

Methods. The experiments were performed on 154 male CBF1 mice weighing 20-30 g. The state of AHbH in the animals was formed by discharging atmospheric air to 185 mm Hg which corresponded to an altitude of 11,000 m above sea level – "death site". "Elevation" was carried out uniformly at a speed of 50 m/s. Air was removed using a Kamovsky pump.

In total, 6 new complex compounds of II-valence metals were studied: π Q2025 (zinc), π Q2116 (nickel), π Q2527 (magnesium), π Q2552 (calcium), π Q2897 (vanadium), π Q2957 (titanium). The substances were dissolved in 0.3 ml of physiological NaCl solution and injected once intraperitoneally in doses of 10, 25 and 50 mg/kg 60 minutes before placing the mice in the conditions of AHbH. A well-known antihypoxant of the aminothioliol origin Amtizole was used as a reference substance in the same doses and conditions.

Results. Among the studied complex compounds 2 substances were identified – π Q2025, π Q2116 which demonstrated an antihypoxic effect on the AHbH model after administration. The nickel-containing substance π Q2116 proved to be the most active. It was found that the substance π Q2116 is by 2 times stronger than the reference substance Amtizole in its ability to increase the resistance of animals to AHbH.

Conclusion. It has been suggested that the mechanism of the antihypoxic action of metal complex compounds π Q2025 and π Q2116 is realized to a large extent due to a decrease in energy metabolism which is confirmed by the dynamics of changes in rectal temperature in mice.

Keywords: acute hypobaric hypoxia, complex compounds of II-valence metals, antihypoxants, mice

Введение

Острая гипобарическая гипоксия (ОГбГ) может развиваться в результате снижения атмосферного давления при подъёме в горы (горная болезнь), при полётах в негерметизированных летательных аппаратах (высотная болезнь) [8]. Также состояние может быть вызвано искусственно путём откачивания воздуха из барокамеры [11].

Следует заметить, что при формировании ОГбГ негативное влияние на организм оказывает не только фактор снижения парциального давления кислорода, но и собственно понижение атмосферного давления. Человек способен чувствовать себя комфортно при насыщении артериальной крови кислородом в пределах 90-95%. Если оно снижается до 56%, то возможно развитие необратимых нарушений и гибели организма [6].

Выживание человека в условиях экзогенной гипоксии в большой степени зависит от уровня физической активности, что предопределяет метаболические запросы. В последние годы появились веские доказательства того, что энергетический потенциал организма может быть понижен с помощью фармакологических веществ – антигипоксантов. Как выяснилось, нередко свойства антигипоксантов демонстрируют металлокомплексные соединения, включающие в себя в качестве лигандов известные биологически активные вещества – органические кислоты, витамины, коферменты [10, 11].

Целью исследования явилось изучение антигипоксических свойств некоторых комплексных соединений II-валентных металлов на модели острой гипобарической гипоксии (ОГбГ).

Методика

Опыты выполнены на 154 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-30 г. Состояние ОГбГ у животных формировали путём разряжения атмосферного воздуха до 185 мм рт.ст., что соответствовало высоте 11 000 м над уровнем моря – «смертельная площадка». «Подъём» выполняли равномерно со скоростью 50 м/с. Удаление воздуха производили с помощью насоса Камовского [9, 10].

Предварительно проводили оценку устойчивости животных к ОГбГ по показателю «резервное время». Резервное время фиксировали от момента «подъёма» на смертельную площадку до возникновения второго агонального вдоха, после чего быстро восстанавливали атмосферное давление под стеклянным колпаком. Мышей, выдержавших воздействие гипоксии на протяжении 5-10 мин. относили к категории низкоустойчивых, а преодолевших 10-минутный интервал времени – к высокоустойчивым [2, 15]. Основные исследования выполняли спустя 10 сут. после тестирования животных на устойчивость к острой гипоксии.

Таблица 2. Влияние комплексных соединений II-валентных металлов на устойчивость мышечной к острой гипобарической гипоксии

№ п/п	Шифр вещества	Доза, мг/кг	Резервное время (мин.)	n	p	
1	πQ2025	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	6,15±0,36	7	p>0,05	
		25	10,19±0,44	7	p<0,05	
		50	17,79±1,05	7	p<0,005	
2	πQ2116	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	8,30±0,97	7	p<0,05	
		25	21,74±1,21	7	p<0,005	
		50	46,82±1,94	7	p<0,005	
3	πQ2527	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	5,66±0,73	7	p>0,05	
		25	5,02±0,98	7	p>0,05	
		50	9,31±1,54	7	p<0,05	
4	πQ2552	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	4,32±0,61	7	p>0,05	
		25	3,59±0,49	7	p>0,05	
		50	3,07±0,42	7	p>0,05	
5	πQ2897	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	5,83±0,75	7	p>0,05	
		25	5,64±1,22	7	p>0,05	
		50	5,84±1,00	7	p>0,05	
6	πQ2957	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	6,19±0,81	7	p>0,05	
		25	7,06±1,15	7	p>0,05	
		50	7,52±1,33	7	p>0,05	
7	Амтизол	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	5,50±0,87	7	p>0,05	
		25	13,29±1,32	7	p<0,05	
		50	21,55±0,97	7	p<0,05	

Примечание: p – достоверность различий по отношению к показателям контрольной группы животных

Что касается вещества сравнения амтизола, то антигипоксикант полностью подтвердил заявленные в литературе свойства – антигипоксический и гипотермический [5]. По выраженности эффекта действие амтизола можно было сопоставить с цинксодержащим веществом πQ2025. В то же время, он почти вдвое уступал веществу πQ2116 с никелем в качестве металла комплексобразователя.

Обсуждение результатов исследования

Согласно классификации высотной патологии, наиболее частыми осложнениями, возникающими при подъеме на большие высоты, являются отёк лёгких, отёк головного мозга, острая коронарная недостаточность и потеря сознания [1, 3, 14]. Большинство из перечисленных нарушений возникают при осуществлении сравнительно медленного подъема на высоту, например, при восхождении на гору [6]. Если же скорость подъема достаточно высока (подъем самолётом, вертолётном), то человек внезапно оказывается в среде бедной кислородом. В этом случае наблюдается развитие острой высотной болезни, которая проявляется признаками тяжелой кислородной недостаточности [19].

Для большинства нетренированных людей пределом высоты, на которой сохраняется нормальная умственная деятельность, является высота 3000 м, обеспечивающая уровень парциального давления кислорода в атмосфере 60 мм рт.ст. При достижении высоты 4000 м поведение человека во многом напоминает состояние алкогольного опьянения. Отмечают расстройство всех видов чувствительности, появление одышки. Тяжелые нарушения возникают при подъеме на высоту порядка 5000-10000 м. Обычно отмечают возникновение острой физической слабости, психических расстройств [3, 17]. Нередко наблюдают кровотечения из носа, ушей, у пострадавших возникает чувство беспомощности и обречённости. Возможны клонические судороги. Установлено, что продолжительность показателя «резервное время» находится в обратной

зависимости со степенью разреженности воздуха. На уровне 4000-8000 м резервное время исчисляется минутами, в то время как при превышении 10000 м отметки оно исчисляется секундами [8, 13, 16, 18].

Таблица 3. Влияние комплексных соединений II-валентных металлов на ректальную температуру мышей

№ n/n	Шифр вещества	Доза мг/кг	Ректальная температура (°C)	n	p
1	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	πQ2025	10	37,22±0,41	7	p>0,05
		25	36,02±0,26	7	p>0,05
		50	34,58±0,53	7	p<0,005
2	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	πQ2116	10	34,31±0,38	7	p<0,005
		25	32,47±0,60	7	p<0,005
		50	29,84±0,64	7	p<0,005
3	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	πQ2527	10	34,89±0,63	7	p>0,05
		25	36,54±0,35	7	p>0,05
		50	36,47±0,58	7	p>0,05
4	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	πQ2552	10	36,87±0,50	7	p>0,05
		25	37,12±0,57	7	p>0,05
		50	38,01±0,69	7	p>0,05
5	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	πQ2897	10	37,29±0,62	7	p>0,05
		25	37,83±0,57	7	p>0,05
		50	37,08±0,48	7	p>0,05
6	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	πQ2957	10	36,67±0,29	7	p>0,05
		25	35,17±0,68	7	p>0,05
		50	35,02±0,25	7	p<0,05
7	Контроль	-	37,46±0,25	7	-
	Амгизол	10	35,61±0,22	7	p<0,05
		25	33,64±0,40	7	p<0,005
		50	31,23±0,41	7	p<0,005

Примечание: p – достоверность различий по отношению к показателям контрольной группы животных

Как показали результаты собственных опытов, профилактическое применение комплексных соединений с II-валентным металлом в качестве комплексообразователя может обеспечить значительное повышение резистентности организма к острой гипобарической гипоксии.

Сведения о цинксодержащих металлокомплексных антигипоксантах появились в литературе в начале 2000-х годов. Так, вещество πQ1104 с лигандом N-ацетил-L-цистеином после введения в дозе 100 мг/кг увеличивало резервное время мышей в 4 раза. К сожалению, вещество оказалось высокотоксичным [4]. Позднее, в 2014 г., тот же эффект был выявлен у вещества πQ1983, включающего в себя модифицированный селеном 3-гидрокси-2-этил-5-метилпиридин. Особенностью данного металлокомплексного соединения явилась его эффективность при введении per os, что значительно понизило токсичность вещества при сохранении защитного действия [10]. Следует отметить, что все ранее изучавшиеся цинксодержащие соединения при этом способе введения были неэффективны. В настоящей работе, эффективность πQ2025 изучалась только после в/б введения и была вполне сопоставимой с таковой для вышеуказанных металлокомплексных соединений.

Неожиданным стало обнаружение антигипоксического действия у никельсодержащего вещества πQ2116. Причём эффект вещества, введённого в дозе 50 мг/кг, значительно превысил не только результат эталонного антигипоксанта амгизола, но и всех ранее заявленных соединений, что позволяет его рассматривать в качестве перспективного антигипоксического средства по отношению к остро формирующимся гипоксическим состояниям.

Важно отметить, что развитие антигипоксического эффекта наиболее активных веществ сопровождалось пропорциональным снижением ректальной температуры у мышей, что наталкивает на мысль о возможности реализации их защитного действия за счёт угнетения интенсивности протекания в организме метаболических процессов, обеспечивающих производство энергии [11].

Выводы

1. Среди исследованных на модели острой гипобарической гипоксии 6-ти комплексных соединений II-валентных металлов выявлено 2 активных вещества – $\pi Q2025$, $\pi Q2116$, продемонстрировавших антигипоксическое действие после в/б введения. Наиболее ярко проявило себя никельсодержащее вещество $\pi Q2116$.
2. Вещество $\pi Q2116$ двукратно превосходит вещество сравнения амтизол по способности повышать резистентность животных к острой гипобарической гипоксии.
3. Во всех случаях антигипоксическое действие изученных веществ сопровождалось снижением температуры пропорциональным защитному эффекту. Это позволяет предположить, что механизм антигипоксического действия металлокомплексных соединений реализуется в значительной степени за счёт снижения энергетического обмена.

Литература (references)

1. Балькин М.В., Сагидова С.А., Макаева Р.Ш. Изменение газового состава крови и реакции сосудов микроциркуляции в сердце под влиянием прерывистой гипобарической гипоксии // Вестник Тверского государственного университета. – 2009. – №18. – С. 9-15. [Balykin M.V., Sagidova S.A., Makaeva R.Sh. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Tver State University. – 2009. – N18. – P. 9-15. (in Russian)]
2. Богданов Н.Н., Солдатов П.Э., Маркина Н.В. Чувствительность к гипобарической гипоксии мышей, селектированных на большую и малую массу мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, №12. – С. 614-616. [Bogdanov N.N., Soldatov P.E., Markina N.V. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2001. – V.132, N12. – P. 614-616. (in Russian)]
3. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Отв. ред. Ю. Л. Шевченко. – СПб: ООО «Элби-СПб», 2000. – 384 с. [*Gipoksiya. Adaptacija, patogenez, klinika / Otv. red. Ju.L. Shevchenko*. Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic / Ed. by Yu.L. Shevchenko. – Saint-Petersburg: ООО Elbi-SPb, 2000. – 384 p. (in Russian)]
4. Евсева М.А., Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Правдивцев В.А. Механизмы развития острой гипоксии и пути её фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 3-25. [Evseeva M.A., Evseev A.V., Shabanov P.D., Pravdivcev V.A. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2008. – V.6, N1. – P. 3-25. (in Russian)]
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekuljarnaja farmakologija antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants. – Saint-Petersburg: ООО «Izd. N-L», 2004. – 368 p. (in Russian)]
6. Зильбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2015. – 448 с. [Zil'bernagel' S., Lang F. *Klinicheskaja patofiziologija*. Clinical pathophysiology. – Moscow: Practical Medicine, 2015. -- 448 p. (in Russian)]
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. – V.164, N9. – С. 298-301. (in Russian)]
8. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Т.1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 624 с. [Litvickij P.F. *Patofiziologija*. Pathophysiology. V.1. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 624 p. (in Russian)]
9. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с. [*Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predlagaemyh dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskikh sredstv*. Methodical recommendations for a pilot study

- of drugs proposed for clinical studies as antihypoxic substances / Ed. L.D. Luk'janova. – Moscow, 1990. – 19 p. (in Russian)]
10. Сосин Д.В. Селенсодержащие металлокомплексные соединения при острой экзогенной гипоксии: Автореферат дис. ... докт. мед.наук. – Смоленск, 2014. – 41 с. [Sosin D.V. *Selensoderzhashhie metallokompleksnye soedinenija pri ostroj jekzogennoj gipoksii: Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchjonoj stepeni doktora medicinskih nauk (doct. dis.)*. Selenium-containing metal-complex compounds in acute exogenous hypoxia (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2014. – 41 p. (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 / Pod. red. A.B. Belevitina*. Metabolic correctors of hypoxia / Under. ed. A. B. Belevitina. – Saint-Petersburg: Inform-Novigator, 2010. – 912 p. (in Russian)]
 12. Яснецов В.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К. и др. Исследование противогипоксического действия производных 3-гидроксипиридина у животных с некоторыми видами экспериментальной патологии // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2010. – Т.44, №3. – С. 57-60. [Jasnevov V.V., Ivanov Ju.V., Karsanova S.K. i dr. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and environmental medicine. – 2010. – V.44, N3. – P. 57-60. (in Russian)]
 13. Barak Y., David D., Keselbrenner L., Akselrod S. Autonomic response to hypobaric hypoxia assessed by time-dependent frequency decomposition of heart rate // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 2001. – V.72, N1. – P. 992-1000.
 14. Copstead L., Banasic J. *Pathophysiology*. 4 Ed. – Saunders, 2010. – 1441 p.
 15. Di Stasi L.L., Cabestrero R., McCamy M.B. et al. Intersaccadic drift velocity is sensitive to short-term hypobaric hypoxia // *European Journal of Neuroscience*. – 2014. – V.39, N8. – P. 1384-1390.
 16. Koundal S., Gandhi S., Kaur T., Khushu S. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo 1H MRS at 7 T // *NMR in Biomedicine*. – 2014. – V.27, N3. – P. 341-347.
 17. Subudhi A. W., Bourdillon N., Bucher J. al., Altitude Omics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon renaescent // *PLoS One*. – 2014. – V.9, N3. – 921-991.
 18. Whayne T.F. Jr. Cardiovascular medicine at high altitude // *Angiology*. – 2014. – V.65, N6. P. 459-472.
 19. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2014. – V.11. – P. 13-23.

Информация об авторах

Беленький Альберт Эдуардович – начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», подполковник внутренней службы. E-mail: belenky1967@yandex.ru

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

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

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

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

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

Степанов Дмитрий Владимирович – преподаватель кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dima-st@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.