

УДК 616-001.8:615.355

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ  $\pi$ Q2721 И АНТИГИПОКСАНТА АМТИЗОЛА**© Евсеев А.В.<sup>1</sup>, Сурменёв Д.В.<sup>1</sup>, Евсеева М.А.<sup>1</sup>, Переверзев В.А.<sup>2</sup>, Беленький А.Э.<sup>3</sup>, Данилов А.И.<sup>1</sup>, Сосин Д.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83<sup>3</sup>ГАУЗ «Брянская городская больница №2», Россия, 241047, Брянск, ул. Чернышевского, 52а*Резюме*

**Цель.** Изучить в сравнении показатели эффективности ( $ED_{50}$ ) и токсичности ( $LD_{50}$ ) селенсодержащего металлокомплексного вещества  $\pi$ Q2721 и аминотиолового антигипоксанта амтизола.

**Методика** В экспериментах были использованы 40 мышей-самцов линии CBF1 массой 25-30 г. Показатели средней эффективности ( $ED_{50}$ ) и средней токсичности ( $LD_{50}$ ) определяли по методике В.Б. Прозоровского и соавт. (1978). Для оценки  $ED_{50}$  использовали модель острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Пары мышей, получивших инъекции веществ по схеме В.Б. Прозоровского и соавт., а также группу контроля через 60 мин. инкубации помещали в герметичные стеклянные ёмкости объёмом 0,25 л. и наблюдали за их состоянием вплоть до момента гибели. Оценку уровня безопасности  $\pi$ Q2127 и амтизола осуществляли путём расчёта терапевтического индекса ( $LD_{50}/ED_{50}$ ), позволяющим определить широту терапевтического действия для веществ.

**Результаты.**  $LD_{50}$  для вещества  $\pi$ Q2127 составила 163,0 мг/кг при  $ED_{50}$  25,8 мг/кг с расчётным терапевтическим индексом 6,31. Для антигипоксанта амтизола те же показатели составили соответственно 708,0 и 56,4 мг/кг с терапевтическим индексом 12,55.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на высокую острую токсичность, вещество  $\pi$ Q2127 может быть рекомендовано для дальнейшего изучения с перспективой использования в качестве протектора острых гипоксических состояний экзогенного происхождения. К преимуществам вещества следует отнести быстрое развитие защитного эффекта в сочетании со способностью гарантировать более высокий уровень резистентности организма к острой гипоксии в сравнении с антигипоксантом амтизолом.

*Ключевые слова:* редокс-активные вещества, антигипоксанты, токсичность, мыши

**COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND TOXICITY OF THE METAL-COMPLEX COMPOUND  $\pi$ Q2721 AND THE ANTIHYPOXANT AMTISOL**Evseev A.V.<sup>1</sup>, Surmenev D.V.<sup>1</sup>, Evseeva M.A.<sup>1</sup>, Pereverzev V.A.<sup>2</sup>, Belenky A.E.<sup>3</sup>, Danilov A.I.<sup>1</sup>, Sosin D.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>Bryansk City Hospital N2, 52a, Chernyshevskogo St., 241047, Bryansk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study in comparison the indicators of the effectiveness ( $ED_{50}$ ) and toxicity ( $LD_{50}$ ) of the selenium-containing metal-complex substance  $\pi$ Q2721 and the aminothioliol antihypoxant amtizole.

**Methods.** In the experiments, 40 male CBF1 mice weighing 25-30 g were used. Average efficiency ( $ED_{50}$ ) and average toxicity ( $LD_{50}$ ) were determined according to the method of V.B. Prozorovsky et al. (1978). A model of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was used to estimate the  $ED_{50}$ . A pair of mice injected with substances according to the scheme of V.B. Prozorovsky et al. as well as the control

group after 60 minutes incubations were placed in sealed glass transparent containers with a volume of 0.25 l. and monitored their condition until the moment of death. The safety level of  $\pi$ Q2127 and amtizole was assessed by calculating the therapeutic index ( $LD_{50}/ED_{50}$ ) which makes it possible to determine the therapeutic range of action for the substances.

**Results.** The  $LD_{50}$  for  $\pi$ Q2127 was 163.0 mg/kg with an  $ED_{50}$  – 25.8 mg/kg with a therapeutic index of 6.31. For the antihypoxant amtizole the same indicators were 708.0 and 56.4 mg/kg respectively with a therapeutic index of 12.55.

**Conclusion.** Thus, despite the acute toxicity high in comparison with the antihypoxant amtizole, the substance  $\pi$ Q2127 can be recommended for further study with the prospect of use as a protector of acute hypoxic conditions of the exogenous origin. The advantages of the substance include the rapid development of a protective effect, as well as the ability to guarantee a higher level of resistance of the body to acute hypoxia compared to known aminothiols antihypoxants.

*Keywords:* redox-active substances, antihypoxants, toxicity, mice

## Введение

Известно, что в повседневной жизни и, особенно, в экстремальных ситуациях человек может подвергаться воздействию экзогенных форм острой гипоксии [12, 18]. Подъём на значительную высоту, так же как и пребывание в герметично замкнутом пространстве с малым объёмом, зачастую осложняется развитием острой гипоксии – её гипобарической формы (ОГ+Гб) в первом случае или же острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) – во втором [8]. Не удивительно, что поиск и изучение эффективных средств защиты организма от последствий, вызванных нарушением кислородного обеспечения, остаётся актуальной задачей современной науки, включая фармакологию, физиологию, патофизиологию и медицину экстремальных состояний. Не так давно, в качестве перспективной в плане протекции острых гипоксических состояний была заявлена группа металлокомплексных соединений на основе цинка, включающих в состав лигандов молекулы атом селена [16]. Синтез подобного рода веществ, известных под шифром  $\pi$ Q, изначально подразумевал придание им редокс-активности, что должно было лежать в основе биологического действия новинок [14, 20] Однако в большинстве случаев антигипоксический эффект металлокомплексов дискредитировался их высокой токсичностью [6]. Так, внутрибрюшинное введение селенсодержащих веществ, несмотря на высокие показатели результативности при остро формирующихся гипоксических состояниях, довольно часто приводило экспериментальных животных к гибели. По этой причине для наиболее ярких представителей требовалось точное определение показателей токсичности. Одним из таковых явилось селенсодержащее вещество  $\pi$ Q2721 (табл. 1) [5].

Таблица 1. Лиганды, входящие в состав металлокомплексного ( $Zn^{2+}$ ) соединения  $\pi$ Q2721

Шифр металлокомплексного соединения	Лиганд $L^1$	Лиганд $L^2$
$\pi$ Q2721	Диселениодипропионовая кислота	Уксусная кислота

Цель исследования – изучить в сравнении показатели эффективности ( $ED_{50}$ ) и токсичности ( $LD_{50}$ ) селенсодержащего металлокомплексного вещества  $\pi$ Q2721 и аминотиолового антигипоксанта амтизола.

## Методика

В экспериментах использованы 40 мышей-самцов линии СBF1 массой 25-30 г. Показатели средней эффективности ( $ED_{50}$ ) и средней токсичности ( $LD_{50}$ ) определяли по методике В.Б. Прозоровского и соавт. (1978). На основании полученных ранее сведений о дозах, обеспечивающих отчётливый защитный эффект при развитии у мышей состояния ОГ+Гк [5], , предварительно разделённым на пары животным (4 пары, а в случае необходимости – 5 пар), вводили внутрибрюшинно раствор (0,9% NaCl) химического соединения (вещество  $\pi$ Q2721, амтизол), используя последовательность доз, представленную в табл. 2, которая соответствовала логарифмам от 1,0; 1,1; 1,2; ... до 1,9. Согласно методике, дозы могли быть увеличены в 10, 100, 1000 и более раз. В этом случае уровень получаемых величин  $ED_{50}$  и  $LD_{50}$  кратно возрастал. Искомый показатель и его среднюю ошибку обнаруживали в точке пересечения строки результата со строкой дозы. Вероятный летальный эффект, вызванный веществом, констатировали через 24 ч. после введения.

Таблица 2. Параметры средней летальной дозы ( $ED_{50}$ ), средней эффективной дозы ( $ED_{50}$ ) и величин средних ошибок для 4-х (или 5-ти) пар животных

Последовательность результатов	Доза, мг/кг									
	10,0	12,6	15,8	20,0	25,0	31,6	39,8	50,1	63,1	79,4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
(0)0121*	14,6 11-20	18,4 13-25	23,1 17-32	29,0 21-40	36,8 26-50	46,0 33-63	58,0 42-80	73,0 53-100	92,0 67-127	116,0 84-160
(0)0122*	12,9 11-15	16,3 14-19	20,5 18-24	25,8 22-30	32,5 28-38	41,0 35-47	51,5 45-59	65,0 56-75	81,5 71-94	103,0 88-118
0022	14,1 12-17	17,8 16-20	22,4 19-25	28,2 24-32	35,5 31-40	44,7 39-51	56,4 49-64	70,8 62-80	89,0 78-102	112,0 98-127
0111**	17,1 12-25	21,6 15-32	27,2 18-40	34,2 23-51	43,0 29-64	54,2 37-80	68,2 46-101	86,0 58-127	108,0 73-160	136,0 92-202
0112	14,1 11-17	17,8 16-20	22,4 18-27	28,2 23-34	35,5 29-42	44,7 37-53	56,4 47-67	70,8 59-84	89,0 75-106	112,0 84-126
0212	12,9 10-16	16,3 13-20	20,5 17-25	25,8 21-32	32,5 26-40	41,0 33-50	51,5 42-63	65,0 53-80	81,5 66-100	103,0 84-126
1012	13,7 10-19	17,2 13-24	21,8 16-30	27,4 20-38	34,6 25-48	43,5 32-60	54,7 40-75	69,0 50-95	87,0 63-120	109,0 80-150
1022	12,0 10-15	15,0 12-19	19,0 15-24	23,9 19-30	30,0 24-38	37,9 30-47	47,7 38-60	60,0 48-74	75,5 60-95	95,0 76-119
1112**	11,8 8-17	14,8 10-21	18,7 13-27	23,5 16-34	29,6 21-43	37,2 26-54	47,0 33-68	59,0 41-85	74,3 52-107	93,5 65-135

Примечание: \* – определение  $ED_{50}$  и  $LD_{50}$  проводится по второму нулю; Первый ноль не учитывается, он необходим для отличия от результата 1012; \*\* – статистическая достоверность средних  $ED_{50}$  и  $LD_{50}$  по большей из ошибок  $p=0,07$ . Статистическая достоверность прочих значений  $ED_{50}$  и  $LD_{50} < 0,05$

Для оценки  $ED_{50}$  была выбрана модель острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) [11]. Пары мышей после инъекции веществ по схеме В.Б. Прозоровского и соавт., а также группу контроля ( $n=12$ ), получавшую лишь растворитель, через 60 мин. инкубации помещали в герметичные стеклянные прозрачные ёмкости объёмом 0,25 л. и продолжали наблюдение за их состоянием вплоть до момента гибели. Наличие защитного эффекта вещества считали доказанным в случае увеличения продолжительности жизни на 50% и более в сравнении с результатом, полученным в группе контроля. Оценку уровня безопасности  $\pi Q2127$  и амтизола проводили путём расчёта терапевтического индекса ( $LD_{50}/ED_{50}$ ), в соответствии с которым устанавливали широту терапевтического действия для изучаемого вещества (П. Эрлих, 1913). Полученный результат помогал аргументировать положительное решение о допустимости применения вещества в качестве лечебного средства даже при сравнительно высоких показателях острой токсичности химического соединения [13].

## Результаты исследования и их обсуждение

Установление  $LD_{50}$  для вещества  $\pi Q2127$  потребовало его введения четырём парам животных в дозах 100,0; 126,0, 158,0 и 200,0 мг/кг. Спустя 24 ч. в 1-й и 2-й парах мышей не было отмечено смертельных исходов, в 3-й паре наблюдали гибель одного животного, в то время как в 4-й – погибли обе мыши. Таким образом, совокупность результатов составила последовательность 0012. Полученный результат, согласно правилам проведения экспресс-метода, потребовал добавления 5-й пары, на которой была изучена доза 250,0 мг/кг. Через сутки был отмечен летальный эффект у обеих мышей с окончательным результатом (0)0122. Сопоставление дозы и результата по таблице В.Б. Прозоровского требовало признать показатель  $LD_{50}$  для вещества  $\pi Q2127$  равным 163,0 мг/кг со средней ошибкой от 140,0 до 190,0 мг/кг (рис.). Следует отметить, что согласно современным представлениям о токсичности химических веществ, металлокомплексное соединение  $\pi Q2127$  следует рассматривать как высокотоксичное [13], для которых диапазон  $LD_{50}$  составляет от 15 до 150 мг/кг.

Для определения средней эффективной дозы ( $ED_{50}$ ) металлокомплекс  $\pi Q2127$  вводили четырём парам животных в дозах 20,0; 25,0; 31,6 и 39,8 мг/кг. Спустя 60 мин. инкубационного периода все мыши оставались живыми и были одновременно помещены в герметичные ёмкости для

формирования у них состояния ОГ+Гк. Тогда же воздействию ОГ+Гк подвергали и мышей контрольной группы.

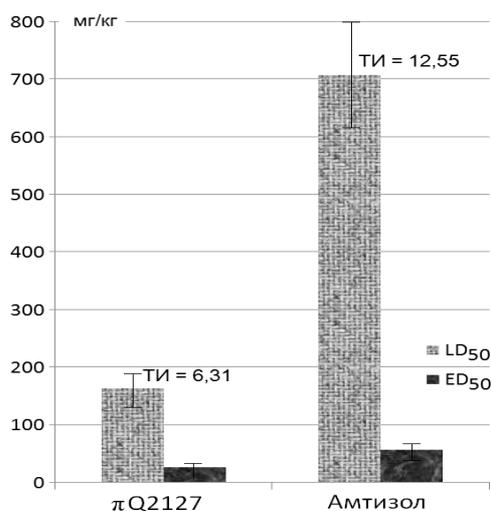


Рис. Показатели средней токсичности (LD<sub>50</sub>), средней эффективности (ED<sub>50</sub>) и терапевтический индекс (ТИ) для металлокомплексного соединения πQ2127 и аминотиолового антигипоксанта амтизола

Как было установлено, продолжительность жизни в контроле в среднем составила 28,5 мин., в то время как у животных опытных пар антигипоксическое действие вещества πQ2127 обеспечило увеличение данного показателя на 50% в последовательности 0212. Исходя из табличных данных, средняя эффективная доза для изученного металлокомплексного соединения составила 25,8 мг/кг со средней ошибкой от 21,0 до 32,0 мг/кг. Последующее вычисление терапевтического индекса (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) дало результат 6,31, что вдвое превысило допустимый уровень, а значит позволяло с известной долей осторожности рекомендовать вещество πQ2127 для дальнейших исследований.

Аналогичные действия были предприняты и в отношении амтизола. Несмотря на то, что во многих литературных источниках, посвященных изучению протекторов гипоксических состояний, данное вещество причисляют к эталонным антигипоксантам, результаты глубокого научно-информационного поиска не позволили получить каких-либо сведений об истинном уровне его токсичности. У авторов публикаций на эту тему встречаются лишь общие заявления об отсутствии токсических и побочных эффектов после парентерального введения вещества в тех или иных дозах, что говорит о большой терапевтической широте действия антигипоксанта и, в целом, одобряет его применение в эксперименте на различных моделях гипоксических состояний, а также в клинической практике. С учётом имеющихся сведений, было принято решение самостоятельно определить среднюю токсичную дозу для амтизола по методу В.Б. Прозоровского и соавт., а также вычислить терапевтический индекс.

Первая попытка установить LD<sub>50</sub> для антигипоксанта не увенчалась успехом, т.к. после его введения 4-м парам мышей в ориентировочных дозах 200,0, 250,0, 316,0 и 398,0 мг/кг случаев гибели животных отмечено не было – 0000. Эксперимент был повторён спустя сутки. Следуя методике, ещё одной группе мышей (n=8) вновь попарно ввели амтизол, но в гораздо больших дозах, а именно – 501,0, 631,0, 794,0 и 1000,0 мг/кг. На этот раз вещество обнаружило токсические свойства – погибли 4 мыши из 8-ми с результатом 0022. Из табличных данных удалось установить, что LD<sub>50</sub> амтизола составляет 708,0 мг/кг при средней ошибке 620-800 мг/кг, что позволило отнести вещество к малотоксичным.

Для расчёта терапевтического индекса требовалось определить среднюю эффективную дозу амтизола (ED<sub>50</sub>). Литературные сведения [10, 16] позволили с первой же попытки выйти на результат. У пар мышей, получивших внутрибрюшинно амтизол в дозах 39,8, 50,1, 63,1 и 79,4 мг/кг, 50%-ный защитный амтизола в сравнении с продолжительностью жизни животных контрольной группы проявился в последовательности 0112. Подставив данные в таблицу В.Б. Прозоровского было установлено, что средняя эффективная доза (ED<sub>50</sub>) для амтизола на модели ОГ+Гк составила 56,4 мг/кг со средней ошибкой 47-67 мг/кг, а терапевтический индекс (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) – 12,55, т.е. вдвое превысил показатель для металлокомплексного соединения πQ2127.

С конца 70-х годов прошлого века средства фармакологической коррекции гипоксических и ишемических состояний значительно упрочили своё место в комплексе терапевтических

мероприятий, направленных на коррекцию различных патологических состояний, включающих последствия влияния на организм недостатка кислорода. Обнаружение у некоторых производных тиобарбитуровой кислоты (гутимин) и бензимидазола (этомерзол) антигипоксических свойств позволило многократно повысить у лабораторных животных (мышь, крыса, кошка) резистентность к экзогенной гипоксии. Приоритет разработки антигипоксических средств принадлежит научным школам проф. Виноградова В.М. и проф. Смирнова А.В. (Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова). Механизм действия антигипоксантов, как выяснилось, базировался на их способности оптимизировать энергетический метаболизм в тканях и органах, отличающихся интенсивным потреблением кислорода [3, 4].

Новый этап научных изысканий завершился синтезом веществ, обладающих широким спектром антигипоксической активности при сравнительно низком уровне токсичности. Амтизол – производное тиобарбитуровой кислоты, стал своего рода эталоном среди прочих аминотиоловых соединений, и в настоящее время нередко характеризуется как «универсальный» антигипоксант, благодаря высокой эффективности, обнаруживаемой на различных моделях острой и хронической гипоксии органов и тканей, а также при развитии ишемических состояний [10, 18]. Среди производных бензимидазола громко заявил о себе бемитил, ныне известный под коммерческим названием «Метапрот». Препарат широко применяется не только с лечебной целью, но и как профилактическое средство – в качестве стимулятора адаптивных процессов у человека. Его также назначают при поражениях ЦНС, вызванных нарушениями кровообращения или же инфекционными поражениями головного мозга (менингит, энцефалит) [7, 9, 17].

В ходе изучения соотношений между защитными свойствами аминотиоловых антигипоксантов и их молекулярной структурой, была выяснена роль атома серы в составе молекулы. Замена серы на кислород, селен или другие элементы при любых прочих условиях негативно отражалось на эффективности вещества [10]. Тем не менее, поиск антигипоксических средств не ограничился лишь аминотиоловыми производными. Внимание исследователей привлекло новое многообещающее направление, а именно изучение редокс-активных металлокомплексных соединений, в структуре которых некий переходный металл использовался как комплексообразователь для одного или нескольких лигандов. В качестве лигандов выступили биологически активные вещества естественного происхождения. Первые упоминания о возможности применения в медицине физиологически совместимых антиоксидантов (такое название для металлокомплексных соединений предложил их автор – Парфёнов Э.А.) относятся к нулевым годам текущего столетия. Довольно скоро у многих веществ была обнаружена способность значительно и быстро снижать температуру тела животных, что подвигло исследователей к проведению испытаний в отношении наиболее интересных образцов на предмет обнаружения у них антигипоксических свойств [6, 19, 20].

Результаты исследований оказались впечатляющими. Многие металлокомплексные соединения демонстрировали многократное повышение устойчивости экспериментальных животных к гипоксии. Особенно вышукло проявлялся защитный эффект на модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), что выгодно отличало металлокомплексные соединения от аминотиоловых производных, в большей степени «работающих» на острой гипобарической гипоксии (подъём на высоту). Неприятным сюрпризом для учёных стал факт обнаружения у многих новинок токсических эффектов, что зачастую сводило на нет перспективы их внедрения в медицинскую практику [1, 12]. И всё же, в ряде экспериментов баланс между эффективностью вновь синтезированных веществ и показателями их острой токсичности оказался вполне приемлемым. В частности, установление терапевтического индекса для веществ  $\pi Q4$ ,  $\pi Q1104$ ,  $\pi Q1983$  позволил их отнести к категории относительно безвредных. При этом, наименьшую опасность представляли содержащие селен антигипоксанты-металлокомплексы –  $\pi Q1983$ ,  $\pi Q2721$  [1, 12].

Результаты представленного исследования в очередной раз подтвердили высокую эффективность антигипоксанта амтизола и вещества  $\pi Q2721$  при формировании у животных острой экзогенной гипоксии. Оба вещества, несмотря на принципиальные отличия в химическом строении, продемонстрировали сходные по внешним проявлениям эффекты с некоторым преимуществом в пользу металлокомплексного соединения (скорость развития эффекта и его выраженность). Важно отметить, что при внутрибрюшинном способе введения вещество  $\pi Q2721$  оказалось наименее токсичным среди ранее изученных металлокомплексных антигипоксантов [5, 12, 16].

## Заключение

Таким образом, несмотря на высокую острую токсичность, вещество  $\pi Q2127$  может быть рекомендовано для дальнейшего изучения с перспективой использования в качестве протектора острых гипоксических состояний экзогенного происхождения. К преимуществам вещества

следует отнести быстрое развитие защитного эффекта в сочетании со способностью гарантировать более высокий уровень резистентности организма к острой гипоксии в сравнении с антигипоксантом амтизолом.

## Литература (references)

1. Бельный А.Э., Евсеев А.В., Евсеева М.А. и др. Влияние новых металлокомплексных веществ на устойчивость мышей к острой гипобарической гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 26-32. [Belen'kij A.Je., Evseev A.V., Evseeva M.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N1. – P. 26-32. (in Russian)]
2. Бобков Ю.Г. Виноградов В.М., Лозинский М.О. Актопротекторы – новая группа лекарственных препаратов с полифункциональным механизмом действия // Физиологические активные веществ. – Киев: Наукова думка, 1993. – Вып.25. – С. 3-4. [Bobkov Ju. G. Vinogradov V. M., Lozinskij M. O. *Fiziologicheskie aktivnye veshhestv*. Physiological active substances. – Kiev: Naukova dumka, 1993. – Iss.25. – P. 3-4. (in Russian)]
3. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2001. – Т.1, №1. – С. 27-37. [Vinogradov V.M., Krivoruchko B.I. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2001. – V.1, N1. – P. 27-37. (in Russian)]
4. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты – важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб, 1994. – Вып.1. – С. 23. [Vinogradov V.M., Smirnov A.V. *Antigipoksanty i aktoprotektory: itogi i perspektivy*. Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects. – St. Petersburg, 1994. – Iss.1. - P. 23. (in Russian)]
5. 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. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Parfjonov Je.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V15, N4. – P. 46-52. (in Russian)]
6. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х. Исследование антигипоксической активности и острой токсичности нового металлокомплекса кобальта // Микроэлементы в медицине. – 2012. – Т.13(2). – С. 14-18. [Lebedeva S.A., Babanijazova Z.H. *Mikrojelementy v medicine*. Trace elements in medicine. – 2012. - V.13(2). – P. 14-18. (in Russian)]
7. Лесиовская Е.Е. Метапрот в эксперименте // Medi.ru. Подробно о лекарствах. – 2011. – <https://medi.ru/info/11218/> [Lesiovskaja E.E. *Medi.ru. Podrobno o lekarstvah*. Medi.ru More about medicines. – 2011. – <https://medi.ru/info/11218/> (in Russian)]
8. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 45-58. [Litvickij P.F. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Issues of modern pediatrics. – 2016. – V.15, N1. – P. 45-58. (in Russian)]
9. Лызилов А.Н., Питкевич Э.С., Мельник С.Н. Перспективы клинического применения антигипоксанта «Метапрот» // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – №1(27). – С. 7-14. [Lyzikov A.N., Pitkevich Je.S., Mel'nik S.N. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. Problems of health and ecology. – 2011. – N1(27). – P. 7-14. (in Russian)]
10. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т.5, №1. – С. 17-27. [Marysheva V.V. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2007. – V.5, N1. – P. 17-27. (in Russian)]
11. 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 / Pod red. L.D. Luk'janovoj. Methodological recommendations for the experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic a. – Moscow, 1990. – 19 p. (in Russian)]
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник СГМА. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivancova E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. –V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 639 с. [Ocenka toksichnosti i opasnosti himicheskikh veshhestv i ih smesej dlja zdorov'ja cheloveka: Rukovodstvo. Assessment of the toxicity

- and danger of chemicals and their mixtures for human health: Manual. – Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014. – 639 p. (in Russian)]
14. Парфёнов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. ... докт. хим. наук (науч. докл.). – М., 2000. – 48 с. [Parfjonov Je.A. *Fiziologicheski sovmetimye antioksidanty. Molekuljarno-mehanisticheskij aspekt biologicheskoy aktivnosti i povyshenie zashhitnoj jeffektivnosti prirodnyh antioksidantov v rezul'tate himicheskoy modifikacii (doctoral dis.)*. Physiologically compatible antioxidants. The molecular-mechanistic aspect of biological activity and the increase in the protective effectiveness of natural antioxidants as a result of chemical modification (Doctoral Thesis). – Moscow, 2000. – 48 p. (in Russian)]
  15. Прозоровский В.Б., Прозоровский М.П., Демченко В.М. Экспресс метод определения средней дозы и её ошибки // Фармакология токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497-502. [Prozorovskij V.B., Prozorovskij M.P., Demchenko V.M. *Farmakologija toksikologija*. Pharmacology toxicology. – 1978. – N4. – P. 497-502. (in Russian)]
  16. Сосин Д.В., Парфёнов Э.А., Евсеев А.В. и др. Защитное действие селенсодержащего металлокомплексного соединения  $\pi$ Q1983 при формировании у кошек острой экзогенной гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. Медико-биологический выпуск. – 2010. – Т.9, №3. – С. 45-50. [Sosin D.V., Parfjonov Je.A., Evseev A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Mediko-biologicheskij vypusk*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. Medico-biological issue. – 2010. – V.9, N3. – P. 45-50. (in Russian)]
  17. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №4. – С. 3-41. [Studencov E.P., Ramsh S.M., Kazurova N.G. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2013. – V.11, N4. – P. 3-41. (in Russian)]
  18. 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 P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory gipoksii / Pod red. A.B. Belevitina*. Metabolic correctors of hypoxia. Edited by A.B. Belevitin. – St. Petersburg: Inform-Novigator, 2010. – 912 p. (in Russian)]
  19. Шахмарданова С.А., Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексы на основе п-алкенилимидазола как редокс-регуляторы гипоксических состояний // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №3. – С. 63-67. [Shahmardanova S.A., Zelenskaja A.V., Galenko-Jaroshevskij P.A. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. Journal of Fundamental Medicine and Biology. – 2016. – N3. – P. 63-67. (in Russian)]
  20. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs // PSV. – Utrecht-Boston-Tokyo, 2000. – P. 559.

### Информация об авторах

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

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

*Евсеева Марина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Переверзев Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

*Беленький Альберт Эдуардович* – заместитель главного врача по хирургии ГАУЗ «Брянская городская больница №2». E-mail: belenky1967@yandex.ru

*Данилов Андрей Игоревич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [pediatrsgma@mail.ru](mailto:pediatrsgma@mail.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.