

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 543.3:591.1+616-092.9

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.1 EDN: ZIWZRL

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФРАКЦИЙ ВОДЫ – НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКИ ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© Маркова Е.О., Фаращук Н.Ф., Евсеев А.В., Титов Р.А.

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

Цель. Осуществить тестирование термогравиметрического метода исследования содержания фракций воды на модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) для оценки степени её выраженности, а также в условиях профилактики ОГ+Гк металлокомплексными соединениями.

Методика. Для оценки антигипоксического действия использовали модель ОГ+Гк. Определение структуры водных фракций в крови проводили термогравиметрическим методом.

Результаты. В опытах на мышах изучены 12 новых металлокомплексных соединений, относящихся к категории физиологически совместимых антиоксидантов. В условиях ОГ+Гк подтверждено защитное действие 4-х веществ – π Q1311, π Q2830, π Q2853, π Q2856. При этом наибольшая эффективность была отмечена у вещества π Q2853. Установлено, что ОГ+Гк вызывает изменение структурных фракций воды. В крови животных при первых признаках гипоксии наблюдали достоверное увеличение уровня связанной воды (на 50,0%) и снижение уровня свободной воды (на 6,9%). При исследовании крови мышей со стойким апноэ отмечали снижение связанной воды (на 27,6%) и увеличение свободной воды (на 5,3%), но отсутствие изменений в содержании общей воды. Профилактическое введение вещества π Q2853 в дозе 25 мг/кг в процессе формирования ОГ+Гк способствовало повышению в крови содержания связанной воды на 26,1% в сравнении с группой подвергавшейся только гипоксии. При этом уровень свободной воды в группе, получавшей вещество π Q2853, снижался на 3,9%, а содержание общей воды не изменилось.

Заключение. Установлены качественные изменения в структуре биомакромолекул, обусловленные адаптивной реакцией организма на гипоксию. В сравнении с интактной группой выявлены отличия во фракционном составе воды для группы мышей, переживавших ОГ+Гк в чистом виде и группы, получавшей профилактически антигипоксикант π Q2853. Высказано предположение, что показатели содержания связанной и свободной воды могут в перспективе использоваться в качестве индикаторов глубины гипоксического состояния, способности организма переживать ОГ+Гк, а также маркёров эффективности антигипоксических средств.

Ключевые слова: связанная вода, свободная вода, гипоксия, антигипоксиканты, термогравиметрический анализ

THERMOGRAVIMETRIC METHOD OF CONTENT RESEARCH OF WATER FRACTIONS – A NEW METHOD FOR ASSESSING THE SEVERITY OF ACUTE HYPOXIA AND ITS PREVENTION BY CHEMICAL COMPOUNDS IN AN EXPERIMENT

Markova E.O., Farashchuk N.F., Evseev A.V., Titov R.A.

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

Objective. To test the thermogravimetric method for studying the amount of water fractions on the model of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) to estimate the degree of its severity, as well as in the conditions of prevention of AH+Hc with metal-containing complex compounds.

Methods. To assess the antihypoxic effect, the AN+Hc model was used. Determination the structure of aqueous fractions in the blood was carried out by thermogravimetric method.

Results: In experiments on mice 12 new metal-containing complex compounds relating to physiologically compatible antioxidants were studied. The protective effect of 4 of them was confirmed under the conditions of AN+Hc (π Q1311, π Q2830, π Q2853, π Q2856). At the same time, the highest efficiency of the substance π Q2853 was noted. It has been established that AN+Hc causes changes in the amount of water structural fractions. A significant increase in the level of structured water (by 50,0%) and decrease in the level of free water (on 6,9%) were observed in the blood of animals at the first signals of hypoxia. In the study of the blood of mice with stable apnea, there was a decrease in associated water (by 27,6%) and increase in free water (by 5,3%) with an almost normal total water amount. Prophylactic administration of π Q2853 compound at a dose of 25 mg/kg during the formation of AN+Hc promoted to the increase in the amount of associated water in the blood on 26,1% compared to the group undergoing hypoxia alone. At the same time, the level of free water in the group receiving π Q2853 decreased by 3,9% and the total water amount did not change.

Conclusions. Qualitative changes in the structure of biomacromolecules due to the adaptive response of the organism to hypoxia were established. In comparison with the intact group, differences in the fractional composition of water were revealed for the group of mice that experienced of AN+Hc in its pure form and the group that received prophylactically the antihypoxant π Q2853. It was suggested that the indicators of associated and free water amount can be used in the future as an indicator of the depth of the hypoxic state, the body's ability to experience of AN+Hc as well as the efficiency of antihypoxic agents.

Keywords: associated water, free water, hypoxia, antihypoxants, thermogravimetric analysis

Введение

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, обусловленный снижением содержания кислорода в организме, что может быть вызвано как внешними, так и внутренними факторами, например, заболеваниями. При этом, различные формы экзогенной гипоксии можно рассматривать как частные проблемы нормальной физиологии. Газовый состав воздушной среды, соотношения в ней кислорода и углекислого газа приобретают особую значимость в экстремальных ситуациях, таких, например, как высотные полёты, восхождение в горы, погружение в воду без специального оборудования или же в герметичных аппаратах [5].

Установлено, что состояние воды в тканях организма изменяется при различных физиологических и патологических процессах. Уникальную роль воды в живых системах известный биохимик Альберт Сент-Дьёрдьи [8] выразил фразой: «Вода не только мать, но и матрица жизни». Замещение этой матрицы более плотными образованиями ведёт, как правило, к трудностям в реализации физиологических процессов. Человек постепенно на протяжении жизни теряет воду. У новорожденного содержание воды составляет около 80%, в организме взрослого – 60-70%, у старого человека 50-60% [13]. При изменении внешних условий нарушается не только общее содержание воды – наблюдаются сдвиги в соотношении структурных фракций воды.

Высказываются предположения, что содержание связанной и свободной воды должно измениться под воздействием гипоксии и в условиях применения антигипоксантов, т.к. вода является объединяющим компонентом всех биологических жидкостей и мягких тканей. Это не только среда, в которой протекают биологические процессы, но и активный компонент живой системы [13]. Для воды характерна способность к самоорганизации вследствие образования водородных связей [9].

Цель исследования – осуществить тестирование термогравиметрического метода исследования содержания фракций воды на модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) для оценки степени её выраженности, а также в условиях профилактики ОГ+Гк металлокомплексными соединениями.

Методика

Опыты выполнены на мышах-самцах линии F1 СВА/В16 массой 18-20 г в соответствии с «Руководством по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ». Для оценки антигипоксического действия химических соединений использовали модель ОГ+Гк. Состояние гипоксии формировали путём помещения животных в герметичные стеклянные ёмкости со свободным объёмом 0,25 л. В ходе эксперимента оценивали продолжительность жизни животных в условиях гипоксии (группа контроля), а также после профилактического введения

веществ – потенциальных антигипоксантов (опытные группы). Гибель констатировали после возникновения стойкого апноэ.

В качестве протекторов ОГ+Гк использовали 12 ранее не изучавшихся металлокомплексных соединений – πQ1311, πQ2075, πQ2830, πQ2836, πQ2843, πQ2848, πQ2851, πQ2852, πQ2853, πQ2856, πQ2857, πQ2891). Синтез веществ выполнен Парфеновым Э.А. в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического центра РАМН [6]. Вещества вводили однократно в/б в дозах 10, 25 и 50 мг/кг за 60 мин. до помещения животных в модельные условия. Мышам группы контроля вводили равный объем физиологического раствора NaCl.

Изучение в крови структуры водных фракций воды проводили термогравиметрическим методом. Забор крови осуществляли сразу же после декапитации. Декапитацию выполняли на разных стадиях ОГ+Гк: 1) при появлении первых признаков гипоксии (учащенное дыхание, учащенное сердцебиение, повышенная двигательная активность), 2) при наступлении стойкого апноэ. Из полученной пробы крови забирали 0,1 мл и наносили тонкий мазок на взвешенное заранее предметное стекло, после чего стекло высушивали до постоянного веса на чашке аналитических весов при комнатной температуре (18°C) с поэтапной регистрацией веса через каждые 30 с. Затем образец досушивали в термостате в течение 2 ч. при температуре 105°C для полного удаления воды. По массе сухого остатка рассчитывали содержание общей воды.

$$m_{\text{образца}} = m_{\text{образца на стекле}} - m_{\text{стекла}}$$

$$m_{\text{сухого остатка}} = m_{\text{сухого остатка на стекле}} - m_{\text{стекла}}$$

$$m(\text{H}_2\text{O})_{\text{общая}} = m_{\text{образца}} - m_{\text{сухого остатка}}$$

$$\text{Содержание общей воды, в \%} = \frac{m(\text{H}_2\text{O})_{\text{общая}}}{m_{\text{образца}}} \cdot 100\%$$

По результатам высушивания при комнатной температуре строили график зависимости массы образца от времени (рис.).

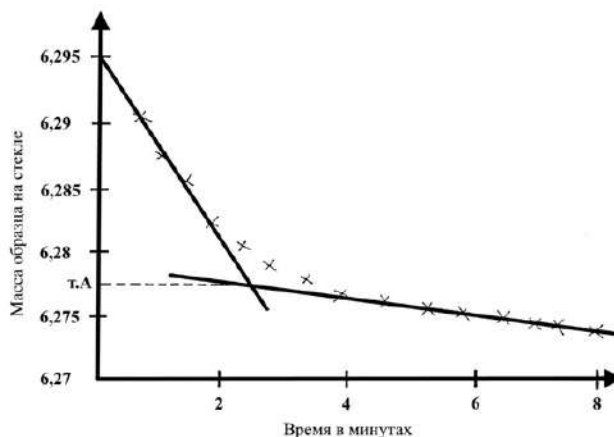


Рис. Зависимость массы образца крови животных от времени его высушивания при комнатной температуре (18°C)

На графике находили точку пересечения прямых (точка А), соответствующую точке полного испарения свободной воды и начала испарения связанной, на основании чего рассчитывали содержание фракций воды в образце.

$$m(\text{H}_2\text{O}_{\text{свободная}}) = m_{\text{образца на стекле}} (\text{первое взвешивание}) - \text{точка А}$$

$$m(\text{H}_2\text{O}_{\text{связанная}}) = m(\text{H}_2\text{O}_{\text{общая}}) - m(\text{H}_2\text{O}_{\text{свободная}})$$

$$\text{Содержание свободной воды, в \%} = \frac{m(\text{H}_2\text{O}_{\text{свободная}})}{m_{\text{образца}}} \cdot 100\%$$

$$\text{Содержание связанной воды, в \%} = \frac{m(\text{H}_2\text{O}_{\text{связанная}})}{m_{\text{образца}}} \cdot 100\%$$

Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с помощью программы «STATISTICA 10». Количественные показатели

оценивали на предмет соответствия нормальному распределению. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчёт средних арифметических величин и стандартных отклонений. Проверку статистических гипотез о равенстве средних значений проводили на фиксированном уровне значимости 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Как было установлено, из 12 изученных соединений, вводимых в/б в дозах 10, 25 и 50 мг/кг антигипоксическим эффектом обладали всего 3 вещества – πQ1311, πQ2830, πQ2853. Одно соединение (πQ2856) проявило себя в двух дозах – 25 и 50 мг/кг (табл. 1).

Таблица 1. Влияние металлокомплексных соединений на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (до возникновения стойкого апноэ)

Вещества	Доза, мг/кг	Число животных	Продолжительность жизни, мин.	Продолжительность жизни, %
Контроль	-	6	29,58±1,54	100
πQ 1311	10	6	40,02±3,19	135,30*
πQ 2075	10	6	31,00±0,70	104,82
πQ 2830	10	6	41,81±0,70	141,35*
πQ 2836	10	6	33,80±1,13	114,28*
πQ 2843	10	6	43,57±3,72	147,31*
πQ 2848	10	6	33,43±1,28	113,02*
πQ 2851	10	6	30,59±3,22	103,41
πQ 2852	10	6	36,57±0,55	123,65*
πQ 2853	10	6	47,24±1,64	159,71*
πQ 2856	10	6	26,79±1,30	90,57
πQ 2857	10	6	31,17±1,52	105,37
πQ 2891	10	6	30,22±0,68	102,17
Контроль	-	6	29,51±0,83	100
πQ 1311	25	6	40,38±5,52	136,86*
πQ 2075	25	6	32,44±0,46	109,93*
πQ 2830	25	6	66,63±1,08	225,82*
πQ 2836	25	6	42,09±3,14	142,64*
πQ 2843	25	6	35,76±3,71	121,19*
πQ 2848	25	6	35,88±2,24	121,58*
πQ 2851	25	6	32,84±2,92	111,29*
πQ 2852	25	6	29,53±2,46	100,07
πQ 2853	25	6	62,35±4,33	211,31*
πQ 2856	25	6	39,67±3,71	134,43*
πQ 2857	25	6	35,22±1,50	119,35*
πQ 2891	25	6	28,65±1,00	97,09
Контроль	-	6	31,35±2,68	100
πQ 1311	50	6	43,26±2,55	137,97*
πQ 2075	50	6	29,73±0,59	94,82
πQ 2830	50	6	54,21±3,10	172,93*
πQ 2836	50	6	37,83±1,87	120,66*
πQ 2843	50	6	36,07±4,21	115,06*
πQ 2848	50	6	34,14±0,18	108,88*
πQ 2851	50	6	34,46±2,77	109,90
πQ 2852	50	6	45,17±4,19	144,09*
πQ 2853	50	6	83,52±3,12	266,40*
πQ 2856	50	6	44,61±3,83	142,30*
πQ 2857	50	6	35,23±3,77	112,38
πQ 2891	50	6	28,79±1,79	91,83

Примечание: * – p < 0,05 по отношению к контрольной группе животных

Следует отметить, что комплексообразователем в составе вещества $\pi Q1311$ является титан, в $\pi Q2830$ – железо, в $\pi Q2853$ – цинк, в $\pi Q2856$ – ванадий. Известно, что при образовании комплексного соединения металла с редокс-активным лигандом, редокс потенциал нового соединения отличается от редокс-потенциала как металла, так и лиганда [13, 20, 22]. В этом случае, кроме сдвига редокс-потенциала биометалла нередко отмечают улучшение биодоступности металла в составе комплексного соединения, а также повышение устойчивости лиганда к окислению. В отличие от соединений $\pi Q2830$ и $\pi Q2853$, в основе которых содержатся биометаллы железо и цинк, металлы, входящие в вещества $\pi Q1311$ и $\pi Q2856$ к биометаллам не относятся. При использовании подобных соединений возникает проблема защиты биологической системы от свободных ионов этих металлов. Тем не менее, в литературе имеются сведения о применении аскорбата титана (IV) – препарате «Титавит», который был рекомендован в качестве стимулятора роста растений [17], повышения продуктивности животных и для укрепления иммунной системы по отношению к вирусной и бактериальной инфекции [7].

Как видно из таблицы, наиболее ярким антигипоксическим эффектом обладало соединение $\pi Q2853$, увеличивающее продолжительность жизни после введения в дозах 10, 25 и 50 мг/кг на 59,7, 111,3 и 166,4% соответственно. Комплексообразователем в данном случае выступали ионы Zn^{2+} . Как известно, металлокомплексные соединения на основе Zn^{2+} могут обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, что может быть обусловлено их способностью изменять редокс-состояние внутренней среды [25, 27]. При поступлении ионов цинка из вне облегчаются условия для поддержания гомеостаза, в том числе и водно-электролитного. Таким образом, на основании предварительных результатов исследования вещество $\pi Q2853$ было выбрано для углублённого изучения его влияний на фракционный состав воды при формировании ОГ+Гк.

Как известно, вода в живых системах находится в двух фазовых состояниях – свободном и связанном с биомакромолекулами тканей. Свободная вода, та её часть, которая не ассоциирована с макромолекулами, обладает способностью совершать изотропное движение в пределах мембраны, характерном для жидкой воды. Она может покидать пределы биологической мембраны, обмениваясь с молекулами воды вне- или внутриклеточного пространства, в то время как связанная (структурированная) вода формирует гидратную оболочку высокомолекулярных соединений.

Связанная вода присутствует в мембранах клеток в виде одиночных молекул и гидратных оболочек. Одиночные молекулы располагаются в углеводородной зоне мембраны. Гидратные оболочки образуются вокруг полярных частей молекул белков и липидов [1, 9]. Для проявления специфичности белков, наряду с характером и последовательностью составляющих их аминокислот, важным фактором является количество и структура связанной с ними воды. Эта фракция воды влияет на активность ферментов, строение и функции мембран [13].

Современная квантовая химия может с высокой точностью рассчитать свойства единичной молекулы воды. Для изучения ассоциативных свойств воды создаются её структурные модели. Существует множество теорий и моделей, объясняющих структуру и свойства воды. Всех их объединяет представление о водородных связях как основном факторе, определяющем образование структурированных ассоциатов. На основании результатов изучения структур, образуемых взаимодействующими молекулами воды в различных условиях, сделаны заключения об способности последних формировать микрокристаллы. Микрокристалл из молекул воды имеет размеры $2 \times 2 \times 3$ нм. В обычном, жидком состоянии при температуре от 0 до 100°C вода состоит из таких или подобных структурных элементов, в каждом из которых содержится 912 молекул. Микрокристаллы воды, в свою очередь, объединены в более крупные образования – ячейки размером 0,5 мкм, которые можно видеть в контрастно-фазовом микроскопе [1]. В последних исследованиях отмечается, что в воде находится до пяти надмолекулярных комплексов диаметром от 1 до 100 мкм. Они имеют характерные свойства и обозначены как «эмулоны».

Существование эмулонов подтверждено методом дифференциального термического анализа. Размеры и пространственная организация эмулонов зависят от состава водных растворов, температуры. Эмулоны в воде образуют единую систему. Ионы водорода $[H^+]$ и гидроксила $[OH^-]$ играют решающую роль в формировании эмулонов в воде. Гидратированные ионы $H^+ \cdot nH_2O$ и $OH^- \cdot nH_2O$ образуют ионные пары, из которых, вероятно, и строятся эмулоны, включающие до 10^7 - 10^9 этих частиц [9].

Трансформации микрокристаллической структуры воды возникают при физических и физико-химических воздействиях – инфракрасном, рентгеновском облучении, воздействии ультра- и инфразвуком, концентрации ионов водорода, электролитов, различных органических соединений изменении редокс-потенциала [1]. Живые организмы, от дрожжей [16], морских водорослей [26] и зелёных растений [28] до позвоночных [19] отвечают на данные стресс-воздействия изменением

редокс-потенциала в клетке за счёт повышения генерации биологически активных частиц, при этом изменяется структура воды и белковых молекул.

На следующем этапе исследования методом термогравиметрического анализа было установлено, что ОГ+Гк вызывает изменение водных фракций в крови (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика содержания фракций воды в крови животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк, а так же получавших защиту в качестве вещества π Q2853

Группа животных	Содержание свободной воды	Содержание связанной воды	Содержание общей воды
Контроль	63,36±2,46	9,06±1,22	72,42±3,11
ОГ+Гк (первые признаки)	58,97±1,00*	13,63±1,21*	72,60±2,11
ОГ+Гк (стойкое апноэ)	66,73±0,50*	6,56±0,35*	73,29±1,20
ОГ+Гк (на фоне вещества π Q2853)	64,16±0,79 ^Δ	8,27±0,49 ^Δ	72,43±2,15

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе животных; Δ – $p < 0,05$ по отношению к группе животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк до наступления стойкого апноэ

Как было установлено в ходе исследования, при первых признаках гипоксии в крови мышей статистически достоверно повышается уровень связанной воды (+50,4%) при одновременном снижении уровня свободной (-6,9%). В свою очередь, содержание общей воды практически не менялось. Напротив, в терминальную стадию ОГ+Гк после развития у мышей стойкого апноэ уровень связанной воды снижался (-27,6%), а содержание свободной воды возрастало (+5,3%) при стабильном уровне общей воды.

Таким образом, были выявлены качественные изменения в структуре биомолекул, обусловленные, по-видимому, процессами адаптации организма к неблагоприятным условиям среды обитания. Можно предположить, что при первых проявлениях гипоксии содержание связанной воды в крови теплокровных организмов повышается в результате запуска физиологических и биохимических механизмов срочной адаптации. Возможно, на начальных стадиях острой гипоксии вода переходит в активное состояние, при котором образуются неустойчивые метастабильные ассоциаты, что, в конечном счёте, приводит к увеличению уровня связанной воды. Если же воздействие на организм острой гипоксии не прекращается и достигает стадии агонии, содержание связанной воды снижается. На этом этапе, вероятно, и происходит распад эмульонов.

В ряде работ отмечается, что перевести воду в активное состояние возможно посредством обработки ультразвуком, замораживанием, нагреванием, кипячением, дезинтегрированием и другими способами [9]. Так, например, в опытах с острым перегревом было установлено, что в период возбуждения животных, находящихся в стадии «тревоги», содержание связанной воды в крови уменьшается, а свободной – увеличивается. При продолжении нагрева происходит увеличение содержания связанной воды. Это соответствует стадии резистентности, когда завершается мобилизация защитных механизмов, происходит восстановление нарушенного равновесия функциональных систем и организм становится более устойчив к воздействию внешнего раздражителя. Вероятно, в этот период происходит образование нестабильных ассоциатов. К моменту теплового удара содержание связанной воды в крови и тканях снижается, наступает стадия истощения [12]. Полученные данные согласуются с теорией Бернала-Фаулера, которая рассматривает три возможных состояния конденсированной воды. Вода-1 (существует при температуре менее 277°K и имеет расположение молекул, аналогичное кристаллу льда. Вода-2 (существует при средних температурах и содержит агрегаты молекул воды, подобные кристаллам кварца). Переход от воды-1 к воде-2 осуществляется при повышении температуры за счёт отрыва молекул от тетраэдрического каркаса и образования структур с более плотной упаковкой. Это вероятно, и происходит при смене стадии тревоги на стадию резистентности. Вода-3 существует при высоких температурах и не содержит никаких структур [4], поэтому в период истощения наблюдается снижение связанной воды. При термическом анализе воды было установлено, что повышение температуры выше порогового уровня приводит к последовательному распаду эмульонов [9].

В опытах с воздействием на животных ионизирующей радиации также наблюдали разноплановые изменения в содержании в крови связанной воды применительно к экспозиции и дозе. При 4 и 6 Гр через сутки после облучения отмечали повышение содержания связанной воды в крови, с последующим снижением. При 8 Гр содержание связанной воды уже в первые сутки наблюдения было ниже, чем в контроле [12].

В ходе собственного исследования было изучено влияние вещества $\pi Q2853$ на структурные фракции воды на фоне развития ОГ+Гк. Профилактическое введение вещества в дозе 25 мг/кг способствовало увеличению содержания связанной воды в крови в сравнении с группой животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк до наступления стойкого апноэ. Установлено, что вещество $\pi Q2853$ повышает способность белков крови связывать воду, что и приводит к перераспределению фракций воды.

В качестве комплексообразователя соединение $\pi Q2853$ включает ионы Zn^{2+} . Многие исследователи в своих работах подтвердили антигипоксический эффект цинксодержащих соединений [2, 3, 10]. Около 3000 белков человека содержат цинк, в качестве кофактора или структуру стабилизирующего фактора. Цинк как микроэлемент необходим для правильного функционирования от 3 до 10% всех белков животного организма [23]. При окислительном стрессе, гипоксии, повышенной температуре и других видах стресса содержание свободных ионов цинка повышается [18, 20, 21], что может способствовать перераспределению фракций воды, наблюдаемому в данном эксперименте.

Известна теория строения воды Самойлова О.Я., согласно которой структура воды появляется или существенно изменяется непосредственно в зоне влияния находящихся в воде примесей [4]. Важная роль ионов в формировании структуры и характера поведения водных растворов в значительной степени определяется их природой, зарядом и размером. Все перечисленное обуславливает их способность взаимодействовать с молекулами воды. Электрическое поле ионов, по мнению учёного, изменяет ориентацию дипольных молекул воды, искажая первоначальную её структуру, поскольку взаимодействие «ион-вода» резко отличается от взаимодействия «вода-вода». Появление ионов в воде приводит к двум взаимно противоположным изменениям структуры воды. Влияние поля иона нарушает упорядоченность молекул, характерную для чистой воды. Этот дезорганизующий эффект связан с увеличением энтропии. С другой стороны, действие поля иона ориентирует молекулы воды в этом поле и приводит к упорядоченному размещению их вокруг иона, что сопровождается уменьшением энтропии. Таким образом, диссоциация электролитов приводит к появлению в воде ионов, вызывающих положительную или отрицательную гидратацию [14]. Поскольку ион Zn^{2+} способствует достоверному повышению количества связанной воды в условиях острой гипоксии, то, вероятно, его можно отнести к ионам, обладающим структуроупрочняющим действием на воду с положительной гидратацией. У структуроупрочняющих ионов молекулы воды в гидратных оболочках расположены так, что они соответствуют структуре окружающей воды и образуют с ней обычные водородные связи. Ионы с гидратными оболочками встраиваются в тетраэдрическую структуру воды [11].

Кроме того, при образовании комплексного соединения редокс-потенциал нового соединения отличается от редокс-потенциала как металла, так и лиганда [15, 22, 24]. В этом случае, возможно не только достичь желаемого сдвига редокс-потенциала металла, но и получить дополнительную пользу – улучшение биодоступности металла в составе комплексного соединения, а также повысить устойчивость к окислению редокс-активного лиганда [7]. В литературе присутствуют сведения о способности металлокомплексных соединений, содержащих в качестве комплексообразователя Zn^{2+} , обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки, которые в свою очередь могут базироваться на способности металлокомплексов значительно изменять редокс-состояние внутренней среды [25, 27] за счёт изменения структуры воды.

Заключение

Среди протестированных в опытах на мышах 12-ти металлокомплексных соединений обнаружены вещества $\pi Q1311$, $\pi Q2830$, $\pi Q2853$, $\pi Q2856$, обладающие защитным противогипоксическим эффектом в широком спектре доз. Наиболее эффективное цинксодержащее соединение $\pi Q2853$ в ходе термогравиметрического исследования крови животных послужило ярким примером, иллюстрирующим возможность протекции гипоксических состояний металлокомплексными соединениями (потенциальными антигипоксантами) путём стабилизации содержания свободной и связанной воды на различных этапах развития острой гипоксии. Выявлены различия содержания фракций воды в группе животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк, и в группе животных, получавших вещество $\pi Q2853$ в дозе 25 мг/кг по сравнению с контрольной группой. Показатели содержания связанной и свободной воды могут быть использованы для уточнения стадии гипоксического состояния, определения уровня адаптационных возможностей организма к гипоксическому эпизоду и эффективности антигипоксантов.

Литература (references)

1. Антонов В.Г., Жерегеля С.Н., Карпищенко А.И., Минаева Л.В. Водно-электролитный обмен и его нарушения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с. [Antonov V.G., Zheregelya S.N., Karpishchenko A.I., Minaeva L.V. *Vodno-elektrolitnyy obmen i ego narusheniya*. Water-electrolyte metabolism and its disorders. - Moscow: GEOTAR-Media, 2020. – 208 p. (in Russian)]
2. Беленький А.Э., Евсеев А.В., Евсева М.А. и др. Влияние новых металлокомплексных веществ на устойчивость мышечной ткани к острой гипобарической гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 26-32. [Belennykiy A.E., Evseev A.V., Evseva M.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy – 2021. – V.20, N1. – P. 26-32. (in Russian)]
3. Евсева М.А., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. и др. Механизмы развития острой гипоксии и пути её фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 3-25. [Evseva M.A., Evseev A.V., Shabanov P.D. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2008. – V.6, N1. – P. 3-25. (in Russian)]
4. Зацепин В.В., Ермаков А.В. Влияние структуры воды на иерархический механизм образования связанной воды // Сборник научных трудов III научно-практической конференции по вопросам гидрогеологии и водообеспечения. – Ижевск, 2021. – С. 79-97. [Zatsepin V.V., Ermakov A.V. *Sbornik nauchnykh trudov III nauchno-prakticheskoy konferentsii po voprosam gidrogeologii i vodoobespecheniya*. Collection of scientific papers of the III Scientific and practical Conference on hydrogeology and water supply. – Izhevsk, 2021. – P. 79-97. (in Russian)]
5. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. – М.: РАН, 2019. – 215 с. [Lukyanova L.D. *Signalnye mekhanizmy gipoksii*. Signaling mechanisms of hypoxia. – М.: RAN, 2019. – 215 p. (in Russian)]
6. Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. ... докт. хим. наук в форме научного доклада. – М., 2000. – 48 с. [Parfenov E.A. *Fiziologicheski sovместimye antioksidanty. Molekulyarno-mekhanicheskiy aspekt biologicheskoy aktivnosti i povыshenie zashchitnoy effektivnosti prirodnykh antioksidantov v rezultate khimicheskoy modifikatsii (doctoral dis.)*. Physiologically compatible antioxidants. The molecular-mechanical 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)]
7. Парфенов Э.А. Факторы самозащиты животных организмов: группа аскорбиновой кислоты и сопряженные редокс-факторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №4. – С. 42-95. [Parfenov E.A. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – V.13, N4. – P. 42-95. (in Russian)]
8. Сент-Дьерди А. Введение в молекулярную биологию. – М.: Наука, 1964. – 139 с. [Sent-Derdi A. *Vvedenie v molekulyarnuyu biologiyu*. Introduction to molecular biology – Moscow: Nauka, 1964. – 139 p. (in Russian)]
9. Смирнов А.Н., Савин А.В., Сигов А.С. Структурные превращения в жидкой воде // Биофизика. – 2020. – Т.65, №2. – С. 408-411. [Smirnov A.N., Savin A.V., Sigov A.S. *Biofizika*. Biophysics. – 2020. – V.65, N2. – P. 408-411. (in Russian)]
10. Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеев А.В. и др. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №1. – С. 3-24. [Sosin D.V., Shalaeva O.E., Evseev A.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – V.13, N1. – P. 3-24 (in Russian)]
11. Теленкова О.Г., Фаращук Н.Ф. Зависимость структурного состояния разбавленных водных растворов электролитов от характера гидратации ионов // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. ТвГУ. – 2019. – Т.35, №1. – С. 170-174. [Telenkova O.G., Farashchuk N.F. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. TvGU*. Bulletin of Tver State University. Series: Chemistry. TvGU. – 2019. – V.35, N1. – P. 170-174. (in Russian)]
12. Фаращук Н.Ф. Вода как структурная матрица жизни // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 56-70. [Farashchuk N.F. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 56-70. (in Russian)]
13. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. – Москва-Смоленск, 2004. – 180 с. [Farashchuk N.F., Rakhmanin Yu.A. *Voda – strukturnaya osnova adaptatsii*. Water is the structural basis of adaptation. – Moscow-Smolensk, 2004. – 180 p. (in Russian)]
14. Чижик В.И. Ядерная магнитная релаксация. – СПб, 2004. – 388 с. [Chizhik V.I. *Yadernaya magnitnaya relaksatsiya*. Nuclear Magnetic relaxation. – Saint-Petersburg, 2004. – 388 p. (in Russian)]

15. Gazivoda T., Raic'-Malic' S., Marjanovic' M. et. al. Synthesis, cytostatic activity and ADME properties of C-5 substituted and N-acyclic pyrimidine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – V.15., N2. – P. 749-758.
16. Herrero E., Ros J., Belli G. et. al. Redox control and oxidative stress in yeast cells // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2008. – V.1780, N11. – P. 1217-1235.
17. Kiekens L., Camerlynck R. Speciation of heavy metals in soils based on charge separation // *Plant and Soil*. – 1982. – V.68. – P. 331-339.
18. Laity J.H., Andrews G.K. Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal response element binding transcription factor-1 (MTF-1) // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – V.463, N2. – P. 201-210.
19. Lehoux S. Redox signalling in vascular responses to shear and stretch // *Cardiovascular Research*. – 2006. – V.71, N2. – P. 269-279.
20. Li Y., Kimura T., Huyck R.W. et. al. Zinc-induced formation of a coactivator complex containing the zinc-sensing transcription factor MTF-1, p300 // *Molecular and Cellular Biology*. – 2008. – V.28, N13. – P. 4275-4284.
21. Lichtlen P., Schaffner W. Putting its fingers on stressful situations: the heavy metal-regulatory transcription factor MTF-1 // *BioEssays*. – 2001. – V.23, N11. – P. 1010-1017.
22. Manfredini S., Vertuani S., Manfredi B. et. al. Novel Antioxidant Agents Deriving From Molecular // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2000. – V.8., N12. – P. 2791-2801.
23. Maret W. «Metals on the move: zinc ions in cellular regulation and in the coordination dynamics of zinc proteins» // *BioMetals*. – 2011. – V.24, N3. – P. 411-418.
24. Okamura M. Purification and properties of L-gulonolactone oxidase from *Grifolafrondosa* // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 2001. – V.47, N3. – P. 258-262.
25. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // *Cellular Signalling*. – 2012. – V.24, N5. – P. 981-990.
26. Ross C., Küpper F.C., Jacobs R.S. Involvement of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the wound response of *Dasyatis vermicularis* // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – V.13, N4. – P. 353-364.
27. Sarsour E.H., Kumar M.G., Chaudhuri L., Kalen A.L. et. al. Redox control of the cell cycle in health and disease // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2009. – V.11, N12. – P. 2985-3011.
28. Shao H.B., Chu L.Y., Shao M.A. et. al. Higher plant antioxidants and redox signaling under environmental stresses // *Comptes Rendus: Biologies*. – 2008. – V.331, N6. – P. 433-441.

Информация об авторах

Маркова Екатерина Олеговна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smeshik-kate@mail.ru

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nfarashchuk@mail.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: huroxia@yandex.ru

Титов Роман Андреевич – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lena1roma2rita3@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.05.2023

Принята к печати 15.06.2023