижения в этой области, остается актуальной и в настоящее время. Наиболее часто испытывают на себе воздействие острой гипоксии люди, имеющие отношение к экстремальным видам деятельности [1, 22]. Острая гипоксическая гипоксия может возникать при эксплуатации летательных аппаратов, подводных лодок, в случае отказа систем, обеспечивающих подачу или регенерацию воздуха обитаемых замкнутых пространств.

Во многих исследованиях отмечается, что адаптация к остро нарастающей гипоксии может осуществляться путем изменения уровня активности различных функциональных систем организма и направлена в первую очередь на усиление доставки кислорода к клеткам головного мозга [16].

Следует отметить, что в этих условиях общая направленность процессов адаптации не исключает возможности возникновения параллельных негативных реакций. В связи с этим в качестве интегрального критерия адаптации организма к недостатку кислорода обычно используют показатель продолжительности жизни организма в гипоксической среде [13].

Многие авторы допускают, что эффективным способом увеличения выживаемости человека в условиях острой гипоксической гипоксии является ограничение физической активности, что лимитирует расход доступного для дыхания кислорода и субстратов биологического окисления [18, 19, 23]. При этом снижение метаболизма также может быть достигнуто за счет применения фармакологических веществ из класса антигипоксантов. В этом качестве хорошо себя проявили производные аминотиолов — амтизол и его сукцинатсодержащая модификация суназол [8]. К сожалению, готовых лекарственных форм данных соединений до сих пор нет в наличии, что требует продолжения изысканий.

В последнее десятилетие стало известно о высокой антигипоксической активности металлокомплексных соединений, включающих в себя в качестве лигандов различные эндогенные биологически активные вещества (витамины, антиоксиданты, аминокислоты и др.) [4, 17].

Впервые синтез такого рода соединений был осуществлен в России Э.А. Парфёновым в конце XX в., а сами вещества, обозначенные лабораторным шифром « πQ », были изначально заявлены автором

как физиологически совместимые антиоксиданты (ФСАО) [21]. В процессе изучения ФСАО различных групп помимо антигипоксического эффекта были обнаружены и другие виды их биологической активности. Однако антигипоксический эффект металлокомплексов был особенно заметен и нередко превосходил в этом отношении уже известные антигипоксанты. Основным недостатком ФСАО при их применении в качестве антигипоксических средств оставалась высокая токсичность [3].

Тем не менее в ходе поиска малотоксичных металлокомплексных соединений было установлено, что наиболее удачное сочетание активность — токсичность дают соединения, содержащие в качестве металла-комплексообразователя Zn^{2+} , а в составе лиганда (лигандов) — селен. Например, в опытах на мышах соединение $\pi Q2721$ в дозе 50 мг/кг увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой гипоксии (ОГ) с гиперкапнией (Гк) (ОГ + Гк) почти в 3 раза, что на 20 % превышало эффект эталона — амтизола, использованного в той же дозе [6].

Важно отметить, что нередко, полученные в опытах на мышах результаты скрининга не воспроизводятся или же воспроизводятся в незначительной степени на более крупных животных, например на крысах. В связи с этим целью исследования, с одной стороны, явилось подтверждение в опытах на крысах антигипоксического действия металлокомплексного (Zn^{2+}) соединения $\pi Q2721$, оказавшегося наиболее эффективным из одиннадцати селеносодержащих веществ, ранее изученных в экспериментах на мышах. С другой стороны, представлялось интересным сравнить эффективность металлокомплексных антигипоксантов с активностью эталонных соединений — амтизола и суназола.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 182 крысах-самцах линии Wistar массой 150–170 г. Изучение антигипоксической активности веществ, как и ранее в опытах на мышах, осуществляли на модели ОГ + Гк [10]. Состояние острой гипоксии у крыс формировали, помещая их в стеклянные герметичные емкости со свободным объемом 1,0 л. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни животных в описанных условиях. Гибель крыс фиксировали после возникновения второго агонального вздоха.

дозозависимое действие веществ. В максимальной дозе (100 мг/кг) наиболее ярко себя проявил сукцинатсодержащий аналог амтизола суназол. Антигипоксиксанти увеличивал продолжительность жизни крыс в условиях ОГ + Гк в 2,37 раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Наиболее близким по эффективности к суназолу оказалось металлокомплексное соединение $\pi Q2721$ с результатом в 1,97 раза ($p < 0,005$). При этом в дозе 50 мг/кг их защитный эффект выравнивался, а в дозе 25 мг/кг $\pi Q2721$ все еще оказывал действие (+17,6 %; $p < 0,05$), в то время как суназол терял активность. Следует отметить, что оба вещества через 1 ч после введения максимально снижали ректальную температуру до $31,5^{\circ}\text{C}$, то есть более чем на $5,5^{\circ}\text{C}$.

Относительно скромные результаты продемонстрировали вещество $\pi Q1983$ и антигипоксиксанти амтизол. В дозе 100 мг/кг оба тестируемых соединения увеличивали продолжительность жизни крыс в среднем в 1,7 раза и снижали ректальную температуру на $3,2$ и $4,5^{\circ}\text{C}$ соответственно. Будучи же введенными в дозах 50 и 25 мг/кг они теряли свой защитный эффект одновременно со способностью вызывать гипотермию.

Интересными оказались результаты опытов, в которых оценивали возможность сохранения эффекта у соединений в течение суток. Как видно из табл. 3, в соответствии с динамикой ректальной температуры, измерявшейся пятикратно на протяжении 24 ч, лишь вещество $\pi Q2721$ после введения в дозе 100 мг/кг обеспечило феномен гипотермии в финале эксперимента ($-2,2^{\circ}\text{C}$), что отражалось на способности крыс противостоять ОГ + Гк. Продолжительность жизни животных в этой группе составила $75,38 \pm 4,77$ мин, что на 23 % превышает контрольный показатель $35,96 \pm 4,08$ мин ($p < 0,05$). В меньших дозах эффект становился статистически

недостовверным. Как уже было отмечено, все прочие вещества через 24 ч после введения в выбранном для изучения диапазоне доз оказались неэффективными как корректоры ОГ + Гк.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, первичные изыскания новых фармакологически активных средств обычно проводятся методом скрининга на мелких грызунах — мышах, монгольских песчанках и др. [15, 20]. Тем не менее литературные сведения и собственные данные, полученные ранее, говорят о том, что искомый эффект нередко выявляется на сравнительно крупных лабораторных животных заметно слабее, например на крысах, кроликах. Все это вызывает у исследователя разочарование, особенно в случае преждевременного объявления о находке в открытой печати.

В связи с этим главной задачей настоящего исследования явилось подтверждение в эксперименте на крысах, полученного ранее в опытах на мышах, переживавших воздействие острой гипоксии с гиперкапнией, антигипоксического эффекта вещества $\pi Q2721$, представляющего собой металлокомплексное селенсодержащее соединение с Zn^{2+} в качестве металла-комплексообразователя [6].

Интерес к веществу $\pi Q2721$ объяснялся тем, что результаты многолетней работы по изучению антигипоксических свойств металлокомплексов убедили авторов, что эффективность такого рода соединений во многом обуславливается наличием в структуре комплекса двухвалентного цинка, а в качестве лиганда (лигандов) — биологически активных веществ, содержащих селен. В представленном на рассмотрение случае селен был интегрирован в молекулу

■ Таблица 3. Влияние соединения $\pi Q2721$ и веществ сравнения ($\pi Q1983$, амтизол, суназол) на динамику ректальной температуры и продолжительность жизни крыс, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 24 ч после внутрибрюшинного введения ($n = 7$)

Группы	Доза, мг/кг	Ректальная температура до инъекции ($M \pm m$)	Ректальная температура после инъекции на протяжении 24 ч						Продолжительность жизни, мин. ($M \pm m$)
			1 ч ($M \pm m$)	3 ч (M)	6 ч (M)	12 ч (M)	18 ч (M)	24 ч ($M \pm m$)	
Контроль (одна группа)	–	$36,8 \pm 1,9$	$36,5 \pm 1,3$	36,6	36,6	36,5	36,4	$36,5 \pm 1,6$	$35,96 \pm 4,08$
$\pi Q2721$ (три группы)	25	$37,1 \pm 1,5$	$34,5 \pm 1,7$	35,6	36,2	36,6	36,5	$36,7 \pm 1,4$	$38,61 \pm 3,69$
	50	$36,6 \pm 1,5$	$33,0 \pm 1,5$	33,4	34,2	35,0	35,9	$36,5 \pm 1,5$	$48,43 \pm 4,42$
	100	$36,8 \pm 1,7$	$31,6 \pm 1,9$	31,2	31,8	32,6	33,5	$34,6 \pm 1,9$	$55,38 \pm 4,72^*$
$\pi Q1983$ (три группы)	25	$37,0 \pm 1,8$	$36,8 \pm 1,9$	36,6	36,5	36,6	36,7	$36,6 \pm 1,9$	$35,04 \pm 3,72$
	50	$37,2 \pm 1,5$	$34,2 \pm 1,4$	34,6	35,8	36,2	36,9	$36,8 \pm 1,4$	$38,56 \pm 3,24$
	100	$37,2 \pm 1,8$	$32,8 \pm 1,4$	32,5	33,3	34,9	35,6	$36,3 \pm 1,5$	$44,22 \pm 3,75$
Амтизол (три группы)	25	$36,5 \pm 1,4$	$36,2 \pm 1,5$	36,4	36,5	36,4	36,6	$37,0 \pm 1,3$	$40,02 \pm 3,50$
	50	$36,8 \pm 1,6$	$34,7 \pm 1,8$	34,9	35,7	36,2	36,4	$36,7 \pm 1,6$	$39,18 \pm 3,27$
	100	$37,0 \pm 2,0$	$32,6 \pm 1,4$	33,4	34,1	35,6	36,4	$36,6 \pm 1,6$	$38,46 \pm 4,09$
Суназол (три группы)	25	$36,7 \pm 1,7$	$35,1 \pm 1,6$	35,7	36,2	36,3	36,3	$36,4 \pm 1,8$	$37,33 \pm 3,28$
	50	$36,7 \pm 1,8$	$34,2 \pm 1,8$	34,6	35,8	36,5	36,8	$36,7 \pm 1,7$	$36,99 \pm 3,60$
	100	$36,9 \pm 1,4$	$32,0 \pm 1,9$	32,9	33,7	34,68	35,40	$36,1 \pm 1,4$	$40,60 \pm 4,00$

Примечание: * $p < 0,05$ к контролю

в виде диселенпропионовой кислоты. Следует отметить, что селенсодержащие металлокомплексные соединения не только обладают более яркой фармакодинамикой в сравнении с их не содержащими металлы аналогами, но и зачастую обретают способность проникать через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, то есть подвергаться всасыванию. Последнее нехарактерно для большинства известных металлокомплексных веществ и известных антигипоксантов (мексидол, амтизол, суназол) [11].

Исследование проводилось не только в плане изучения антигипоксических свойств вещества π Q2721, но и с целью сопоставить его активность с эффектом уже заявленного как антигипоксиксанта вещества π Q1983, представляющего собой соединение Zn^{2+} и замещенного 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридина с диорганоцианогенидом. Формула: гексаксис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато)[трис(дибензилдиселенидо)]дицинк(II) пентадекасемигидрат. Вещество ранее проходило испытания на мышах, крысах и кошках [12]. Также были выполнены опыты с введением в качестве протекторов острой гипоксии веществ, известных как эталоны для такого рода постановок, — амтизолом и суназолом. Все вещества вводили внутривенно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, то есть в дозах, типичных для близких по идее экспериментов.

Важным фрагментом исследования следует считать вторую его часть, в которой была предпринята попытка оценить эффективность изученных веществ спустя 24 ч с момента введения. Обычно исследователи контролируют развитие антигипоксического эффекта на протяжении одного часа наблюдения. Косвенным подтверждением сохранения активности должны были служить данные периодической ректальной термометрии.

Как видно из полученных результатов, вещество π Q2721 в опытах на крысах оказалось достаточно эффективным, чтобы отнести его к группе антигипоксантов. Вещество кратно повышало резистентность животных к воздействию ОГ + Гк, что в разной степени выраженности продемонстрировали и остальные соединения. К преимуществам нового металлокомплексного соединения следует отнести два неоспоримых факта: 1) более высокую активность в дозе 50 мг/кг в сравнении с прочими агентами; 2) сохранение эффекта спустя 24 ч после введения в дозе 100 мг/кг в отличие от веществ сравнения.

Сведения, полученные в ходе исследования, заставляют по-новому взглянуть на теорию механизмов защитного действия фармакологических веществ при формировании острой гипоксической гипоксии. Концепция «оптимизации» динамики окислительно-восстановительных процессов в электронно-транспортной цепи митохондрий в совокупности с лимитированием микросомального окисления в клетках организма не выдерживает критики, когда речь идет об увеличении продолжительности жизни

животных более чем в 2 раза [7, 9]. Ранее делались заявления о способности металлокомплексных соединений на основе Zn^{2+} обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования на митохондриальном матриксе с уменьшением продукции АТФ в ткани головного мозга [5, 7]. Снижение температуры тела животных на 5 °С, а порой и более следует рассматривать в пользу антиметаболической гипотезы формирования антигипоксического эффекта, который, вероятнее всего, обеспечивают изученные металлокомплексные соединения. Не исключено, что антиметаболический эффект лежит в основе протективного действия антигипоксантов производных аминотиола (амтизол, суназол). В литературе встречаются робкие указания на гипознергизирующее действие амтизола. Однако сломать стереотипы, на которых строилась концепция «позитивного» влияния антигипоксантов экстренного действия на энергетический обмен организма [14], по-видимому, будет непросто.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в опытах на крысах был подтвержден антигипоксический эффект селенсодержащего соединения на основе Zn^{2+} π Q2721. В ряду веществ сравнения соединение π Q2721 проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч после введения в дозе 50 мг/кг π Q2721 превосходит все изученные соединения, включая и содержащий сукцинат антигипоксиксанта суназол. Важным преимуществом нового перспективного антигипоксического средства явилось сохранение его действия на протяжении 24 ч.

Полученные результаты и данные литературы позволяют предположить, что механизм действия вещества π Q2721 преимущественно обусловлен его способностью замедлять скорость течения метаболических процессов, обеспечивающих на клеточном уровне энергосинтетическую функцию, что дает возможность организму в условиях быстро нарастающего дефицита кислорода значительно сократить его потребление и благодаря этому успешно противостоять формирующейся гипоксической гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васин М.В., Петрова Т.В., Бобровницкий И.П., Степанов В.К. Биохимический статус человека и его связь с устойчивостью организма к воздействию острой гипоксической гипоксии // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 1992. – Т. 26. – № 5–6. – С. 43–48. [Vasin MV, Petrova TV, Bobrovnikskiy IP, Stepanov VK. Biokhimicheskiy status cheloveka i ego svyaz' s ustoychivost'yu organizma k vozdeystviyu ostroy gipoksicheskoy gipoksii. *Aerospace and environmental medicine*. 1992;26(5-6):43-48. (In Russ.)]

2. Владимиров Ю.А., Парфенов Э.А., Епанчинцева О.М., и др. Антирадикальная активность комплексных соединений меди(II) на основе кумариновых лигандов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – Т.113. – № 5. – С. 479–481. [Vladimirov YA, Parfenov EA, Eranchintseva OM, et al. Antiradikal'naya aktivnost' kompleksnykh soedineniy medi(II) na osnove kumarinovykh ligandov. *Biull Eksp Biol Med.* 1992;113(5):479-481. (In Russ.)]
3. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Парфенов Э.А., и др. Антигипоксическая эффективность бис(N-ацетил-L-цистеината) цинк(II) сульфат октагидрата в динамике острой нормобарической гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70. – № 5. – С. 47–51. [Evseev AV, Evseeva MA, Parfenov EA, et al. Antihypoxant effect of zinc(ii) bis(N-acetyl-L-cysteinate)sulfate octohydrate under acute normobaric hypoxia condition. *Experimental and clinical pharmacology.* 2007;70(5):47-51. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2007-70-5-47-51.
4. Евсеев А.В., Ковалёва В.Л., Крылов И.А., Парфёнов Э.А. Комплексные соединения N-ацетил-L-цистеина с биометаллами как факторы самозащиты биологических систем // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142. – № 7. – С. 26–30. [Evseev AV, Kovaleva VL, Krylov IA, Parfenov EA. Kompleksnye soedineniya N-atsetil-L-tsisteina s biometallami kak faktory samozashchity biologicheskikh sistem. *Biull Eksp Biol Med.* 2006;142(7):26-30. (In Russ.)]
5. Евсеев А.В., Сосин Д.В. К вопросу о возможном механизме протективного действия новых производных аминотиолов при острой экзогенной гипоксии // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14. – № 1. – С. 185–187. [Evseev AV, Sosin DV. About the Possible Mechanism of the Protective Action of the New Aminothiol Derivatives in the Acute Exogenous Hypoxia. *Journal of new medical technologies.* 2007;14(1):185-187. (In Russ.)]
6. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Парфёнов Э.А., и др. Тестирование на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых металлокомплексных селеносодержащих соединений // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 46–52. [Evseev AV, Surmenev DV, Parfenov EA, et al. Testing of new selenium containing metal complex compounds by acute hypoxia-hypercapnia method. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2017;15(4):46-52. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF15446-52.
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Издательство Н-Л, 2004. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2004. (In Russ.)]
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекодиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164. – № 9. – С. 298–301. [Levchenkova OS, Novikov VE, Abramova ES, Feoktistova ZA. Signal'nyy mekhanizm protektivnogo effekta kombinirovannogo prekoditsionirovaniya amtizolom i umerennoy gipoksiey. *Biull Eksp Biol Med.* 2018;164(9):298-301. (In Russ.)]
9. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124. – № 9. – С. 244–254. [Luk'yanova L.D. Bioenergeticheskaya gipoksiya: ponyatie, mekhanizmy i sposoby korrektsii. *Biull Eksp Biol Med.* 1997;124(9):244-254. (In Russ.)]
10. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. [Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagaemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv. Ed by L.D. Luk'yanova. Moscow; 1990. (In Russ.)]
11. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфёнов Э.А., и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селеносодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 28–34. [Sosin DV, Evseev AV, Parfenov EA, et al. Study of antihypoxic activities of metal complex selenium containing substances after their parenteral and enteral introductions. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2012;10(3):28-34. (In Russ.)]
12. Патент РФ на изобретение № 2472503/ 20.01.2013. Бюл. № 2. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В., и др. Антигипоксическое средство. [Patent RUS No 2472503/ 20.01.2013. Byul. No 2. Sosin DV, Parfenov EA, Evseev AV, et al. Antigipoksicheskoe sredstvo. (In Russ.)]
13. Хачатурьян М.Л., Панченко Л.А. Влияние сезона года на устойчивость крыс к гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133. – № 3. – С. 300–303. [Khachatur'yan ML, Panchenko LA. Vliyanie sezona goda na ustoychivost' krys k gipoksii. *Biull Eksp Biol Med.* 2002;133(3):300-303. (In Russ.)]
14. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. AB Belevitin, editor. Metabolicheskie korrektoiry gipoksii. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2010. (In Russ.)]
15. Яснецов В.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., и др. Исследование противогипоксического действия производных 3-гидроксипиридина у животных с некоторыми видами экспериментальной патологии // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2010. – Т. 44. – № 3. – С. 57–60. [Yasnetsov VV, Ivanov YV, Karsanova SK, et al. Investigation of anti-hypoxic action of 3-hydroxypyridine derivatives in animals with some types of experimental pathology. *Aerospace and environmental medicine.* 2010;44(3):57-60. (In Russ.)]
16. Bok S, Kim YE, Woo Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates microglial functions affecting neuronal survival in the acute phase of ischemic stroke in mice.

- Oncotarget*. 2017;8(67):111508-111521. doi: 10.18632/oncotarget.22851.
17. de Souza IC, Faro LV, Pinheiro CB, et al. Investigation of cobalt(iii)-triazole systems as prototypes for hypoxia-activated drug delivery. *Dalton Trans*. 2016;45(35):13671-4. doi: 10.1039/c6dt02456d.
 18. Luhker O, Pohlmann A, Hochreiter M, Berger MM. Acid-base balance during muscular exercise: response to Dr. Boning and Dr. Maassen. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(4):865-866. doi: 10.1007/s00421-018-3825-z.
 19. Moore CM, Swain DP, Ringleb SI, Morrison S. The effects of acute hypoxia and exercise on marksmanship. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(4):795-801. doi: 10.1249/MSS.000000000000148.
 20. O'Neill MJ, Clemens JA. Rodent models of global cerebral ischemia. *Curr Protoc Neurosci*. 2001;Chapter 9:Unit9 5. doi: 10.1002/0471142301.ns0905s12.
 21. Parfenov EA, Zaikov GE. Biotic Type Antioxidants: The Prospective Search Area for Novel Chemical Drugs. Utrecht-Boston-Tokyo: VSP; 2000.
 22. Whayne TF, Jr. Cardiovascular medicine at high altitude. *Angiology*. 2014;65(6):459-472. doi: 10.1177/0003319713497086.
 23. Zebrowska A, Hall B, Kochanska-Dziurawicz A, Janikowska G. The effect of high intensity physical exercise and hypoxia on glycemia, angiogenic biomarkers and cardiorespiratory function in patients with type 1 diabetes. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(2):207-216. doi: 10.17219/acem/66354.

♦ Информация об авторах

Андрей Викторович Евсеев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой 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.

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

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

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

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 — Dr Med Sci, Assistant Professor, Department of Physiology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.

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