

УДК 616-001.8:615.355

**ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ И АМИНОТИОЛОВЫХ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ, ПЕРЕЖИВАЮЩИХ ОСТРУЮ ГИПОКСИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ**  
© Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., Сосин Д.В., Кулагин К.Н., Шалаева О.Е.,  
Путенкова Л.Ю.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме*

**Цель.** Подтверждение на модели острой гипоксии с гиперкапнией в опытах на крысах антигипоксического действия металлокомплексного ( $Zn^{2+}$ ) соединения  $\pi Q2721$ , оказавшегося наиболее эффективным из 11-ти селенсодержащих веществ, ранее изученных в экспериментах на мышах. В качестве веществ сравнения были использованы антигипоксанты аминотиолового происхождения – амтизол и суназол, а также металлокомплексное соединение  $\pi Q1983$  с доказанным антигипоксическим действием.

**Методика.** 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 ёмкости со свободным объёмом 1,0 л. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни животных в описанных условиях.

Вещества  $\pi Q2721$ ,  $\pi Q1983$ , амтизол и суназол вводили однократно внутривентриально 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, проводили замеры ректальной температуры перед началом опыта, а также через 1 ч. после введения, т.е. 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 подвергали воздействию ОГ+Гк.

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

**Заключение.** Экспериментально на крысах был подтвержден антигипоксический эффект  $\pi Q2721$ . В ряду веществ сравнения соединение  $\pi Q2721$  проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч. после введения в дозе 50 мг/кг  $\pi Q2721$  превосходит все изученные соединения, включая суназол. Важным преимуществом нового антигипоксического средства явилось сохранение его действия на протяжении 24 ч.

*Ключевые слова:* острая гипоксия, металлокомплексные соединения, антигипоксанты, крысы

PROTECTIVE EFFECT OF METAL-COMPLEX AND AMINOTHIOL ANTIHYPOXIC SUBSTANCES  
IN EXPERIMENTS ON RATS IN ACUTE HYPOXIC HYPOXIA

Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A., Sosin D.V., Kulagin K.N., Shalaeva O.Ye.,  
Putenkova L.Yu.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

*Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to confirm the antihypoxic action of the metal-complex ( $Zn^{2+}$ ) compound  $\pi Q2721$  in experiments on rats on the model of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc). The compound turned out to be the most effective of 11 selenium-containing substances previously studied in experiments on mice. Two antihypoxants of the aminothiols origin – Amtizole and Sunazole and metal-

complex compound  $\pi$ Q1983 with the confirmed antihypoxic effect were used as substances for comparison.

**Methods.** The experiments were performed on 182 male rats of Wistar line weighing 150-170 g. The study of antihypoxic activity of the substances was carried out on the AH+Hc model. The condition of acute hypoxia in rats was developed by placing them in glass airtight containers with a free volume of 1.0 l. The antihypoxic effect was evaluated by the life expectancy of the animals in the described conditions.

Substances  $\pi$ Q2721,  $\pi$ Q1983, Amtizole and Sunazole were administered once intraperitoneally at the 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 1 hour following the administration of the substances and in 24 h. The animals of the control groups were injected with 1.0 ml of 0.9% NaCl.

In the animals exposed to test AH+Hc 1 hour following the administration the measurements of the rectal temperature were performed before the experiment and 1 hour following the administration, i.e. before AH+Hc. In the animals selected for 24-hour observation, rectal temperature was measured before the experiment, and then in 1, 3, 6, 12, 18 and 24 hours of observation, after which they were exposed to AH+Hc.

**Results.** The antihypoxic effect of the selenium-containing substance  $\pi$ Q2721 based on  $Zn^{2+}$  was confirmed in experiments on rats. In the number of substances for comparison  $\pi$ Q2721 confirmed its effectiveness. It was found that 1 hour following the administration at a dose of 50 mg/kg  $\pi$ Q2721 is more effective than all the studied compounds, including Sunazole. An important advantage of the new promising antihypoxic agent is the prolongation of its action for 24 hours after injection.

**Conclusion.** In the experiment on rats, the antihypoxic effect of  $\pi$ Q2721 was fully confirmed. In the number of substances for comparison  $\pi$ Q2721 confirmed its effectiveness. It was found that 1-hour following the administration at a dose of 50 mg/kg  $\pi$ Q2721 is more effective than all the studied compounds, including Sunazole. An important advantage of the new promising antihypoxic agent is the prolongation of its action for 24 hours after injection.

*Keywords:* acute hypoxia, metal-complex compounds antihypoxants, rats

## Введение

Проблема фармакологической защиты организма от осложнений, вызываемых внезапным недостатком кислорода, несмотря на значительные достижения в этой области, остаётся 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 путём изменения уровня активности различных функциональных систем организма, и направлена, в первую очередь, на усиление доставки кислорода 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 счёт 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 10-летие 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 осуществлён 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 антигипоксиканты. 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 πQ2721 в дозе 50 мг/кг увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (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 явилось подтверждение в опытах на крысах антигипоксического действия металлокомплексного ( $Zn^{2+}$ ) соединения πQ2721, оказавшегося наиболее эффективным из 11-ти селенсодержащих веществ, ранее изученных в экспериментах на мышах. Также было необходимо сравнить его активность с активностью эталонных соединений – амтизола и суназола, а также с ранее антигипоксическим эффектом вещества πQ1983, изученного несколькими годами ранее.

## Методика

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 ёмкости со свободным объёмом 1,0 л. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни животных в описанных условиях. Гибель крыс фиксировали после возникновения второго агонального вздоха.

В ходе опытов 4 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 7 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, проводили замеры ректальной температуры с помощью электротермометра ТПЭМ-1 непосредственно перед началом опыта, а также через 1 ч. после введения, т.е. 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 1. Общая характеристика селенсодержащих комплексных соединений цинка πQ2721 и πQ1983

| Шифр ХС | Лиганд<br>L <sup>1</sup>         | Лиганд<br>L <sup>2</sup> | Основание<br>В    | Катион |
|---------|----------------------------------|--------------------------|-------------------|--------|
| πQ2721  | Диселенодипропионовая кислота    | Уксусная кислота         | нет               | Na     |
| πQ1983  | 3-Гидрокси-2-этил-6-метилпиридин | нет                      | Дибензилдиселенид | нет    |

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 исследования

Как было установлено, в той или иной мере в отношении крыс защитное действие продемонстрировали все включённые в исследование вещества. Продолжительность жизни животных обеих контрольных групп составила для экспозиции в 1 ч. и в 24 ч.  $38,33 \pm 3,47$  и  $35,96 \pm 4,08$  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. Антигипоксикант 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  $\pi Q2721$  всё ещё 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  $31,5^\circ\text{C}$ , т.е. более чем на  $5,5^\circ\text{C}$ .

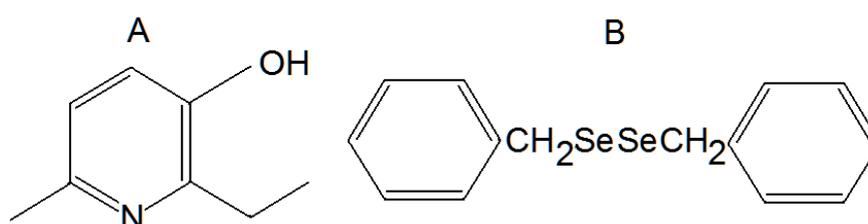


Рис. 1. Структурная формула вещества  $\pi Q1983$  – гексаксис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато)[трис(дибензилселенидо)]дицинк(II)пентадекасемигидрат. А и В – лиганды в составе комплексной молекулы [12]

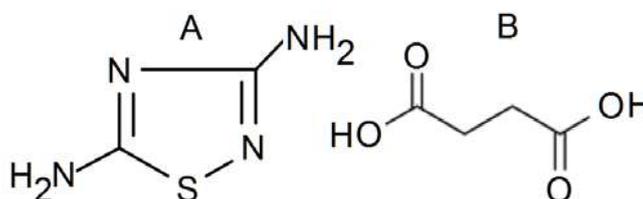


Рис. 2. Структурная формула амтизола (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол) (А); структурная формула янтарной кислоты (этан-1,2-дикарбоновая кислота) (В)

Относительно скромные результаты продемонстрировали вещество  $\pi Q1983$  и антигипоксикант 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 введёнными 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 (табл. 3). Как видно из таблицы, в соответствии с динамикой ректальной температуры, измерявшейся 5-кратно 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 недостоверным. 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 результатов исследования

Как известно, первичные изыскания новых фармакологически активных средств обычно проводится 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. Всё 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 металлокомплексобразователя [6].

Таблица 2. Влияние соединения  $\pi Q2721$  и веществ сравнения ( $\pi Q1983$ , амгизол, суназол) на динамику ректальной температуры и продолжительность жизни крыс, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 1 ч. после внутрибрюшинного введения. В каждой группе по 7 животных

| Группы                 | Доза, мг/кг | Ректальная температура до инъекции (M±m) | Ректальная температура через 1ч. после инъекции (M±m) | Разница температур | Продолжительность жизни, мин. (M±m) |
|------------------------|-------------|--|---|--------------------|-------------------------------------|
| Контроль (1 группа)    | -           | 37,0±1,9                                 | 36,8±1,6  | -0,2               | 38,33±3,47                          |
| $\pi Q2721$ (3 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**                        |
| $\pi Q1983$ (3 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**                        |
| Амгизол (3 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 (3 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: \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,005$ ; \* –  $p < 0,05$

Таблица 3. Влияние соединения  $\pi Q2721$  и веществ сравнения ( $\pi Q1983$ , амгизол, суназол) на динамику ректальной температуры и продолжительность жизни крыс, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 24 ч. после внутрибрюшинного введения. В каждой группе по 7 животных

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

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Интерес к веществу  $\pi Q2721$  объяснялся тем, что результаты многолетней работы по изучению антигипоксических свойств металлокомплексов привели авторов статьи к убеждениям, что

эффективность такого рода соединений во многом обуславливается наличием в структуре комплекса II-валентного цинка, а в качестве лиганда (лигандов) – биологически активных веществ, содержащих селен. В представленном на рассмотрение случае селен был интегрирован в молекулу 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 также зачастую обретают способность проникать через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, т.е. 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  $\pi Q2721$ , но также с целью сопоставить его активность с эффектом уже заявленного как антигипоксант вещества  $\pi Q1983$ , представляющего собой соединение  $Zn^{2+}$  и замещённого 3-гидроксипиридина с диорганодихалькогенидом. Формула: гексаксис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато)[трис (добензилдиселенидо)]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 внутривентриально в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. т.е. 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 1-го часа наблюдения. Косвенным подтверждением сохранения активности должны были служить данные периодической ректальной термометрии.

Как видно из полученных результатов, вещество  $\pi Q2721$  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 2 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  $5^{\circ}C$ , 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  $Zn^{2+}$   $\pi Q2721$ . В ряду веществ сравнения соединение  $\pi Q2721$  проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч. после введения в дозе 50 мг/кг  $\pi Q2721$  превосходит все изученные соединения, включая и содержащий сукцинат антигипоксант 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  $\pi Q2721$  преимущественно обусловлен его способностью замедлять скорость течения метаболических процессов, обеспечивающих на клеточном уровне энергосинтетическую функцию, что позволяет организму в условиях быстро нарастающего дефицита кислорода

значительно сократить его потребление и, благодаря чему, успешно противостоять формирующейся гипоксической гипоксии.

## Литература (references)

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 M.V., Petrova T.V., Bobrovnickij I.P., Stepanov V.K. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and Environmental Medicine. – 1992. – V.26. N5-6. – P. 43-48. (in Russian)]
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 Ju.A., Parfenov Je.A., Epanchineceva O.M. i dr. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1992. – V.113, N5. – P. 479-481. (in Russian)]
3. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Парфенов Э.А. и др. Антигипоксическая эффективность бис(N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрата в динамике острой нормобарической гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т.70, №5. – С. 47-51. [Evseev A.V., Evseeva M.A., Parfenov Je.A. i dr. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2007. – V.70, N5. – P. 47-51. (in Russian)]
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 и биологической медицины. – 2006. – Т.142, №7. – С. 26-30. [Evseev A.V., Kovaljova V.L., Krylov I.A., Parfjonov Je.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2006. – V.142, N7. – P. 26-30. (in Russian)]
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 A.V., Sosin D.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies – 2007. – V.14, N1. – P. 185-187. (in Russian)]
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 A.V., Surmenjov D.V., Parfjonov Je.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N4. – P. 46-52. (in Russian)]
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekuljarnaja farmakologija antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants – SPb: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 p. (in Russian)]
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – V.164, N9. – С. 298-301. (in Russian)]
9. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 24, №9. – С. 244-254. [Luk'janova L.D. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1997. – V. 24, N9. – P. 244-254 (in Russian)]
10. 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. Methodical recommendations for a pilot study of drugs proposed for clinical studies as antihypoxic substances / Ed. L.D. Luk'janova. – M., 1990. – 19 p. (in Russian)]
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 D.V., Evseev A.V., Parfjonov Je.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3. – P. 28-34. (in Russian)]
12. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение №2472503. Опубликовано 20.01.2013. Бюллетень №2. [Sosin D.V., Parfenov Je.A., Evseev A.V. i dr. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение №2472503. Опубликовано 20.01.2013. Бюллетень №2.]

- Antigipoksicheskoe sredstvo. Antihypoxic agent / Patent of Russia Federation N2472503, 20.01.2013. Bjulleten' N2. (in Russian)]*
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 [Hachatur'jan M.L., Panchenko L.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2002. – V.133, N3. – P. 300-303. (in Russian)]
  14. 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 korrektoory gipoksii*. Metabolic correctors of hypoxia / Ed. A.B. Belevitin. – SPb: Inform-Novigator, 2010. – 912 p. (in Russian)]
  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. [Jasnecov V.V., Ivanov Ju.V., Karsanova S.K. i dr. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and environmental medicine. – 2010. – V.44, N3. – P. 57-60. (in Russian)]
  16. Bok S., Kim Y.E., Woo Y. et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  regulates microglial functions affecting neuronal survival in the acute phase of ischemic stroke in mice // *Oncotarget*. – 2017. – V.8, N67. – P. 111508-111521.
  17. de Souza IC., Faro L.V., Pinheiro C.B. et al. Investigation of cobalt(III)-triazole systems as prototypes for hypoxia-activated drug delivery // *Dalton Transactions*. – 2016. – V.45, N35. – P. 13671-13674.
  18. Lühker O., Pohlmann A., Hochreiter M., Berger M.M. // *European Journal of Applied Physiology*. – 2018. – V.118, N4. – P. 865-866.
  19. Moore C.M., Swain D.P., Ringleb S.I., Morrison S. The effects of acute hypoxia and exercise on marksmanship // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2014. – V.4, N4. – P. 795-801.
  20. O'Neill M.J., Clemens J.A. Rodent models of global cerebral ischemia // *Current protocols in neuroscience*. – 2001. – V.9, N5. – P. 1-25.
  21. Parfenov E.A. Zaikov G.E. Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs // *Utrecht-Boston-Tokyo: PSV*, 2000. – P. 559.
  22. Whayne T.F. Jr. Cardiovascular medicine at high altitude // *Angiology*. – 2014. – V.65, N6. P. 459-472.
  23. Żebrowska A., Hall B., Kochańska-Dziurówicz 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 // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2018. – V.27, N2. – P. 207-216.

### 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

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

*Кулагин Константин Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: deklech@smolgmu.ru

*Шалаева Ольга Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shalaevalga1@rambler.ru

*Путенкова Лариса Юрьевна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: notmasigma@yandex.ru