

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 614.275 796.015.576

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.1 EDN: LKKDLW

НОВОЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ НА ОСНОВЕ НИКЕЛЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**© Евсеев А.В.¹, Беленький А.Э.², Сурменёв Д.В.¹, Переверзев В.А.³, Евсеева М.А.¹, Данилов А.И.¹, Алексашкин С.В.¹, Степанов Д.В.¹, Кулагин К.Н.¹, Шалаева О.Е.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ГАУЗ «Брянская городская больница №2», 241047, Брянск, ул. Чернышевского, 52а³Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Провести сопоставление антигипоксических эффектов нового металлокомплексного соединения π Q2116 на основе Ni(II) с эффектами веществ, зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств – амтизолом и π Q1983.

Методика. В экспериментах использованы крысы-самцы Wistar (n=86). Состояние острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) осуществляли путём помещения животных в прозрачные плотно закрывающиеся ёмкости объёмом 1 000 мл. Вещество π Q2116 и вещества сравнения вводили в/б в дозе 50 мг/кг за 60 мин. до ОГ+Гк. Выраженность антигипоксического эффекта веществ определяли по продолжительности жизни, содержанию в плазме крови маркёров гипоксии HIF1 α , ЭПО, показателям ПОЛ – СОД, ГПО и МДА. Биохимические показатели определяли методом ИФА. Также изучали влияние вещества π Q2116 и веществ сравнения на содержание в плазме крови названных показателей через 1 и 24 ч. после их введения в дозе 50 мг/кг. Все результаты обработаны статистически.

Результаты. Установлено, что антигипоксический эффект металлокомплексного (Ni²⁺) вещества π Q2116 в значительной степени повышает резистентность крыс к ОГ+Гк, превосходя в этом отношении эталонный аминотиоловый антигипоксикс амтизол и селенсодержащее металлокомплексное (Zn²⁺) соединение π Q1983. По динамике маркёров гипоксии HIF1 α и ЭПО, влиянию на показатели ПОЛ механизмы защитного действия вещества π Q2116 и амтизола следует рассматривать как сходные. Реализация базовых механизмов антигипоксического действия изученных веществ обусловлена их способностью оказывать прогипоксическое действие, которое сохраняется после в/б введения крысам в дозе 50 мг/кг не более 24 ч.

Заключение. Полученные данные позволяют отнести вещество π Q2116 к антигипоксическим средствам близким по механизмам защитного действия антигипоксиксу амтизолу. При этом вещество π Q2116 в дозе 50 мг/кг превосходит амтизол по способности увеличивать продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк, что позволяет его расценивать как более предпочтительное соединение в спектре мероприятий по оказанию профилактической помощи при угрозе развития гипоксии замкнутого пространства.

Ключевые слова: никель, металлокомплексные соединения, антигипоксиксы, острая гипоксия с гиперкапнией, маркёры гипоксии, перекисное окисление липидов

NEW NICKEL-BASED METAL COMPLEX COMPOUND AND ITS EFFECT ON THE RESISTANCE OF ORGANISM TO ACUTE HYPOXIA**Evseev A.V.¹, Belen'kij A.JE.², Surmenjov D.V.¹, Pereverzev V.A.³, Evseeva M.A.¹, Danilov A.I.¹, Alexashkin S.V.¹, Stepanov D.V.¹, Kulagin K.N.¹, Shalaeva O.E.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Bryansk City Hospital N2, 52a, Chernyshevskogo St., 241047, Bryansk, Russia³Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To compare the antihypoxic effects of the new metal complex compound π Q2116 based on Ni(II) with the effects of substances that have proven themselves as antihypoxic agents – amtizole and π Q1983.

Methods. Male Wistar rats (n=86) were used in the experiments. The state of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was carried out by placing the animals in transparent tightly closed containers with a volume of 1,000 ml. Substance π Q2116 and reference substances were injected i.p. at a dose of 50 mg/kg over 60 min. up to AH+Hc. The severity of the antihypoxic effect of the substances was determined by lifespan, by content of hypoxia markers HIF1 α , EPO in blood plasma, by LPO indicators – SOD, GPO and MDA. Biochemical parameters were determined by ELISA. We also studied the effect of the substance π Q2116 and the reference substances on the content of these indicators in the blood plasma 1 and 24 hours after their administration at a dose of 50 mg/kg. All results were processed statistically.

Results. It has been established that the antihypoxic effect of the metal complex (Ni²⁺) substance π Q2116 significantly increases the resistance of rats to AH+Hc surpassing in this respect the reference aminothiols antihypoxant amtizole and the selenium-containing metal complex (Zn²⁺) compound π Q1983. According to the dynamics of hypoxia markers HIF1 α and EPO, the effect on LPO parameters, the mechanisms of the protective action of the substance π Q2116 and amtizole should be considered as similar. The implementation of the basic mechanisms of the antihypoxic action of the studied substances is due to their ability to have a prohypoxic effect which persists after i.p. administration to rats at a dose of 50 mg/kg for no more than 24 hours.

Conclusions. The data obtained make it possible to classify the substance π Q2116 as an antihypoxic agent similar in terms of mechanisms of protective action to the antihypoxant amtizole. At the same time, the substance π Q2116 at a dose of 50 mg/kg is superior to amtizole in terms of its ability to increase the lifespan of rats under AH+Hc conditions, which allows it to be regarded as a more preferable compound in the spectrum of preventive care measures at the risk of the development of hypoxia of an enclosed space.

Keywords: nickel, metal complexes, antihypoxants, acute hypoxia with hypercapnia, markers of hypoxia, lipid peroxidation

Введение

Успешное использование в эксперименте соединений из различных химических групп на адекватных моделях гипоксии убедило исследователей в возможности обеспечить повышение резистентности организма к остро развивающимся гипоксическим состояниям посредством их профилактического применения [11].

К наименее изученной категории веществ в плане возможности обнаружения у них антигипоксических свойств относят металлокомплексные соединения, состоящие из металлокомплексобразователя, а также из одного или нескольких биологически активных лигандов. Тем не менее, в литературных источниках уже на протяжении 20 лет обсуждается гипотеза, согласно которой металлокомплекс должны и могут оказывать антигипоксическое действие [1, 5, 10].

В последние годы установлено, что наибольшей эффективностью при формировании острой гипоксии обладают комплексные соединения на основе цинка(II). Примером может служить селенсодержащее вещество π Q1983 с замещённым 3-гидроксипиридином и диорганодихалькогенидом [10]. Имеются сведения о других металлокомплексах, также обладающих антигипоксическим эффектом, в частности на основе Fe²⁺, Cu²⁺, Ti²⁺ и др. [2, 5, 12]. Собственные предварительные исследования показали, что никель тоже способен повышать эффективность биологических лигандов в составе комплексных соединений [1].

Цель исследования – провести в эксперименте сопоставление антигипоксических эффектов нового металлокомплексного соединения π Q2116 на основе Ni(II) с эффектами веществ, уже зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств – амтизолом и веществом π Q1983.

Методика

Эксперименты поставлены на 86 крысах-самцах Wistar массой 160-170 г. Состояние острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) воспроизводили путём помещения животных в прозрачные плотно закрывающиеся ёмкости объёмом 1000,0 мл [11]. Вещество π Q2116 (n=8), вещества

сравнения – амтизол ($n=8$) и $\pi Q1983$ ($n=7$) вводили в/б в дозе 50 мг/кг, предварительно растворив в 0,5 мл физиологического раствора NaCl за 60 мин. до старта ОГ+Гк [12].

Животным контрольной (интактной) группы ($n=10$) и группы «гипоксия» ($n=8$) при тех же условиях вводили по 0,5 мл растворителя. Выраженность антигипоксического эффекта веществ устанавливали по продолжительности жизни крыс в условиях ОГ+Гк, по изменению содержания в плазме крови маркёров гипоксии HIF1 α , ЭПО, по показателям, ответственным за активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ): ферментов антиокислительной системы – супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГПО) и продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Кровь у животных забирали в момент декапитации, выполнявшейся с дачей эфирного наркоза в группах, не подвергавшихся ОГ+Гк. Биохимические показатели определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-наборы ELISA (США).

Кроме того, изучали влияние нового вещества $\pi Q2116$ и веществ сравнения (амтизол, $\pi Q1983$) на содержание в плазме крови того же спектра биохимических показателей через 1 ч. после введения (вещество $\pi Q2116$, $n=8$; амтизол, $n=7$; вещество $\pi Q1983$, $n=8$) и спустя 24 ч. (вещество $\pi Q2116$, $n=7$; амтизол, $n=8$; вещество $\pi Q1983$, $n=9$) в дозе 50 мг/кг. Контролем в этой серии экспериментов служил крысы интактной группы из блока опытов с ОГ+Гк.

Все результаты обработаны статистически. Для сравнения данных был применён способ вычисления ошибки второго рода и мощности t -критерия в фармакологических выборках с использованием современных информационных технологий, находящихся в открытом доступе. В основе способа лежит принцип автоматизации операций интегрирования распределения Стьюдента а также операций интегрирования нецентрального распределения Стьюдента. Статистически значимыми признавали результаты сравнения при $p<0,05$ [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты влияния вещества $Q2116$ и веществ сравнения (амтизол, $\pi Q1983$) на продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк представлены на рис. 1. Как было установлено, при развитии у животных состояния ОГ+Гк продолжительность жизни в контрольной группе составила $48,34\pm 3,25$ мин., что соответствует данным, полученным другими исследователями в близких по специфике исследованиях [11, 12].

В группе «гипоксия» металлокомплексное вещество $\pi Q2116$ на основе Ni^{2+} в условиях ОГ+Гк обеспечило результат в 1 ч. 24 мин. Расчёты показали, что продолжительность жизни животных на фоне действия вещества $\pi Q2116$ при нарастании гипоксии увеличилась на 75,0% по сравнению с контрольной группой ($84,77\pm 4,49$ мин. $p<0,01$).

Защитные эффекты аминотиолового антигипоксанта амтизола и металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ на основе Zn^{2+} были менее впечатляющими. Так, после введения амтизола крысы в среднем прожили в условиях ОГ+Гк 1 ч. 06 мин. ($66,03\pm 3,05$ мин.), а на фоне действия вещества $\pi Q1983$ – 1 ч. 15 мин. ($75,90\pm 3,39$ мин.).

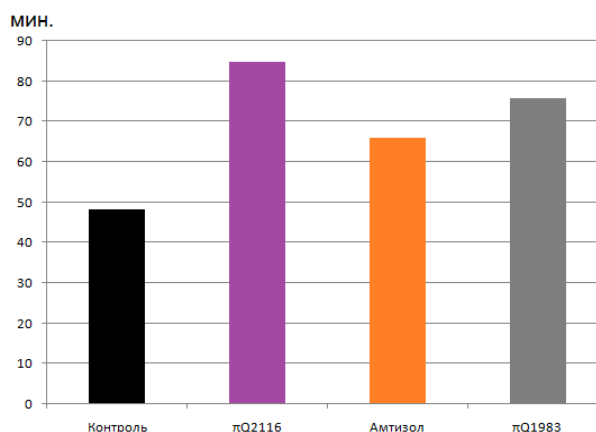


Рис. 1. Влияние металлокомплексного вещества $\pi Q2116$ на основе Ni^{2+} и веществ сравнения (амтизол, $\pi Q1983$) на продолжительность жизни крыс в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) после в/б введения в дозе 50 мг/кг

Таким образом, амтизол в дозе 50 мг/кг повышал устойчивость животных к остро формирующемуся гипоксическому состоянию на 36,6% ($p < 0,05$), а вещество $\pi Q1983$ – на 57,0% ($p < 0,05$).

В ходе этой серии экспериментов также было подтверждено, что в ответ на формирование острой гипоксии чувствительными индикаторами состояния являются её маркёры HIF1 α и ЭПО в сочетании с конечным продуктом перекисидации липидов – МДА. При этом активность ферментов антирадикальной защиты (СОД, ГПО) изменялась незначительно.

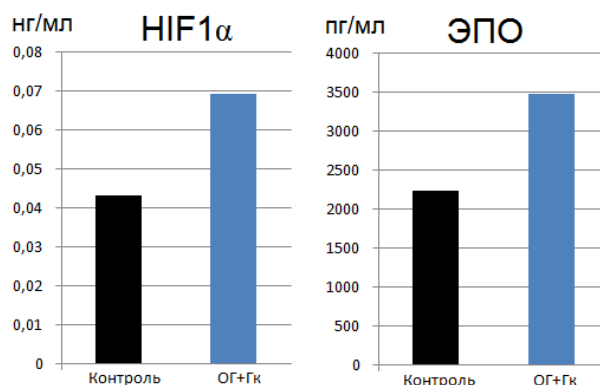


Рис. 3. Маркёры гипоксии в плазме крови животных (гипоксией индуцируемый фактор – HIF1 α , эритропоэтин – ЭПО) при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк)

В частности, маркеры гипоксии показали, что для интактных крыс (контрольная группа) уровень гипоксией индуцированного фактора (HIF1 α) в плазме крови составил $0,043 \pm 0,002$ нг/мл (рис. 2). После переживания животными состояния ОГ+Гк маркёр ожидаемо возрастал до $0,069 \pm 0,003$ нг/мл, т.е. на 60,5% ($p < 0,005$), что рассматривали как закономерную ответную реакцию организма на действие гипоксического фактора [3, 13].

Относительно эритропоэтина следует отметить, что его содержание в контрольной группе составило 2230 ± 146 пг/мл. После переживания крысами состояния ОГ+Гк показатель возрастал до 3470 ± 218 пг/мл, т.е. на 55,6% ($p < 0,005$). Обычно при формировании гипоксии увеличение содержания ЭПО увязано с ростом уровня HIF [4, 15].

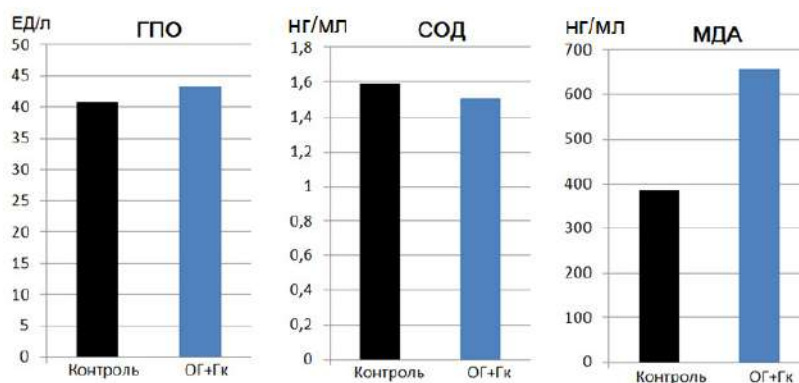


Рис. 3. Перекисное окисление липидов в плазме крови животных (глутатионпероксидаза – ГПО, супероксиддисмутаза – СОД, малоновый диальдегид – МДА) при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк)

Элементы антиокислительной системы (АОС) организма (ферменты антиоксидантной защиты ГПО и СОД) к концу гипоксического эпизода реагировали слабо, что можно объяснить инертностью протекания в организме ферментативных реакций в целом. В данной ситуации – неполных 50 мин. воздействия ОГ+Гк было явно недостаточно для возникновения статистически значимых сдвигов (рис. 3). Столь же слабые реакции со стороны АОС наблюдали в собственных исследованиях и ранее [2]. Встречаются подтверждения слабого реагирования системы и в работах

других авторов [11, 14]. В контроле активность ГПО и СОД составила $40,9 \pm 2,7$ ЕД/л и $1,59 \pm 0,04$ нг/л соответственно и, как уже было отмечено, при развитии ОГ+Гк практически не менялась.

Что касается МДА, то в соответствии с полученными данными интенсивность процессов ПОЛ в плазме крови сразу после гибели крыс от гипоксии возросла с 388 ± 21 до 656 ± 38 нг/мл, т.е. на 69,1% ($p < 0,005$).

Таблица. Маркеры гипоксии (HIF1 α , ЭПО) и показатели ПОЛ (ГПО, СОД, МДА) при коррекции острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) металлокомплексным веществом $\pi Q2116$ на основе никеля(II) и веществами сравнения (амтизол, $\pi Q1983$)

Показатель / Группа	HIF1 α (нг/мл)	ЭПО (пг/мл)	ГПО (ЕД/л)	СОД (нг/мл)	МДА (нг/мл)
Контроль (n=10)	$0,043 \pm 0,002$	2230 ± 146	$40,9 \pm 2,7$	$1,59 \pm 0,04$	388 ± 21
ОГ+Гк	$0,069 \pm 0,003^*$	$3470 \pm 218^*$	$43,3 \pm 3,2$	$1,51 \pm 0,02$	$656 \pm 46^*$
$\pi Q2116$	$0,051 \pm 0,003^{**}$	$2110 \pm 122^{**}$	$35,76 \pm 1,9^{**}$	$1,55 \pm 0,03$	$208 \pm 16^{**}$
Амтизол	$0,064 \pm 0,004$	$2505 \pm 139^{**}$	$35,33 \pm 2,0^{**}$	$1,20 \pm 0,02^{**}$	$234 \pm 15^{**}$
$\pi Q1983$	$0,070 \pm 0,005$	$1500 \pm 87^{**}$	$45,1 \pm 3,4$	$1,96 \pm 0,02^{**}$	$373 \pm 25^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,05$ в сравнении ОГ+Гк (острая гипоксия с гиперкапнией); изучаемые показатели: HIF1 α – гипоксией индуцированный фактор 1 α , ЭПО – эритропоэтин, ГПО – глутатионпероксидаза, СОД – супероксиддисмутаза, МДА – малоновый диальдегид. Доза и способ введения для всех веществ – 50 мг/кг, в/б

Несмотря на то, что все изученные в ходе исследования вещества при формировании у животных состояния ОГ+Гк продемонстрировали отчётливый защитный эффект, составивший не менее 35% (амтизол) с максимальным увеличением продолжительности жизни на 75% (вещество $\pi Q2116$), изменения биохимических показателей плазмы крови имели существенные отличия в динамике, а иногда – различное направление в развитии эффектов (табл.).

Содружественный эффект веществ проявлялся в двух показателях – ЭПО и МДА. Как видно из таблицы, профилактическое в/б введение вещества $\pi Q2116$, амтизола и вещества $\pi Q1983$ сопровождалось ограничивающим влиянием на повышение содержания ЭПО в условиях ОГ+Гк. Уровень данного маркера гипоксии после введения первых двух веществ статистически значимо не был отличим от контрольной величины, а на фоне действия вещества $\pi Q1983$ даже демонстрировал статистически достоверное снижение на 32,8% ($p < 0,01$). Одновременно, в отношении другого маркера – HIF1 α , лишь одно вещество, а именно $\pi Q2116$, ограничивало его накопление в плазме, в то время как амтизол и вещество $\pi Q1983$ практически не изменяли активности фактора в условиях острой гипоксии. Однако обнаруженную «неэффективность» амтизола, также как и Zn²⁺-содержащего вещества $\pi Q1983$ не следует абсолютизировать. Собственные исследования, результаты которых были опубликованы в 2020 г. показали, что антигипоксикант амтизол реализует себя в полном объеме начиная с дозы в 100 мг/кг, в то время как доза 50 мг/кг и ранее расценивалась как не вполне достаточная для влияния на уровень HIF1 α . Отметим, что дизайн исследования предполагал применение сравнительно «мягких» доз веществ, при которых предполагалось минимизировать их возможные токсические эффекты [2, 10].

При развитии ОГ+Гк антигипоксикант амтизол на процессы ПОЛ влиял «классически». На его фоне действия наблюдали отчётливое снижение содержания в плазме крови МДА (на 64,3%, $p < 0,005$), ослабление тонуса антиокислительной системы, что проявлялось в изменении работы СОД (снижение на 20,5%, $p < 0,01$) и, в меньшей степени, снижением активности ГПО на 12,6% ($p < 0,05$). В литературных источниках, посвящённых изучению механизмов действия амтизола утверждается, что антирадикальное действие антигипоксиканта в сочетании с его способностью ограничивать накопление продуктов перекисидации во многом предопределяет защитное действие вещества [6, 9].

Наиболее близким к амтизолу по способности стабилизировать редокс-состояние внутренней среды организма оказалось вещество $\pi Q2116$, которое не менее эффективно «работало на поле» ГПО (снижение на 17,4%, $p < 0,05$), а в отношении способности ингибировать продукцию МДА даже превосходило амтизол (на 68,3%, $p < 0,005$). Тем не менее, следует подчеркнуть, что на активность СОД вещество $\pi Q2116$ существенного влияния не оказало.

Что касается вещества $\pi Q1983$, то в условиях ОГ+Гк был выявлен довольно неожиданный эффект, проявившийся в его активирующем действии на СОД (увеличение на 29,8%, $p < 0,01$). При этом вектор влияния на продукцию МДА, как ранее уже было отмечено, совпадал с направлением

действия других изученных веществ. В предыдущих работах отмечалось, что селенсодержащее металлокомплексное соединение с Zn^{2+} в качестве металла-комплексообразователя демонстрирует наилучшие показатели по эффективности при формировании острых гипоксических состояний после введения внутрь (per os) [10]. В свою очередь, при в/б введении вещества доза 50 мг/кг рассматривалась как пограничная в плане развития возможных токсических эффектов, а при введении в дозе 100 мг/кг более 50% мышей погибали в течение 60 мин.

Изучение эффектов вещества $\pi Q2116$ и веществ сравнения на группе интактных животных (не подвергавшихся воздействию ОГ+Гк) на протяжении суток после в/б введения в дозе 50 мг/кг показало, что вскоре (через 1 ч.) все изученные соединения в соответствии с динамикой маркёров гипоксии обеспечивали прогипоксический эффект (рис. 4). Из графиков видно, что на момент завершения инкубационного периода (через 1 ч. после введения) на фоне вещества $\pi Q2116$ уровень главного маркёра – HIF1 α статистически достоверно увеличивался почти в 2 раза. На фоне действия амтизола и вещества $\pi Q1983$ содержание фактора возрастало в 1,7 и 2,4 раза соответственно.

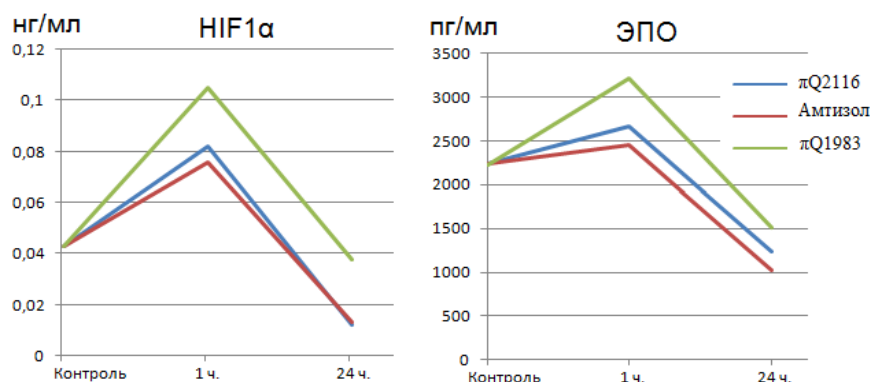


Рис. 4. Маркёры гипоксии (гипоксией индуцируемый фактор – HIF1 α , эритропоэтин – ЭПО) после в/б введения вещества $\pi Q2116$, амтизола, вещества $\pi Q1983$ в дозе 50 мг/кг

Сходные по характеру влияния, но менее выразительные были выявлены в динамике накопления в плазме ЭПО. При этом в обоих случаях «доминировало» вещество $\pi Q1983$, тогда как антигипоксикант амтизол оказывал сравнительно мягкое прогипоксическое действие. К исходу суток эффект сходил на нет, а на фоне действия вещества $\pi Q2116$ и амтизола наблюдали значительное снижение продукции маркёров гипоксии: приблизительно в 4 раза для HIF1 α и в 2 раза – для ЭПО.

Что касается процессов ПОЛ, то изученные вещества демонстрировали в тестах довольно скудные эффекты. Заслуживает внимания активирующее действие вещества $\pi Q1983$ на СОД, наблюдаемое через 1 ч. после введения, которое сохранялось в течение всего суточного интервала. Вновь был подтвержден антиоксидантный эффект амтизола, проявлявшийся в ограничении накопления конечных продуктов ПОЛ (МДА) в плазме крови, что наблюдали через 1 ч., а также спустя 24 ч. после введения [8].

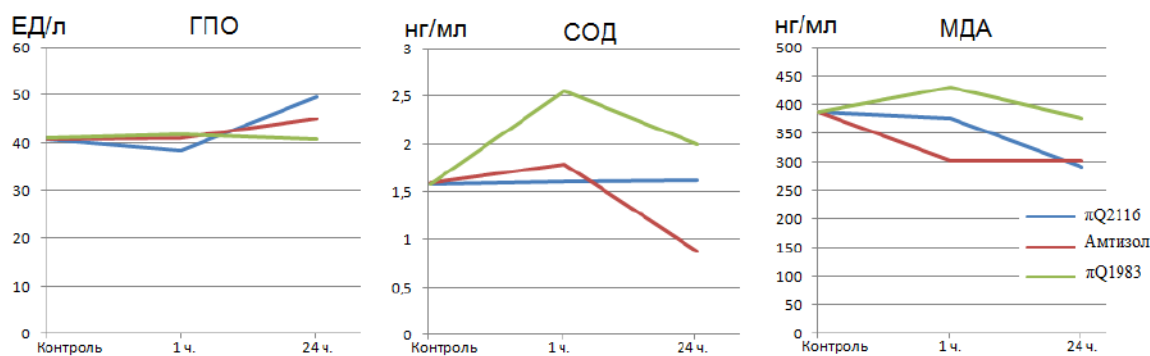


Рис. 5. Процессы перекисного окисления липидов в плазме крови животных (глутатионпероксидаза – ГПО, супероксиддисмутаза – СОД, малоновый диальдегид – МДА) после в/б введения вещества $\pi Q2116$, амтизола, вещества $\pi Q1983$ в дозе 50 мг/кг

Таким образом, полученные в ходе исследования новые сведения позволяют отнести металлокомплексное соединение $\pi Q2116$ с никелем(II) в качестве металла-комплексообразователя к средствам из категории истинных антигипоксантов. Это подтверждается однотипными механизмами защитного действия данного соединения и эталонного антигипоксанта амтизола. Следует подчеркнуть, что вещество $\pi Q2116$ после в/б введения в дозе 50 мг/кг превосходит амтизол по способности увеличивать продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк. В связи с этим, вещество $\pi Q2116$ может иметь приоритет при выборе из числа средств, используемых для оказания фармакопрофилактики в случае угрозы развития гипоксии замкнутого пространства.

Выводы

1. Антигипоксический эффект нового металлокомплексного соединения $\pi Q2116$ на основе никеля(II) заметно повышает резистентность крыс к острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), превосходя в этом отношении эталонный антигипоксанта аминотиолового ряда амтизол и селенсодержащее металлокомплексное соединение $\pi Q1983$ с Zn^{2+} в качестве металла-комплексообразователя.
2. По динамике изменения в плазме крови маркёров гипоксии HIF1 α (гипоксией индуцированный фактор 1 α) и ЭПО (эритропоэтин), а также по влиянию на ПОЛ (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид) механизмы защитного действия вещества $\pi Q2116$ и амтизола принципиальных отличий не имеют.
3. Реализация базовых механизмов антигипоксического действия изученных веществ, по-видимому, обусловлена их способностью оказывать так называемое «прогипоксическое» действие, которое сохраняется после в/б введения крысам в дозе 50 мг/кг около 24 ч.

Литература (references)

1. Евсеев А.В., Бельский А.Э., Сурменёв Д.В. и др. Комплексные соединения II-валентных металлов и перспективы протекции острой гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2019. – Т.17, №1. – С. 53-56. [Evseev A.V., Belen'kij A.E., Surmenjov D.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 53-56. (in Russian)]
2. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Бельский Э.А. и др. Влияние редокс-активных металлокомплексов на маркеры гипоксии плазмы крови // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2020. – Т.19, №1. – С. 12-20. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Belen'kij E.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.19, N1. – P. 12-20. (in Russian)]
3. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор // *Гигиена и санитария.* – 2019. – Т. 98, №7. – С. 723-728. [Zhukova A.G., Kazickaja A.S., Sazontova T.G., Mihajlova N.N. *Gigiena i sanitarija.* Gigiena and sanitation. – 2019. - V.98, N7. - P. 723-728. (in Russian)]
4. Кудряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Рогальская Е.А. Эритропоэтин как маркёр гипоксии у больных сердечно-сосудистой недостаточностью // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* – 2017. – Т.18(56). – С. 179. [Kudrjashov A.A., Rivnjak M.I., Koloskova N.N., Rogal'skaja E.A. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN.* Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabojevanija. – 2017. – V.18(56). – С. 179. (in Russian)]
5. Лебедева С. А. Изучение антигипоксанта и актопротекторной активности комплексных соединений титана с природными антиоксидантами: Дис. ... канд. биол. наук. – Смоленск, 2003. – 131 с. [Lebedeva S. A. *Izuchenie antigipoksantnoj i aktoprotektoornoj aktivnosti kompleksnyh soedinenij titana s prirodnyimi antioksidantami (kand. dis.).* Study of antihypoxant and actoprotective activity of titanium complex compounds with natural antioxidants (Candidate Thesis). – Smolensk, 2003. – 131 p. (in Russian)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №3. –

- C. 3-12. [Levchenkova O.C., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3. – P. 3-12. (in Russian)]
7. Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Козлова Е.К., Колпакова М.А. Способ вычисления мощности t-критерия в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 28-38. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 28-38. (in Russian)]
 8. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Пономарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекодиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
 9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
 10. Сосин Д.В., Парфёнов Э.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А. Селеносодержащее металлокомплексное соединение π Q1983 – перспективное средство профилактики острых гипоксических состояний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т.9, №1. – С. 63-68. [Evseev A.V., Pravdivcev V.A., Evseeva M.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. *Specvyпуск*. Psychopharmacology and biological narcology. Special issue. – 2007. – N7. – P. 1684. (in Russian)]
 11. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory gipoksii*. Metabolic correctors of hypoxia. – Saint-Petersburg: Inform-Novigator. – 2010. – 912 p. (in Russian)]
 12. Яснецов С.А., Евсеев А.В., Парфёнов Э.А. Изучение антигипоксических эффектов медьсодержащих биологически активных веществ // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т.6, №4. – С. 1335-1340. [Jasneceov S.A., Evseev A.V., Parfjonov Je.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2006. – V.6, N4. – P. 1335-1340. (in Russian)]
 13. Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A. et al. The impact of the new metal-complex (ZnII) selenium-containing compound π Q2721 on the resistance of rats to acute hypoxic hypoxia // *Chronicles of Pharmaceutical Science*. – 2018. – V.2, N2. – P. 493-501.
 14. Ahmed E., Donovan T., Yujiao L., Zhang Q. Mitochondrial targeted antioxidant in cerebral ischemia // *Journal of Neurology and Neuroscience*. – 2015. – 6(2). – P. 134-138.
 15. Nandra K.K., Collino M., Rogazzo M. et al. Pharmacological preconditioning with erythropoietin attenuates the organ injury and dysfunction induced in a rat model of hemorrhagic shock // *Disease Models & Mechanisms*. – 2013. – V.6. – P. 701-709.

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

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

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

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@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

Алексашкин Сергей Викторович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexashkin1000@gmail.com

Степанов Дмитрий Владимирович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: step1751@mail.ru

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgm-pharm@mail.ru

Шалаева Ольга Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smol.olga28@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.