

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-001.8:615.35.1

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.2.2 EDN: AIPMSQ

ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ К ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ СОЕДИНЕНИЯМИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОЙ ПРИРОДЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**© Мосин О.А.¹, Евсеев А.В.¹, Переверзев В.А.², Евсеева М.А.¹, Цевменко В.М.¹, Шалаева О.Е.¹, Степанов Д.В.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Оценить возможность применения некоторых металлокомплексных соединений в качестве агентов фармакологического preconditionирования к острой экзогенной гипоксии в эксперименте.

Методика. Опыты выполнены на 140 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-25 г. Моделирование острой экзогенной гипоксии осуществляли двумя способами – путём помещения животных в замкнутое пространство (острая гипоксия с гиперкапнией – ОГ+Гк) и путём имитации подъёма на высоту (острая гипобарическая гипоксия – ОГ+Гб). Толерантность мышей к ОГ+Гк оценивали по показателю «продолжительность жизни», а к ОГ+Гб – по показателю «резервное время».

Предварительно на протяжении 7-ми суток осуществляли ежедневное разовое внутрибрюшинное введение металлокомплексных веществ π Q1983, π Q2116 и π Q2721 в дозах 10, 25 и 40 мг/кг, ранее зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств. На 8-е сутки в 10:00 мышей помещали в условия острой экзогенной гипоксии в соответствии с моделью для оценки результата preconditionирования. Влияние веществ на процессы теплообразования изучали путём измерения ректальной температуры.

Результаты. В условиях ОГ+Гк из трёх изученных веществ preconditionирующий эффект продемонстрировало лишь вещество π Q2721. После 7-суточного его введения в дозах 25 и 40 мг/кг зафиксирован прирост продолжительности жизни животных на 56,5 и 82,6% соответственно. На модели ОГ+Гб положительное влияние на толерантность мышей к острой гипоксии продемонстрировали все вещества.

Заключение. Среди трёх комплексных соединений металлов – π Q1983, π Q2116, π Q2721, изученных на двух моделях острой экзогенной гипоксии в опытах на мышах, у всех выявлен preconditionирующий эффект, который наиболее отчётливо проявляет себя в условиях ОГ+Гб. В отличие от веществ π Q1983 и π Q2116, вещество π Q2721 на моделях ОГ+Гк и ОГ+Гб обеспечивает отчётливое дозозависимое preconditionирующее действие, в значительной степени повышая толерантность животных к дефициту кислорода. Preconditionирующий эффект металлокомплексных соединений наиболее эффективно осуществляется при развитии сопутствующей гипотермии, что может быть использовано в качестве индикатора в целенаправленном поиске новых агентов для фармакологического preconditionирования.

Ключевые слова: острая экзогенная гипоксия, фармакологическое preconditionирование, комплексные соединения металлов, мыши

PRECONDITION TO ACUTE EXOGENOUS HYPOXIA BY METAL-COMPLEX COMPOUNDS IN EXPERIMENT**Mosin O.A.¹, Evseev A.V.¹, Pereverzev V.A.², Evseeva M.A.¹, Tsevmenko V.M.¹, Shalaeva O.E.¹, Stepanov D.V.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To study the possibility of using some metal-complex compounds as agents of pharmacological preconditioning for acute exogenous hypoxia in an experiment.

Methods. The experiments were performed on 140 male CBF1 mice weighing 20-25 g. Acute exogenous hypoxia was simulated in two ways: by placing the animals in an enclosed space (acute hypoxia with hypercapnia – AH+Hc) and by simulating elevation (acute hypobaric hypoxia – AH+Hb). The tolerance of mice to AH+Hc was assessed by the "life-span" indicator, and to AH+Hb by the "standby time" indicator. Previously, for 7 days, a single daily injection of metal-complex substances π Q1983, π Q2116 and π Q2721, which had previously proven themselves as antihypoxic agents in doses of 10, 25 and 40 mg/kg, was carried out. On the 8th day, at 10:00 a.m., mice were placed in conditions of acute exogenous hypoxia in accordance with the model for evaluating the preconditioning result. The effect of substances on heat generation processes was studied by measuring rectal temperature.

Results. Of the three substances studied, only the substance π Q2721 demonstrated a preconditioning effect in the conditions of AH+Hc. After 7 days of its administration in doses of 25 and 40 mg/kg, an increase in animal life expectancy was recorded by 56.5 and 82.6%, respectively. In the AH+Hb model all substances demonstrated a positive effect on the tolerance of mice to acute hypoxia.

Conclusion. Among the three complex metal compounds – π Q1983, π Q2116, π Q2721, studied in two models of acute exogenous hypoxia in experiments on mice, all revealed a preconditioning effect, which is most clearly demonstrated in conditions of AH+Hb. In contrast to substances π Q1983 and π Q2116, substance π Q2721 provides a distinct dose-dependent preconditioning effect, significantly increasing the level of tolerance of animals to oxygen deficiency. The preconditioning effect of metal-complex compounds is most effectively realized in the case of concomitant hypothermia, which can be used as an indicator of a targeted search for new agents for pharmacological preconditioning.

Keywords: acute exogenous hypoxia, pharmacological preconditioning, complex compounds of metals, mice

Введение

Преко́ндициони́рование к острой гипоксии представляет собой метод периодического воздействия на организм, ткань или орган факторами, вызывающими гипоксию или ишемию с последующим восстановлением кровообращения и оксигенации для формирования толерантности к условиям тяжелой продолжительной гипоксии (ишемии).

Термины «прекondiционирование» и «толерантность» впервые были предложены Janoff A. в 1964 г. В конце прошлого века Marry C.E. et al. (1986) на примере миокарда продемонстрировали, что многократные кратковременные эпизоды ишемии могут защищать живые ткани от последующего длительного ишемического повреждения. Это явление назвали ишемическим преко́ндициони́рованием. Чуть позже появились сведения о гипоксической/ ишемической толерантности головного мозга [16, 17]. В настоящее время механизмы ишемического преко́ндициони́рования мозга изучены на моделях *in vivo* и *in vitro* [13, 16, 19, 21, 22].

Поскольку некоторые фармакологические средства вызывают подобное гипоксии действие в ходе реализации основного эффекта или побочного, по сути выступая в роли миметиков гипоксии, предпринимались попытки осуществления преко́ндициони́рования путём введения в организм различных химических агентов. Как было установлено, так называемое «прогипоксическое» действие нередко демонстрируют металлосодержащие вещества – соли переходных металлов различной степени сложности (цинк, никель, кобальт, железо, хром и др.) [3, 8]. В связи с вышеизложенным, возникла идея применить в качестве средств фармакологического преко́ндициони́рования комплексные соединения металлов, содержащие цинк и никель.

Целью исследования явилась оценка возможности применения некоторых металлокомплексных соединений в качестве агентов фармакологического преко́ндициони́рования к острой экзогенной гипоксии в эксперименте.

Методика

Опыты выполнены на 140 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-25 г. Моделирование острой экзогенной гипоксии осуществляли двумя способами – путём помещения животных в замкнутое пространство (острая гипоксия с гиперкапнией – ОГ+Гк) и путём имитации подъёма на высоту

(острая гипобарическая гипоксия – ОГ+Гб). И в том, и в другом случаях животных помещали в стеклянные ёмкости – аптечные штанглазы объёмом 0,25 л. При моделировании состояния ОГ+Гк после герметизации ёмкостей толерантность мышей к гипоксии оценивали по показателю «продолжительность жизни» [9]. Моделирование состояния ОГ+Гб осуществляли по собственному методу [6], суть которого сводилась к созданию в ёмкости разряженной атмосферы под контролем датчика давления, осуществляя таким образом плавный «подъём» животного на высоту 10 000 м («смертельная площадка») со скоростью 50 м/с. Толерантность мышей к ОГ+Гб оценивали по показателю «резервное время» – продолжительности жизни на «смертельной площадке». Гибель животных в обеих моделях констатировали в момент возникновения второго агонального вдоха.

Задолго до помещения мышей в условия острой экзогенной гипоксии на протяжении 7-ми суток осуществляли ежедневное разовое внутрибрюшинное введение металлокомплексных веществ $\pi Q1983$, $\pi Q2116$ и $\pi Q2721$, ранее зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств [4, 5], механизм действия которых предположительно связан с угнетением энергетического метаболизма, что косвенно подтверждено их способностью вызывать значительный гипотермический эффект в течение 20-30 мин. после введения (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика изученных металлокомплексных соединений

Шифр	Металл	Лиганд L ¹	Лиганд L ²	Основание
$\pi Q1983$	Zn(II)	3-Гидрокси-2-этил-5-метилпиридин	Нет	Дибензилдиселенид
$\pi Q2116$	Ni(II)	4-Гидрокси-кумарин	Нет	Вода
$\pi Q2721$	Zn(II)	Диселенодипропионовая кислота	Уксусная кислота	Нет

В соответствии с выбором моделей острой экзогенной гипоксии, изученными веществами, а также дозировками этих веществ, животных делили на 20 групп по 7 особей. То есть, для каждого способа моделирования гипоксии формировали по 1-й контрольной и по 9 опытных групп.

Мышам опытных групп вещества вводили внутрибрюшинно в 10:00 ежесуточно в дозах 10, 25 и 40 мг/кг, предварительно растворив в физиологическом растворе натрия хлорида в объёме 0,3 мл. Животным контрольных групп выполняли ложные инъекции физиологического раствора натрия хлорида в том же объёме и по той же схеме. На 8-е сутки в 10:00 мышей помещали в условия острой экзогенной гипоксии в соответствии с моделью для установления результата прекондиционирования.

Влияние металлокомплексных соединений на процессы теплообразования у мышей изучали путём измерения ректальной температуры. Замеры в течение суток производили дважды – непосредственно перед введением веществ (первичный замер) и спустя 60 мин. после инъекции (вторичный замер), для чего использовали электрический термометр ТМ-902С.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью методов вариационной статистики [2] с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2024 и Statistica 10. Количественную оценку типичности признака определяли по медиане. Оценку вариации проводили по нижнему и верхнему квартилям, а также по межквартильному интервалу. В связи с тем, что исследование включало выборки с малым объёмом, выполнить проверку на нормальность не представлялось возможным. Различия между величинами сравнения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как было установлено, в контрольной группе мышей колебания ректальной температуры до и после ложных инъекций были статистически неразличимы. В то время как в опытных группах после каждого введения металлокомплексных веществ ректальная температура у животных в различной степени снижалась, особенно при использовании доз 25 и 40 мг/кг, но, как правило, восстанавливалась на следующие сутки (рис. 1 и 2).

Анализ температурных кривых на протяжении 8-ми суток показал, что гипотермический эффект цинксодержащего вещества $\pi Q1983$ мало зависел от дозы введения и к концу периода наблюдения существенно снижался, что, сопоставив с данными 1-4 суток по результатам первичных замеров, можно охарактеризовать как привыкание организма к данному металлокомплексу (рис. 1). В ходе вторичных замеров максимальное снижение ректальной температуры на фоне действия вещества

πQ1983 отмечали после его введения в дозах 10 мг/кг (6-е сутки) и 25 мг/кг (4-е сутки) с 37 до 34,8°C, т.е. на ~2,2°C.

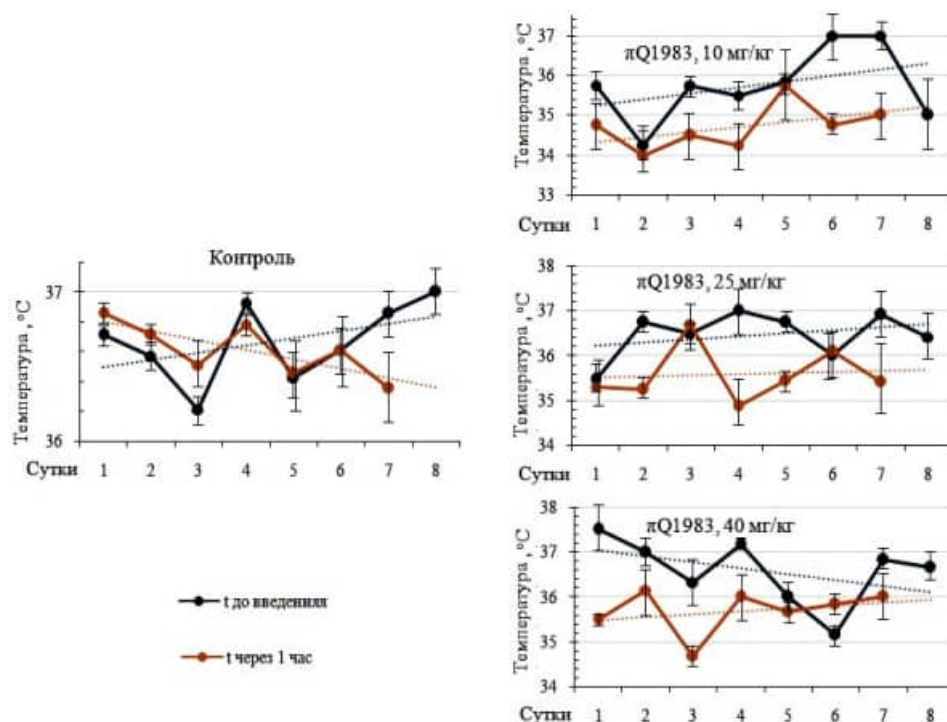


Рис. 1. Динамика изменений ректальной температуры у мышей в объединённых контрольных группах (n=14) и в процессе осуществления прекондиционирования веществом πQ1983

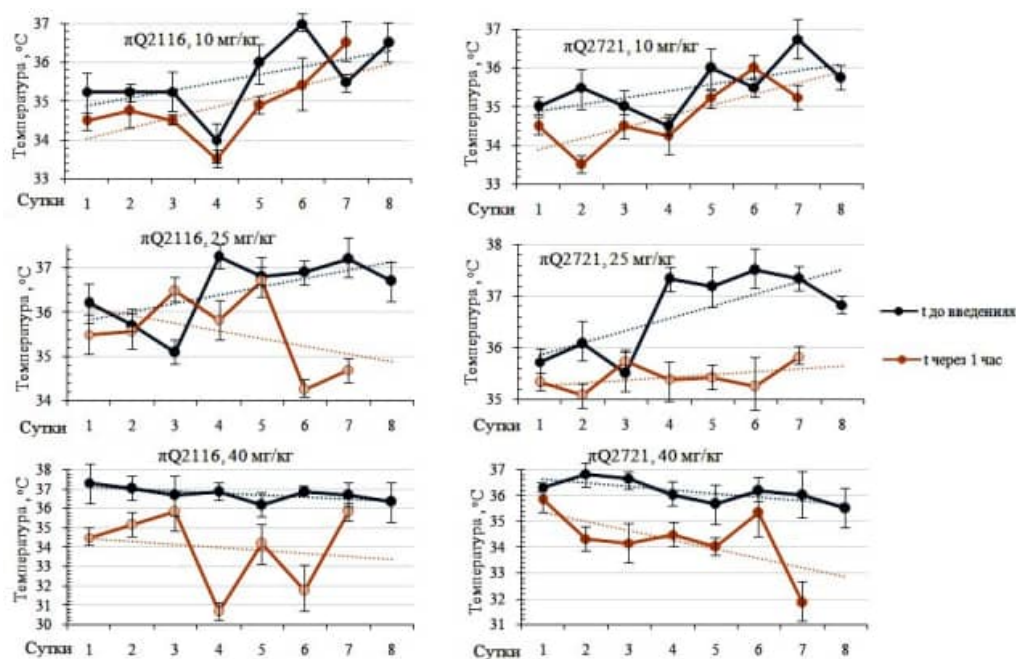


Рис. 2. Динамика изменений ректальной температуры у мышей в процессе осуществления прекондиционирования веществами πQ2116 и πQ2721

Эффект привыкания к агенту прекондиционирования также наблюдали после применения веществ πQ2116 и πQ2721 в дозах 10 мг/кг (рис. 2). В этих опытах максимальный гипотермический эффект составил всего 1,6°C ($p>0,05$) для вещества πQ2116 и 2,1°C ($p<0,05$) – для вещества πQ2721, что

было сравнимо с результатом, полученным после введения вещества $\pi Q1983$ в той же дозе. Однако в дозах 25 и 40 мг/кг эти два металлокомплекса вызывали значительную гипотермию. Так, в дозе 25 мг/кг вещество $\pi Q2116$ максимально снижало ректальную температуру мышей с 36,8 до 34,3°C (6-е сутки), а в дозе 40 мг/кг – с 37,0 до 30,7°C (4-е сутки), т.е. на 6,6°C ($p<0,001$). При этом, исходя из линии тренда первичных замеров, к веществу $\pi Q2721$, вводимому в дозе 40 мг/кг, привыкания не происходило, что можно рассматривать как положительный аргумент в плане возможности формирования у мышей прекодиционной толерантности к острой гипоксии.

Как видно из таблицы 2, на 7-е сутки наблюдения гипотермический эффект первичного замера был наиболее сильным после введения цинксодержащего вещества $\pi Q2721$ в дозе 40 мг/кг и составил -3,7°C ($p<0,005$), что повысило его перспективы в ряду прочих соединений, позволив предположить у этого металлокомплекса способность оказывать прекодиционирующее действие к острой гипоксии. Следует отметить, что даже в дозе 25 мг/кг данное вещество демонстрировало статистически достоверное снижение ректальной температуры на 1,5°C ($p<0,05$).

В соответствии с полученными сведениям, представлялось логичным сделать ещё одно предположение, а именно о наличии эффекта прекодиционирования у никельсодержащего вещества $\pi Q2116$, которое на 7-е сутки эксперимента в дозе 25 мг/кг снижало ректальную температуру мышей на 2,5°C ($p<0,05$). Однако в максимальной из взятых для изучения доз (40 мг/кг) данное металлокомплексное соединение не обеспечило статистически значимого изменения ректальной температуры.

Таблица 2. Изменение ректальной температуры у мышей на 7-е и 8-е сутки после прекодиционирования металлокомплексными соединениями

Шифр соединения	Доза, мг/кг	Температура на 7-е сутки, первый замер, °C	Температура на 7-е сутки, второй замер, °C	Температура на 8-е сутки, °C
Контроль (n=14)	---	36,86 (36,83; 37,83)	36,36 (36,5; 37,5)	37,0 (36,0; 37,5)
$\pi Q1983$	10 (n=14)	37,0 (36,5; 37,0)	35,0 (34,5; 35,5)	36,5 (36,0; 36,75)
	25 (n=14)	36,92 (36,5; 38,0)	35,42 (34,0; 36,5)	36,42 (35,5; 37,5)
	40 (n=14)	36,83 (36,5; 37,0)	36,0 (35,5; 36,5)	36,67 (36,5; 37,5)
$\pi Q2116$	10 (n=14)	35,5 (35,0; 36,0)	36,5 (36,0; 37,0)	36,5 (36,25; 37,25)
	25 (n=14)	37,2 (34,0; 35,0)	34,7 (34,03; 36,92)	36,7 (35,5; 38,0)
	40 (n=14)	36,67 (36,0; 37,0)	35,83 (35,0; 36,5)	36,33 (35,5; 38,0)
$\pi Q2721$	10 (n=14)	36,75 (36,5; 37,0)	35,25 (35,0; 35,5)	35,75 (35,5; 36,0)
	25 (n=14)	37,33 (36,0; 38,0)	35,83 (35,0; 37,0)	36,83 (35,0; 38,0)
	40 (n=14)	36,0 (35,5; 36,5)	31,83 (26,5; 35,0)	35,5 (34,5; 36,5)

На втором этапе исследования изучали толерантность мышей к острой экзогенной гипоксии после 7-суточного фармакологического прекодиционирования (рис. 3, 4).

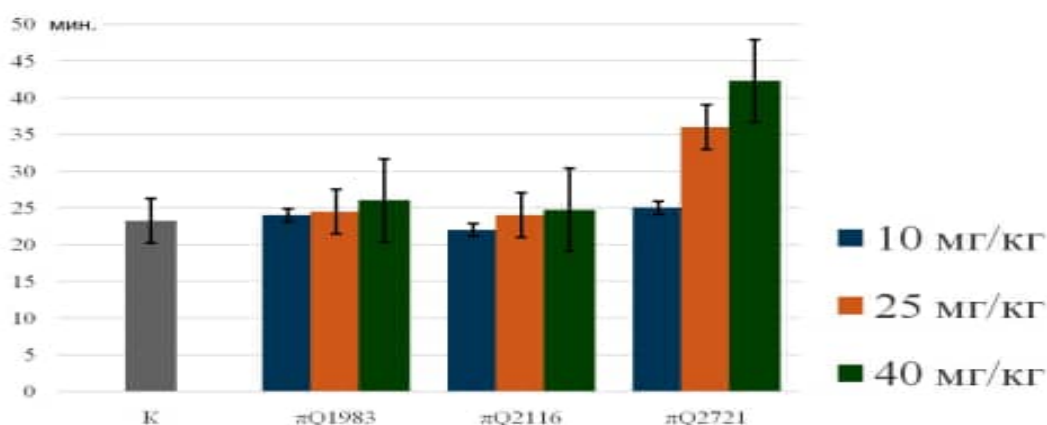


Рис. 3. Толерантность мышей к острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) после 7-суточного прекодиционирования металлокомплексными соединениями

Как видно из рис. 3, в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) из трёх веществ статистически достоверный преко кондиционирующий эффект был выявлен лишь у соединения $\pi Q2721$ (исключая дозу 10 мг/кг). После 7-суточного его введения в дозах 25 и 40 мг/кг был зафиксирован прирост продолжительности жизни животных на 56,5 и 82,6% соответственно ($p < 0,005$).

Влияние металлокомплексных соединений $\pi Q1983$, $\pi Q2116$ и $\pi Q2721$ на толерантность мышей к острой гипобарической гипоксии (ОГ+Гб) проиллюстрировано рисунком 4. Можно заключить, что все вещества статистически значимо продлевали резервное время для животных «на высоте» 10000 м. Причём даже в дозах 10 мг/кг их защитный эффект превышал показатели контрольной группы в 2 раза и более. Наиболее существенные изменения были получены на в ходе применения вещества $\pi Q2721$, которое в дозах 25 и 40 мг/кг увеличивало толерантность мышей к острой гипобарической гипоксии в 3,5 и 4,6 раза соответственно ($p < 0,001$). Кстати, в дозе 10 мг/кг данное вещество тоже существенно увеличивало толерантность мышей к ОГ+Гб (в 2,4 раза).

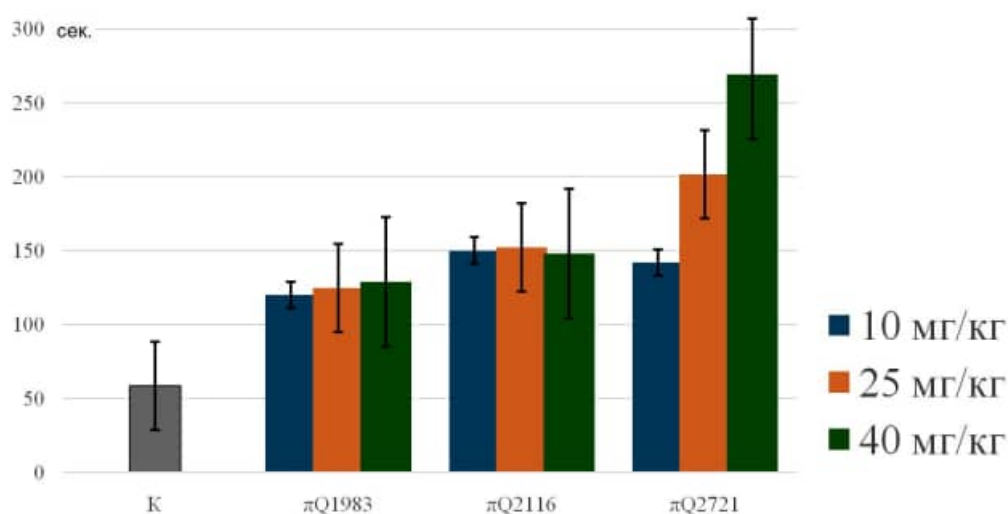


Рис. 4. Толерантность мышей к острой гипобарической гипоксии (ОГ+Гб) после 7-суточного преко кондиционирования металлокомплексными

Следует отметить, что вещество $\pi Q2116$ в этих опытах оказалось на втором месте по уровню антигипоксической активности. Но, к сожалению, в отличие от вещества $\pi Q2721$, металлокомплексные соединения $\pi Q2116$ и $\pi Q1983$ своё защитное действие обеспечили без дозозависимого эффекта, что вряд ли можно отнести к положительным свойствам.

Обсуждение результатов исследования

Согласно современным научным концепциям, формирование ишемической/гипоксической толерантности живой ткани, вызванной ишемическим преко кондиционированием, включает две последовательные фазы: раннюю – развитие толерантности и позднюю – возникновение толерантности [16, 21, 22, 23]. Первая фаза характеризуется быстрыми изменениями в клетках (минуты, часы), сопровождающимися активацией протеинкиназ, протеаз, конформационными изменениями в структуре ионных каналов, мембранных и цитозольных рецепторов, редокс-чувствительных молекул и, возможно, «мягкой» экспрессией генов. Во второй фазе (спустя сутки) включаются более поздние механизмы формирования толерантности, проявляющиеся в активации генома с последующим бурным синтезом белков, необходимых для выживания клеток в условиях нарастания острой ишемии и гипоксии.

В описанных опытах агентами фармакологического преко кондиционирования выступили химические соединения, способные быстро (15-30 мин.) снижать температуру тела здоровых животных (мышь, крыса, кошка) при различных путях введения. Такой эффект может быть достигнут лишь посредством активного подавления (торможения) процессов производства энергии в организме, преимущественно в клетках скелетной мускулатуры [10]. Общеизвестно, что единственным способом для быстрого снижения энергетического заряда клетки является

применение веществ-ингибиторов основной (биоэнергетической) функции митохондрий, сопровождающееся снижением продукции АТФ. Фактически в этом случае реализуется эффект, который характеризуют как «прогипоксический» [1, 7]. Чаще всего прогипоксическое действие химических соединений затрагивает механизмы, провоцирующие гемическую или гистотоксическую гипоксию, что в литературе подаётся под общим названием – химическая гипоксия [8].

Несмотря на отсутствие прямых доказательств наличия у веществ $\pi Q1983$, $\pi Q2116$ и $\pi Q2721$ прогипоксического действия, тем не менее, на основании собственных данных, полученных в опытах с использованием металлокомплексов в качестве антигипоксантов, а также принимая во внимание сведения из литературных источников, подтверждающие способность ионов переходных металлов тормозить работу митохондрий [12], было решено попытаться обнаружить прекодиционирующий эффект названных соединений на моделях острой экзогенной гипоксии. Ещё одним аргументом в пользу постановки экспериментов явились результаты более ранних собственных исследований, в ходе которых у металлокомплексного вещества $\pi Q1104$ (с цинком в качестве комплексообразователя) полярографическим методом было выявлено прямое обратимое тормозное влияние на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях нейронов соматосенсорной коры мозга кошек [11].

Как выяснилось, несмотря на экспериментально подтверждённый антигипоксический эффект взятых в разработку металлокомплексов, после их 7-суточного введения прекодиционирующее действие на модели ОГ+Гк было выявлено лишь у одного вещества, а именно у соединения $\pi Q2721$. Феномен отмечали начиная с дозы 25 мг/кг. Эффект становился ещё более выраженным после введения вещества в дозе 40 мг/кг.

В то же время, на модели ОГ+Гб эффект прекодиционирования был обнаружен у всех изученных веществ в отражающей его экспрессию последовательности – $\pi Q2721$, $\pi Q2116$, $\pi Q1983$. Таким образом, лидером вновь оказалось вещество $\pi Q2721$. Важно подчеркнуть, что несмотря на позитивный результат, обнаруженный у веществ $\pi Q1983$ и $\pi Q2116$, эти металлокомплексы на заключительном этапе эксперимента не проявили дозозависимого эффекта. Что касается вещества $\pi Q2721$, то оно по мере увеличения дозы обеспечило статистически достоверное увеличение феномена прекодиционирования. Безусловно, отсутствие дозозависимого действия у веществ $\pi Q1983$ и $\pi Q2116$ понижает их перспективы в плане возможного применения в качестве средств фармакологического прекодиционирования.

Как уже было ранее отмечено, феномен фармакологического прекодиционирования реализуется лишь при условии инициации химическим соединением отчётливого гипотермического эффекта. Стоит отметить, что наиболее чувствительной моделью для обнаружения защитного эффекта при переживании животным состояния острой гипоксии справедливо считают гипобарическую модель, т.к. она представляет собой более «чистый» вариант кислородного голодания в сравнении с гиперкапническим вариантом, при котором значительное влияние на конечный результат оказывает углекислый газ [20].

Так, согласно исследованиям Гаврилиной Т.В. (2004), выполненным на модели ОГ+Гб, из линейки изученных соединений наибольший прекодиционирующий эффект у мышей обеспечили хлориды кобальта и никеля, которые наряду с нейропротекторным действием вызывали выраженную гипотермию. Однако в этих опытах дозозависимое действие химических соединений не изучалось. По итогам работы автор сделала вывод, согласно которому гипотермия (прямая или опосредованная химическими агентами) является обязательным компонентом для успешной инициации фармакологического прекодиционирования.

Таким образом, из собственных и литературных данных можно предложить гипотезу, согласно которой в основу механизмов фармакологического прекодиционирования, обусловленного металлокомплексным веществом $\pi Q2721$, могут быть положены, во-первых, вызываемое им ограничение скорости течения биоэнергетических процессов в тканях организма, преимущественно в скелетной мускулатуре и нейронах головного мозга. Последнее, по-видимому, может усугублять состояние гипотермии за счёт снижения активности нейронов гипоталамического центра химической терморегуляции, ответственных за продукцию тепла в организме. Во-вторых, согласно мнению специалистов-химиков, ионы переходных металлов – кобальт, никель и другие, способны замещать ионы железа в «сенсорах кислорода» гема и в митохондриальном комплексе III электрон-транспортной цепи [8, 14].

Принимая во внимание тот факт, что наиболее активное по результатам выполненного исследования вещество $\pi Q2721$ содержит в качестве металла-комплексообразователя 2-х валентный цинк, который в ходе биологических реакций не меняет валентности, вероятность его влияния на «сенсоры кислорода» исключается. Тем не менее, ещё с 60-х годов прошлого столетия

известно, что ионы цинка в опытах *in vitro* даже в микроскопических концентрациях (10^{-6} - 10^{-5} М) являются эффективными ингибиторами дыхательной цепи митохондрий, блокируя участок локализованный между цитохромами *b* и *c*₁. Кроме того, эффект ингибирования транспорта электронов в митохондриальном компартменте может быть усилен за счёт прямых конкурентных взаимоотношений между Zn^{2+} и Fe^{2+} [12].

Выводы

1. Среди трёх комплексных соединений металлов – $\pi Q1983$, $\pi Q2116$, $\pi Q2721$, изученных на двух моделях острой экзогенной гипоксии в опытах на мышах, у всех выявлен прекодиционирующий эффект, который наиболее отчётливо проявляет себя в условиях острой гипобарической гипоксии (ОГ+Гб).
2. В отличие от металлокомплексов $\pi Q1983$ (цинк II) и $\pi Q2116$ (никель II), вещество $\pi Q2721$ (цинк II) на моделях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) и острой гипобарической гипоксии (ОГ+Гб) обеспечивает отчётливое дозозависимое прекодиционирующее действие, благодаря чему в значительной степени повышает уровень толерантности животных к дефициту кислорода.
3. Прекодиционирующий эффект металлокомплексных соединений наиболее эффективно осуществляется в случае развития сопутствующей гипотермии, что может быть использовано в качестве индикатора в целенаправленном поиске новых агентов для фармакологического прекодиционирования.

Литература (references)

1. Ахундов Р.А. Гипоксия: стратегия фармакологической регуляции // Биомедицина. – 2003. – №1. – С. 12-17. [Ahundov R.A. *Biomedicina*. Biomedicine – 2003. – N1. – P. 12-17. (in Russian)]
2. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. Т.1 / Под ред. Ю.М. Комарова. Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук. – М.: Медицина, 2000. – 454 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii*. T.1 / Pod red. Yu.M. Komarova. Statistics in medicine and biology. V.1 / Ed. Yu.M. Komarov. – Moscow: Medicina, 2000. – 454 p. (in Russian)]
3. Гаврилина Т.В. Фармакологические механизмы нейропротекторного эффекта прекодиционирования при полной ишемии головного мозга: автореф. дисс. канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2004. – 22 с. [Gavrilina T.V. *Farmakologicheskie mekhanizmy neyroprotektornogo effekta prekondicionirovaniya pri polnoy ishemii golovnogogo mozga (kand dis.)*. Pharmacological mechanisms of neuroprotective effect of preconditioning in complete cerebral ischemia (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Ulan-Ude, 2004. – 22 p. (in Russian)]
4. Евсеев А.В., Беленький А.Э., Сурменёв Д.В. и др. Новое металлокомплексное соединение на основе никеля и его влияние на устойчивость организма к острой гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, N4. – С. 5-13. [Evseev A.V., Belen'kiy A.E., Surmenev D.V. i dr. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 5-13. (in Russian)]
5. Евсеев А.В., Беленький 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'kiy A.E., Surmenev D.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 53-56. (in Russian)]
6. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Тихонов В.Г., Мосин О.А. Приспособление для моделирования состояния гипобарической гипоксии у мышей // Удостоверение на рационализаторское предложение №1675. Зарегистрировано БРИЗом Смоленского государственного медицинского университета 05.06.24. [Evseev A.V., Sosin D.V., Tikhonov V.G., Mosin O.A. *Prisposoblenie dlya modelirovaniya sostoyaniya gipobaricheskoy gipoksii u myshey*. Device for modeling the state of hypobaric hypoxia in mice. Certificate of innovation proposal N1675. Registered by the BRI of Smolensk State Medical University on 05.06.24. (in Russian)]
7. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Беленький 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., Surmenev D.V., Belen'kiy E.A. i dr. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 12-20. (in Russian)]
8. Костевич В.А. Изучение молекулярных механизмов антигипоксической активности лактоферрина. Дисс. канд. биол. наук. – СПб, 2016. – 107 с. [Kostevich V.A. *Izuchenie molekulyarnykh mekhanizmov antigipoksicheskoy aktivnosti laktoferrina. (kand. dis.)*. The study of the molecular mechanisms of the antihypoxic activity of lactoferrin. (Candidate Thesis). – Saint Petersburg, 2016. – 107 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 eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagaemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv / Pod red. L. D. Luk'yanovoy. Methodological recommendations for the experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic agents / Ed. L. D. Lukyanova – Moscow, 1990. – 19 p. (in Russian)]
 10. Самойлов А.С., Ушаков И.Б., Сапечкий А.О. и др. Перспективы применения искусственной гибернации в медицине экстремальных ситуаций // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т.59, №1. – С. 78-88. [Samoylov A.S., Ushakov I.B., Sapetskiy A.O. i dr. *Medicina ekstremal'nykh situatsiy*. Medicine of extreme situations. – 2017. – V.59, N1. – P. 78-88. (in Russian)]
 11. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Угнетение дыхательной активности митохондрий как возможный механизм протективного действия антигипоксикантов // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.ХІХ, №4. – С. 47-51. [Sosin D.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Evseeva M.A. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologii*. Bulletin of New Medical Technologies. – 2012. – V.XIX, N4. – P. 47-51. (in Russian)]
 12. Чистяков В.В., Гендел Л.Я. Механизм ингибирования дыхательной цепи митохондрий ионами цинка // Биохимия. – 1968. – Т.33, №6. – С. 1200-1209. [Chistyakov V.V., Gendel L.Ya. *Biokhimiya*. Biochemistry. – 1968. – V.33, N6. – P. 1200-1209. (in Russian)]
 13. Gidday J.M., Perez-Pinzon M.A., Zhang J.H. Innate Tolerance in the CNS. Translational Neuroprotection by Pre- and Post-Conditioning. Springer Series in Translational Stroke Research. – New York, NY: Springer, Springer Science+Business Media. – 2013. – 699 p.
 14. Goldberg M.A., Dunning S.P., Bunn H.F. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein // Science. – 1988. – V.242 – P. 1412-1415.
 15. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock; effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs // International Anesthesiology Clinics. – 1964. – V.2. – P. 251-269.
 16. Kirino T., Tsujita Y., Tamura A. Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 1991. – V.11. – P. 299-307.
 17. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain // Brain Research. – 1990. – V.528 – P. 21-24.
 18. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. – 1986. – V.74. – P. 1124-1136.
 19. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia // Physiological Reviews. – 2008. – V.88. – P. 211-247.
 20. Rybnikova E., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia // Frontiers in Neuroscience. – 2015. – Oct., V.23, N9. – P. 388.
 21. Shpargel K.B., Jalabi W., Jin Y. et al. Preconditioning paradigms and pathways in the brain // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2008. – V.75. – P. 77-82.
 22. Steiger H., Hänggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications // Acta Neurochirurgica. (Wien). – 2007. – V.149. – P. 1-10.
 23. Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis // Stroke. – 2007. – V.38. – P. 680-685.

Информация об авторах

Мосин Олег Алексеевич – аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oleg2000mosin@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

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru

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

Цевменко Варвара Максимовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: varvaratsevmenko@gmail.com

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

Степанов Дмитрий Владимирович – старший 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.

Поступила 28.03.2025

Принята к печати 06.05.2025