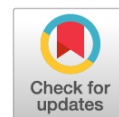


УДК 616-001.8:615.35

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

Научная статья



Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте

А.В. Евсеев¹, О.А. Мосин¹, М.А. Евсеева¹, В.А. Переверзев², В.А. Правдивцев¹,
Д.В. Степанов¹, С.В. Алексашкин¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия;

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В наши дни для повышения устойчивости к гипоксии практикуют различные способы гипоксической тренировки, психического воздействия, а также применение фармакологических средств — антигипоксантов.

Цель — испытать в опытах на мышах новые, содержащие антигипоксанта алмид, металлокомплексные соединения в условиях острой гипоксии для обнаружения защитных свойств.

Материалы и методы. На 1-м этапе исследования в опытах на мышах ($n = 550$) осуществляли скрининг 4 новых металлокомплексных соединений магния, кальция, титана и ванадия, содержащих антигипоксанта алмид, в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. В качестве веществ сравнения использовали антигипоксанты алмид и амтизол. Состояние острой гипоксии вызывали, помещая животных в стеклянные аптечные штанглазы с притертой пробкой объемом 0,25 л. Субстанции вводили внутривенно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, предварительно растворив в 0,3 мл физиологического раствора NaCl. Период инкубации составлял 60 мин. Антигипоксический эффект считали доказанным при увеличении продолжительности жизни на 20 % и более. Под «продолжительностью жизни» подразумевали интервал времени от момента помещения мышей в штанглаз до развития первого агонального вдоха, после чего животных быстро извлекали с целью сохранения жизни. До введения веществ, непосредственно перед помещением в условия острой гипоксии с гиперкапнией и после извлечения у животных измеряли ректальную температуру. Через 24 ч после 1-го этапа эксперимента мышей контрольной группы и мышей, доказавших способность противостоять острой гипоксии с гиперкапнией после применения веществ, повторно подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией.

Результаты. Отчетливое антигипоксическое действие, превышающее эффективность веществ сравнения, было выявлено лишь у одного вещества — пQ2460 с титаном в качестве металла-комплексобразователя и лигандом в виде фумаровой кислоты. После введения пQ2460 у мышей наблюдали дозозависимое снижение ректальной температуры. Продолжительность жизни животных возрастала по мере увеличения дозировки вещества пQ2460 — на 43,9; 103,1 и 152,8 % в соответствии с дозами 25, 50 и 100 мг/кг. Результаты 2-го этапа эксперимента подтвердили устойчивый защитный эффект пQ2460, но с выравниванием эффекта для изученных доз, обеспечивавших увеличение продолжительности жизни в условиях острой гипоксии с гиперкапнией в среднем до 60–70 мин (в контроле — 40,5 мин).

Заключение. Среди соединений, содержащих антигипоксанта алмид в составе комплексной молекулы, выявлено вещество пQ2460 (металл — титан, лиганд — фумаровая кислота), обладающие устойчивым защитным дозозависимым действием при развитии у мышей острой гипоксии с гиперкапнией, превышающим таковое для алмида и эталонного антигипоксанта амтизола. Антигипоксический эффект вещества пQ2460 сохранялся спустя 24 ч после введения, но выравнивался для изученных доз — 25, 50, 100 мг/кг. С учетом данных, полученных в ходе сравнения показателей резистентности к острой гипоксии в группе контроля, высказана гипотеза о возможности формирования прекодиционирующего эффекта у животных от первичного воздействия острой гипоксии.

Ключевые слова: мыши; острая гипоксия; алмидсодержащие металлокомплексные соединения; антигипоксанты; прекодиционирование.

Как цитировать

Евсеев А.В., Мосин О.А., Евсеева М.А., Переверзев В.А., Правдивцев В.А., Степанов Д.В., Алексашкин С.В. Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 53–60.
DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

Research Article

Antihypoxic effect of almid-containing metal-complex compounds in the experiment

Andrey V. Evseev¹, Oleg A. Mosin¹, Marina A. Evseeva¹, Vladimir A. Pereverzev²,
Vitaly A. Pravdivtsev¹, Dmitry V. Stepanov¹, Sergey V. Aleksashkin¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: To increase resistance to hypoxia, various methods of hypoxic training, mental effects, and use of pharmacological antihypoxants are employed.

AIM: To test new metal-complex compounds containing the antihypoxant almid in mice under conditions of acute hypoxia to determine their protective properties.

MATERIALS AND METHODS: In the first stage of the study, four new metal-complex compounds of magnesium, calcium, titanium, and vanadium containing the antihypoxant almid were screened in experiments on mice ($n = 550$) under acute hypoxic conditions with hypercapnia. The antihypoxants almid and amtizole were used as comparison substances. Acute hypoxia was induced by placing the animals in pharmacy glasses with a volume of 0.25 L with closed lapped stoppers. The substances were administered intraperitoneally at doses of 25, 50, and 100 mg/kg previously dissolved in 0.3 mL of NaCl solution. The incubation period was 60 min. The antihypoxic effect was considered confirmed if the lifespan increased by $\geq 20\%$. "Lifespan" refers to the time interval from the moment the mice were placed in a pharmacy glass to the development of the first agonal inhalation, after which the animals were quickly removed to preserve life. The rectal temperature of the animals was measured before the introduction of substances, immediately before being exposed to acute hypoxic conditions with hypercapnia, and after removal. Twenty-four hours after the first stage of the experiment, mice of the control group and mice that proved their ability to resist acute hypoxia with hypercapnia were repeatedly exposed to acute hypoxic conditions with hypercapnia after the use of substances.

RESULTS: A distinct antihypoxic effect exceeding the effectiveness of the comparison substances was obtained only in one substance — $\pi Q2460$ with titanium as a metal-complexing agent — and a ligand in the form of fumaric acid. After the administration of $\pi Q2460$, a dose-dependent decrease in rectal temperature was observed in mice. The lifespan of animals increased with an increase in the dosage of $\pi Q2460$, i.e., by 43.9%, 103.1%, and 152.8% for doses of 25, 50, and 100 mg/kg, respectively. The results of the second stage of the experiment confirmed the stable protective effect of $\pi Q2460$ but with an equalization of the effect of the studied doses, which increased the lifespan under acute hypoxic conditions with hypercapnia to an average of 60–70 min (control group, 40.5 min).

CONCLUSION: Among the compounds containing the antihypoxant almid in the complex molecule, $\pi Q2460$ (metal, titanium; ligand, fumaric acid) was found to have a stable protective dose-dependent effect on the development of acute hypoxia with hypercapnia in mice exceeding that for almid and the reference antihypoxant amtizole. The antihypoxic effect of $\pi Q2460$ persisted 24 h after its administration but leveled off for the studied doses — 25, 50, and 100 mg/kg. Considering the data obtained during the comparison of the indicators of resistance to acute hypoxia in the control group, a hypothesis was proposed regarding the possibility of forming a preconditioning effect in animals from the primary effects of acute hypoxia.

Keywords: mice; acute hypoxia; almid-containing metal-complex compounds; antihypoxants; preconditioning.

To cite this article

Evseev AV, Mosin OA, Evseeva MA, Pereverzev VA, Pravdivtsev VA, Stepanov DV, Aleksashkin SV. Antihypoxic effect of almid-containing metal-complex compounds in the experiment. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626030>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кислород абсолютно необходим для жизнедеятельности большинства организмов. Потребность в нем резко возрастает при значительных физических нагрузках, особенно в экстремальных ситуациях, а также в условиях высокогорья или же пребывания в замкнутом пространстве. В случае нарушения и разобщения процессов окислительного фосфорилирования возникают различные виды острой экзогенной гипоксии [1, 2].

В наши дни для повышения устойчивости к гипоксии практикуют различные способы гипоксической тренировки, психического воздействия, а также применение фармакологических средств — антигипоксантов. Из последних наиболее эффективными оказались производные аминотиола, такие как гутимин, алмид, этомерзол, амтизол и др. Все названные вещества в значительной мере повышают резистентность экспериментальных животных к различным формам острой гипоксии, порой обеспечивая кратное увеличение показателей продолжительности жизни (острая гипоксия с гиперкапнией), резервного времени (острая гипобарическая гипоксия) и др., оказывая преимущественно положительное влияние на стабильность течения процессов окислительного фосфорилирования в митохондриальном компартменте клеток, а также на механизмы редокс-регуляции в цитозоле при избыточности свободно-радикальных реакций [2–4].

Тем не менее в конце XX в. в фокусе внимания ученых оказалась группа веществ металлокомплексной природы, поначалу заявленная как физиологически совместимые антиоксиданты (ФСАО). Большинство из вновь синтезированных соединений демонстрировали в живых и искусственных средах высокий уровень редокс-активности, что предопределялось наличием в формуле вещества металла переменной валентности и заметно повышало активность лиганда (лигандов), включенных в вещество [1, 4]. В последствии, обозначенные шифром пQ, металлокомплексные соединения оказались не менее эффективны и на моделях гипоксии, зачастую конкурируя с известными антигипоксантами аминотиолового происхождения.

Попытка объединения и тех, и других в единую конструкцию была предпринята в 2005 г., когда Парфеновым Э.А. был осуществлен синтез металлокомплексных соединений пQ2456, пQ2458, пQ2460, пQ2461 включавших в качестве одного из лигандов молекулу аминотиолового антигипоксанта — алмида [4]. Металлами

комплексообразователями для них послужили соответственно магний, кальций, титан и ванадий.

Антигипоксанта алмид (2-аллилтиобензимидазол гидрохлорид) является производным бемитила (2-этилтиобензимидазола гидрохлорид моногидрат) (рис. 1). Оба вещества обладают умеренным психостимулирующим действием: повышают физическую и умственную работоспособность [3], активируют антиоксидантные системы, уменьшают астенические явления разного генеза, а также обладают антигипоксическим действием, защищая мозг, миокард и печень.

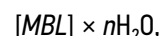
Цель исследования — сопоставление в эксперименте защитного действия 4 вновь синтезированных алмидсодержащих металлокомплексных соединений с эффектами самого амида и эталонного антигипоксанта амтизола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опытах на мышах-самцах ($n = 550$) линии CBF1 массой 20–30 г осуществляли скрининг 4 новых металлокомплексных соединений магния, кальция, титана и ванадия, содержащих антигипоксанта алмид, в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк). Состояние острой гипоксии у мышей вызывали, помещая животных в стеклянные аптечные штанглазы объемом 0,25 л с притертыми пробками [5].

Содержащие алмид субстанции (пQ2456, пQ2458, пQ2460, пQ2461), а также вещества сравнения (алмид, амтизол) вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, предварительно растворив в 0,3 мл физиологического раствора хлорида натрия (NaCl). Контрольной группе вводили равноценный объем растворителя. Период инкубации составлял 60 мин. Антигипоксический эффект считали доказанным в случае увеличения продолжительности жизни на 20 % и более в сравнении с контролем. Под продолжительностью жизни подразумевали период от момента помещения мышей в герметизированный штанглаз вплоть до возникновения первого агонального вдоха, после чего животных быстро извлекали с целью сохранения жизни.

Каждое из изученных соединений в общем виде может быть представлено следующей формулой:



где M — металл-комплексообразователь; B — основание (алмид); L — лиганд; n — число молекул воды.

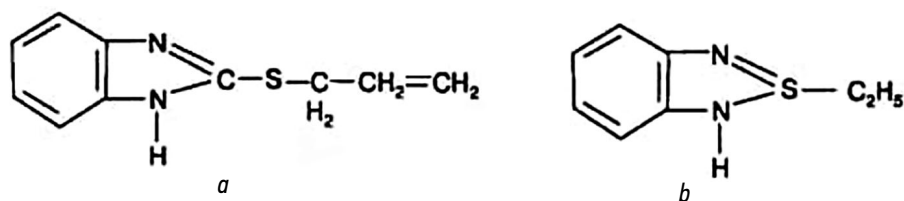


Рис. 1. Химические формулы алмида (а) и бемитила (b)

Fig. 1. Chemical formulas of almid (a) and bemetil (b)

Таблица 1. Характеристика исследованных алмидсодержащих металлокомплексных соединений
Table 1. Characteristics of the studied almid-containing metal-complex compounds

Шифр ХС	Основание, В	Лиганд, L	Металл-комплексобразователь, М
πQ2456	Алмид	Фенилуксусная кислота	Магний
πQ2458	Алмид	ГОМК	Кальций
πQ2460	Алмид	Фумаровая кислота	Титан
πQ2461	Алмид	Дихлоруксусная кислота	Ванадий (II)

Характеристика исследованных алмидсодержащих металлокомплексных соединений представлена в таблице 1.

В эксперименте у животных 3 раза измеряли ректальную температуру электротермометром ТПЭМ-1:

- 1) перед введением веществ;
- 2) перед помещением в условия ОГ + Гк;
- 3) после извлечения из аптечных штангласов.

Мышей контрольной группы и мышей, доказавших способность противостоять ОГ + Гк под влиянием того или иного металлокомплексного соединения, повторно подвергали воздействию ОГ + Гк спустя 24 ч после введения металлокомплексов и веществ сравнения для оценки продолжительности антигипоксического эффекта. На 2-м этапе эксперимента животных оставляли в герметичных условиях до момента гибели.

Все результаты обработаны статистически. Для сравнения данных был применен 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 $p < 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты влияния алмидсодержащих веществ и веществ сравнения на ректальную температуру

Таблица 2. Влияние алмидсодержащих металлокомплексных соединений и веществ сравнения на ректальную температуру и продолжительность жизни мышей, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 1 ч после введения

Table 2. Effect of almid-containing metal-complex compounds and comparison substances on rectal temperature and lifespan of mice exposed to acute hypoxic conditions with hypercapnia 1 h after administration

Группы, <i>n</i> = 10 в каждой	Доза, мг/кг	Ректальная температура до инъекции (<i>M</i> ± <i>m</i>), °C	Ректальная температура через 1 ч после инъекции (<i>M</i> ± <i>m</i>), °C	Разница температур, °C	Продолжительность жизни, мин (<i>M</i> ± <i>m</i>)	Количество выживших в группе
Контроль (1 группа)	—	36,9 ± 1,7	36,8 ± 2,0	−0,1	40,53 ± 3,50	7
πQ2456 (3 группы)	25	36,5 ± 2,2	36,5 ± 1,8	0	35,44 ± 2,96	8
	50	37,1 ± 3,6	36,3 ± 12,6	−0,8	47,76 ± 3,61	7
	100	36,2 ± 2,8	35,2 ± 2,5	−1,0	50,20 ± 3,73*	7
πQ2458 (3 группы)	25	37,0 ± 2,4	34,2 ± 2,2*	−2,8	39,48 ± 3,59	5
	50	36,1 ± 3,3	33,5 ± 3,0*	−2,6	34,51 ± 3,74	3
	100	36,6 ± 2,5	31,0 ± 2,4**	−5,6	29,03 ± 2,88*	3
πQ2460 (3 группы)	25	37,2 ± 2,1	34,0 ± 1,9*	−3,2	58,33 ± 4,01*	10
	50	36,4 ± 2,3	32,4 ± 2,6*	−4,0	82,30 ± 4,49**	10
	100	36,7 ± 3,5	29,5 ± 3,7**	−7,2	102,46 ± 5,27**	9
πQ2461 (3 группы)	25	36,4 ± 3,1	35,7 ± 2,8	−0,7	38,77 ± 3,03	9
	50	36,7 ± 3,4	34,9 ± 2,2*	−1,8	40,07 ± 3,21	8
	100	36,7 ± 3,7	33,2 ± 3,1*	−3,5	42,85 ± 3,92	8
Алмид (3 группы)	25	37,2 ± 2,7	34,3 ± 2,7	−2,9	39,44 ± 1,63	9
	50	37,2 ± 2,5	32,6 ± 2,4**	−4,6	63,20 ± 3,11*	10
	100	36,5 ± 3,7	31,1 ± 2,3**	−5,4	79,25 ± 3,81**	8
Амтизол (3 группы)	25	37,4 ± 2,2	34,2 ± 2,5*	−3,2	48,99 ± 3,12	10
	50	36,9 ± 2,6	33,6 ± 2,9**	−3,3	57,32 ± 3,40*	10
	100	37,2 ± 2,7	31,3 ± 2,6**	−5,9	87,59 ± 4,79**	8

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.
Note: $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

и продолжительность жизни мышей в условиях ОГ + Гк представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, исходная температура ядра тела у животных контрольной группы в среднем составила 36,9 °С и практически не изменялась до помещения мышей в условия ОГ + Гк. В условиях острой гипоксии продолжительность жизни животных составила $40,53 \pm 3,25$ мин, что было типично для данной методики [1, 7]. По итогу эксперимента с контрольной группой удалось сохранить жизнь 7 животным из 10.

Изучение влияния алмидсодержащих металлокомплексных соединений позволило обнаружить отчетливое, многократно превышающее порог 20 %, антигипоксическое действие лишь у 1 из 4 выбранных для исследования веществ, а именно у вещества пQ2460 с титаном в качестве металла-комплексобразователя и лигандом фумаровой кислотой. Так, например, после в/б введения пQ2460 у всех без исключения мышей наблюдали дозозависимое снижение ректальной температуры — более чем на 3 °С после дозы 25 мг/кг и более чем на 7 °С после максимальной из 3 изученных доз — 100 мг/кг. Продолжительность жизни животных также возрастала по мере увеличения дозировки вещества — на 43,9 ($p < 0,05$), 103,1 ($p < 0,005$) и 152,8 % ($p < 0,005$) соответственно дозам 25, 50 и 100 мг/кг. Важно отметить, что выживаемость мышей в этих группах оказалась наиболее высокой в сравнении с другими группами: погибло лишь 1 животное, получившее дозу 100 мг/кг. Не исключено, что алмид, входящий в состав титанового металлокомплекса, потенцировал свой защитный эффект за счет присутствия в молекуле фумаровой кислоты. Фумаровая кислота характеризуется в литературе как вещество метаболического типа действия, фармакотерапевтический эффект которого направлен на восстановление биохимических реакций обмена веществ, нарушенных патологическими процессами, включая острую гипоксию [8, 9].

Другие содержащие алмид металлокомплексные вещества оказались либо малоэффективными, как, например, пQ2456 (магний, фенилуксусная кислота) и пQ2461 (ванадий, дихлоруксусная кислота), либо демонстрировали негативное влияние в отношении продолжительности жизни животных в условиях острой гипоксии — пQ2458 (кальций, гаммаоксимасляная кислота). Тем не менее все новые изученные соединения, за исключением вещества пQ2456, как правило, инициировали статистически значимый гипотермический эффект, что ставит под сомнение наличие прямой зависимости между снижением ректальной температуры у животных на фоне действия фармакологического агента с антигипоксическим действием данного вещества. И все же в литературных источниках нередко сообщается о сопряжении динамики данных показателей [2, 4].

Следует отметить отрицательное влияние вещества пQ2458 на выживаемость животных в условиях ОГ + Гк. Так, из 30 мышей, получивших в/б инъекции вещества,

удалось предупредить гибель лишь 11 особей. Причем на протяжении последующих 24 ч наблюдения до начала 2-го этапа эксперимента погибли все без исключения животные, получившие дозы 50 и 100 мг/кг, что не позволило использовать их на заключительном этапе. Такие результаты можно объяснить предполагаемой высокой токсичностью вещества пQ2458, что характерно для металлокомплексных соединений [4].

В ходе исследования вещества сравнения алмид и амтизол полностью подтвердили статус надежных антигипоксантов. Однако, как видно из таблицы 2, их эффективность была слабее, чем защитный эффект вещества пQ2460, причем по всем критериям, выбранным для оценки антигипоксического действия. В частности, алмид повышал продолжительность жизни животных только в 2 дозировках — 50 и 100 мг/кг на 55,9 ($p < 0,05$) и 95,5 % ($p < 0,005$). В качественном отношении эффект амтизола мало отличался от защитного действия алмида.

На 2-м этапе исследования повторно оценивали устойчивость выживших мышей к ОГ + Гк спустя 24 ч после введения веществ (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, через 24 ч после введения веществ ректальная температура у большинства животных постепенно восстанавливалась, приближаясь к обычным значениям, что можно расценивать в качестве индикатора прекращения действия изученных металлокомплексных соединений [10]. Тем не менее, несмотря на динамику ректальной температуры, даже через 1 сут после инъекций резистентность мышей к ОГ + Гк сохранялась на высоком уровне (пQ2460, алмид, амтизол), а в группах (пQ2456, пQ2461), где эффект был сомнительным или же отсутствовал, в некоторых дозах отмечали статистически достоверное повышение резистентности в сравнении с группой «Контроль 1 ч» (воздействие ОГ + Гк на интактных мышей, 1-й этап).

Наибольший антигипоксический эффект вновь был выявлен у титанового металлокомплекса пQ2460, причем во всех использованных дозах. Эффект вещества был статистически значимым в сравнении с группой «Контроль 1 ч» для 3 доз, а с группой «Контроль 24 ч» — для доз 50 и 100 мг/кг. Эффективность алмида и амтизола была заметно ниже, чем данного металлокомплексного соединения (см. табл. 3).

Важно отметить, что на 2-м этапе эксперимента был обнаружен феномен повышения резистентности к ОГ + Гк даже в самой контрольной группе. Продолжительность жизни животных, подвергнутых повторному сеансу острой гипоксии (через 24 ч) была статистически достоверно больше на 34,6 % ($p < 0,05$), чем на 1-м этапе.

Таким образом, результаты 2-го этапа эксперимента подтвердили устойчивый защитный эффект 1 из 4 новых изученных в работе алмидсодержащих металлокомплексных веществ, а именно пQ2460. Важно отметить, что через 1 сут наблюдалось выравнивание эффекта вещества пQ2460 для всех изученных доз: увеличение

Таблица 3. Влияние алмидсодержащих металлокомплексных соединений и веществ сравнения на ректальную температуру и продолжительность жизни мышей, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 24 ч после введения

Table 3. Effect of almid-containing metal-complex compounds and comparison substances on rectal temperature and lifespan of mice experiencing acute hypoxia (AH + Hc) with hypercapnia 24 h after administration

Группы	Доза, полученная 24 ч назад, мг/кг	Количество выживших в группе, <i>n</i>	Ректальная температура до ОГ + Гк (<i>M ± m</i>), °C	Продолжительность жизни, мин. (<i>M ± m</i>)
Контроль 1 ч (1 группа)	—	10	36,9 ± 1,7	40,53 ± 3,50
Контроль 24 ч (1 группа)	—	7	36,2 ± 4,4	54,57 ± 4,30 [#]
πQ2456 (3 группы)	25	8	35,8 ± 3,7	52,16 ± 3,15
	50	7	35,2 ± 4,9	52,23 ± 5,88 [#]
	100	7	35,1 ± 3,8	54,31 ± 5,13 ^{#*}
πQ2458 (3 группы)	25	5	—	—
	50	3	—	—
	100	3	—	—
πQ2460 (3 группы)	25	10	35,4 ± 2,8	60,28 ± 3,01 [#]
	50	10	36,1 ± 2,7	67,34 ± 3,82 ^{#*}
	100	9	34,6 ± 2,5	70,20 ± 4,10 ^{#*}
πQ2461 (3 группы)	25	9	36,2 ± 3,5	46,52 ± 3,39
	50	8	36,1 ± 3,5	52,98 ± 4,27 [#]
	100	8	35,8 ± 4,3	49,64 ± 4,53
Алмид (3 группы)	25	9	36,5 ± 3,6	49,10 ± 3,02
	50	10	37,1 ± 2,2	52,46 ± 3,29 [#]
	100	8	37,0 ± 4,2	57,41 ± 5,14 [#]
Амтизол (3 группы)	25	10	37,2 ± 3,7	50,24 ± 3,03
	50	10	36,3 ± 2,4	53,39 ± 3,63 [#]
	100	8	36,1 ± 4,5	61,88 ± 4,40 ^{#*}

Примечание: [#] — *p* < 0,05 по сравнению с группой «Контроль 1 ч», * — *p* < 0,05 по сравнению с группой «Контроль 24 ч».

Note: [#] — *p* < 0.05 compared to the 1 h Control group, * — *p* < 0.05 compared to the 24 h Control group.

продолжительности жизни в условиях ОГ + Гк колебалось во временном диапазоне от 60 до 70 мин. С учетом данных, полученных в ходе сравнения показателя продолжительности жизни в контрольной группе, была высказана гипотеза о возможности формирования прекодиционирующего эффекта, обусловленного первичным воздействием острой гипоксии на организмы животных. Известно, что повторяющиеся многократно сеансы острой гипоксической гипоксии способны существенно повышать выносливость животных и человека к воздействию гипоксического фактора [1, 11, 12]. Не исключено, что применение антигипоксантов оказывает «сглаживающее» влияние на формирование эффекта прекодиционирования, что в представленных опытах подтверждается увеличением резистентности мышей к ОГ + Гк на фоне применения малых доз металлокомплексов и антигипоксантов.

Указанный парадоксальный эффект особенно ярко проявил себя в отношении вещества πQ2456, когда наблюдалось усиление защитного действия магниевого металлокомплексного соединения через 1 сут после его в/б введения, особенно в дозах 25 и 50 мг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Среди соединений, содержащих в составе комплексной молекулы антигипоксанта алмид, выявлено вещество πQ2460 (металл — титан, лиганд — фумаровая кислота), обладающее отчетливым защитным дозозависимым действием при развитии ОГ + Гк, превосходящее по эффективности алмид и эталонный антигипоксанта амтизол.
2. Антигипоксический эффект вещества πQ2461 сохраняется спустя 24 ч после в/б введения, но выравнивается для изученных доз — 25, 50, 100 мг/кг.
3. При повторном воздействии ОГ + Гк выявлен прекодиционирующий эффект острой гипоксии, повышающий устойчивость мышей даже при 1-кратном воздействии гипоксического фактора (через 24 ч). Применение антигипоксических веществ, по-видимому, оказывает «сглаживающее» влияние на прекодиционирующий эффект ОГ + Гк.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.В. Евсеев, В.А. Правдивцев, О.А. Мосин — разработка общей концепции; М.А. Евсеева, В.А. Певреверзев, Д.В. Степанов, С.В. Алексашкин — написание статьи, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors. Hereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.V. Evseev, V.A. Pravdivtsev, O.A. Mosin — general concept discussion; M.A. Evseeva, V.A. Pereverzev, D.V. Stepanov, S.V. Aleksashkin — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекоondиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т. 17, № 1. С. 69–79. EDN: YXHXPI
- Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксантаы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, № 3. С. 50–81. EDN: HVYJHL
- Вислобоков А.И., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Мембранные механизмы действия антигипоксантаов бемитила и алмиды на нейроны моллюсков // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 6. С. 9–11. EDN: SVZXKH
- Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая экзогенная гипоксия. Механизмы развития и фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 224 с.
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / под ред. Л.Д. Лукьяновой. Москва, 1990. 19 с.
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18, № 2. С. 44–56. EDN: ZYPZWP
- Коковкин А.В., Шевцов В.В., Шевцов А.В. Повышение устойчивости организма к гипоксии и гиперкапнии. В кн.: Сборник научных статей VI Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием: «Медико-биологиче-

ские и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни»; 27 апрель 2017; Воронеж / под ред. Г.В. Бугаева, И.Е. Поповой. Воронеж: Научная книга, 2017. С. 380–384.

- Жолнин А.В., Овчинников А.А., Носова Р.Л., и др. Влияние фосфорсодержащих комплексонов титана на физиологические особенности организма в экологически неблагоприятных условиях Урала // Человек. Спорт. Медицина. 2008. № 19. С. 101–104. EDN: JUBYXH

- Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 3. С. 16–30. EDN: XQSIDV

- Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., и др. Сравнительный анализ эффективности металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантаов в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 2. С. 18–24. EDN: UVETVO doi: 10.17816/RCF16218-24

- Oliynyk S., Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance // Bimolecular Therapy (Seoul). 2012. Vol. 20, N. 5. P. 446–456. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446

- Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 263–284. EDN: BEXXZK doi: 10.17816/phbn623094

REFERENCES

- Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2018;17(1):69–79. (In Russ.) EDN: YXHXPI
- Shabanov PD. Adaptogens and antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2003;2(3):50–81. (In Russ.) EDN: HVYJHL
- Vislobokov AI, Marysheva VV, Shabanov PD. Membrane mechanisms of the antihypoxant effect of bemithyl and almid

studied on mollusk neurons. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(6):9–11. (In Russ.) EDN: SVZXKH

- Evseev AV, Shabanov PD, Parfenov EhA, Pravdivtsev VA. *Acute exogenous hypoxia. Mechanisms of development and pharmacological correction*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2007. 224 p. (In Russ.)

- Lukyanova LD, editor. *Methodological recommendations for experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic agents*. Moscow; 1990. 19 p. (In Russ.)

6. Lyamets LL, Evseev AV. Methodology of descriptive statistical analysis of the nominal characteristics in the small sample sizes obtained a results of pharmacological studies. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):44–56. (In Russ.) EDN: ZYPZWP
7. Kokovkin AV, Shevtsov VV, Shevtsov AV. Increasing the body's resistance to hypoxia and hypercapnia. In: Bugaev GV, Popova IE, editor. *Medico-biological and pedagogical bases of adaptation, sports activity and healthy lifestyle. Proceedings of the VI All-Russian distance science and practice conference with international participation*; 2017 Apr 27; Voronezh. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2017. P. 380–384. (In Russ.)
8. Zholnin AV, Ovchinnikov AA, Nosova RL, et al. Titan phosphorus-containing complexonates on the organism physiological peculiarities in the Ural environmentally unfriendly situation. *Human. Sport. Medicine*. 2008;(19):101–104. (In Russ.) EDN: JUBYXH
9. Shakhmardanov SA, Gulevskaya ON, Khananashvili YaA, et al. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of

- various diseases. *Journal of fundamental medicine and biology*. 2016;(3):16–30. (In Russ.) EDN: XQSIDV
10. Evseev AV, Surmenev DV, Evseeva MA, et al. Comparative analysis of metal-complex and aminothiol antihypoxants efficiencies in the experiment. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;16(2):18–24. (In Russ.) EDN: UVETVO doi: 10.17816/RCF16218-24
11. Oliynyk S, Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Bimolecular Therapy (Seoul)*. 2012;20(5):446–456. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446
12. Shabanov PD. Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):263–284. (In Russ.) EDN: BEXXZK doi: 10.17816/phbn623094

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Викторович Евсеев**, д-р мед. наук, профессор, Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28–303; ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712; e-mail: hypoxia@yandex.ru

Олег Алексеевич Мосин, студент; ORCID: 0009-0001-4427-6194; e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Марина Анатольевна Евсеева, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-4048-5260; eLibrary SPIN: 6291-8901; e-mail: marinaevseyeva@yandex.ru

Владимир Алексеевич Переверзев, д-р мед. наук, профессор; eLibrary SPIN: 8210-9406; e-mail: pereverzev2010@mail.ru

Виталий Андреевич Правдивцев, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1053-7795; eLibrary SPIN: 1918-7778; e-mail: pqrstvap@mail.ru

Дмитрий Владимирович Степанов, старший преподаватель, научный сотрудник; ORCID: 0000-0003-2383-4166; e-mail: dima-st@mail.ru

Сергей Викторович Алексашкин, научный сотрудник; ORCID: 0009-0000-3161-0416; e-mail: alexashkin1000@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Andrey V. Evseev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Smolensk State Medical University; address: 303-28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia; ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712; e-mail: hypoxia@yandex.ru

Oleg A. Mosin, student; ORCID: 0009-0001-4427-6194; e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Marina A. Evseeva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-4048-5260; eLibrary SPIN: 6291-8901; e-mail: marinaevseyeva@yandex.ru

Vladimir A. Pereverzev, MD, Dr. Sci. (Medicine) Professor; eLibrary SPIN: 8210-9406; e-mail: pereverzev2010@mail.ru

Vitaly A. Pravdivtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1053-7795; eLibrary SPIN: 1918-7778; e-mail: pqrstvap@mail.ru

Dmitry V. Stepanov, Senior Lecturer, Researcher; ORCID: 0000-0003-2383-4166; e-mail: dima-st@mail.ru

Sergey V. Aleksashkin, Researcher; ORCID: 0009-0000-3161-0416; e-mail: alexashkin1000@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author