

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 π Q2721 based on Zn^{2+} was confirmed in experiments on rats. In a number of substances for comparison the π Q2721 proved himself not only as equally effective. It is found that after 1 h after administration at a dose

of 50 mg/kg π 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 « π Q», 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 π 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 π 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 вдоха.

■ Таблица 1. Общая характеристика селеносодержащих комплексных соединений цинка πQ2721 и πQ1983

Шифр химического соединения	Лиганд L ¹	Лиганд L ²	Основание В	Катион
πQ2721	Диселенодипропионовая кислота	Уксусная кислота	Нет	Na
πQ1983	3-Гидрокси-2-этил-6-метилпиридин	Нет	Дибензилдиселенид	Нет

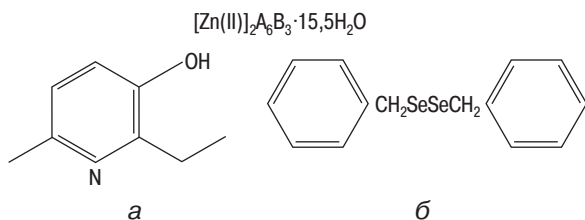


Рис. 1. Структурная формула вещества πQ1983 — гексаксис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(дибензилдиселенидо)]дицинк(II)пентадекасемигидрат: а и б — лиганды в составе комплексной молекулы [12]

В ходе опытов четыре вещества, а именно πQ2721, πQ1983 (табл. 1, рис. 1), амтизол и суназол (рис. 2), крысам вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Предварительно каждое вещество растворяли в 0,9 % NaCl (1,0 мл). Все группы крыс состояли из семи особей. Тестирование эффективности веществ на модели ОГ + Гк проводили спустя 1 ч после введения веществ (12 групп) и спустя 24 ч (12 групп). Животным групп контроля, которых было в соответствии задачами исследования 2, инъецировали 1,0 мл 0,9 % NaCl.

У животных, подвергавшихся испытанию ОГ + Гк через 1 ч после введения веществ, измеряли ректальную температуру с помощью электротермометра ТПЭМ-1 непосредственно перед началом опыта, а также через 1 ч после введения, то есть перед ОГ + Гк.

У животных, выбранных для 24-часового наблюдения, измеряли ректальную температуру перед началом опыта, а затем через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 ч наблюдения. После чего их подвергали воздействию ОГ + Гк.

■ Таблица 2. Влияние соединения πQ2721 и веществ сравнения (πQ1983, амтизол, суназол) на динамику ректальной температуры и продолжительность жизни крыс, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 1 ч после внутрибрюшинного введения (n = 7)

Группы	Доза, мг/кг	Ректальная температура до инъекции (M ± m)	Ректальная температура через 1 ч после инъекции (M ± m)	Разница температур	Продолжительность жизни, мин (M ± m)
Контроль (одна группа)	–	37,0 ± 1,9	36,8 ± 1,6	–0,2	38,33 ± 3,47
πQ2721 (три группы)	25	36,7 ± 1,6	35,0 ± 1,5	–1,7	50,86 ± 3,42*
	50	36,6 ± 1,7	32,7 ± 1,6**	–3,9	62,01 ± 4,12*
	100	36,9 ± 1,3	31,3 ± 2,0***	–5,6	75,38 ± 4,77**
πQ1983 (три группы)	25	37,1 ± 1,6	36,5 ± 1,5	–0,6	45,09 ± 3,03
	50	37,0 ± 1,4	34,9 ± 1,8*	–2,1	53,00 ± 3,52*
	100	36,4 ± 1,2	33,2 ± 1,6**	–3,2	64,18 ± 4,29**
Амтизол (три группы)	25	36,8 ± 1,9	36,7 ± 1,5	–0,1	36,65 ± 2,98
	50	36,4 ± 1,5	35,3 ± 1,4	–1,1	41,27 ± 3,43
	100	36,6 ± 1,5	32,1 ± 1,5***	–4,5	65,81 ± 4,26**
Суназол (три группы)	25	37,0 ± 1,8	35,6 ± 1,5	–1,4	43,11 ± 3,75
	50	37,0 ± 1,5	33,5 ± 1,7**	–3,5	54,24 ± 3,85*
	100	36,8 ± 1,7	31,4 ± 1,6***	–5,4	91,04 ± 5,66***

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,005; *** p < 0,001 к контролю

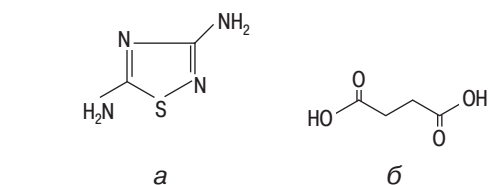


Рис. 2. Структурная формула амтизола (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол) (а); структурная формула янтарной кислоты (этан-1,2-дикарбоновая кислота) (б)

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7. Сопоставление значимости различий результатов выполняли, используя непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как было установлено, в той или иной мере в отношении крыс защитное действие продемонстрировали все включенные в исследование вещества. Продолжительность жизни животных обеих контрольных групп составила для экспозиции в 1 и 24 ч 38,33 ± 3,47 и 35,96 ± 4,08 мин соответственно, что не противоречит литературным данным [8, 14]. При этом практически во всех сериях опытов с помещением животных в условия ОГ + Гк через 1 ч (табл. 2) наблюдали

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. Kompleksnyye 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 аминоктиолов 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 korrektoory 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.