УДК 616-001.8:615.355

**СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ КАК АНТИГИПОКСАНТЫ**

**© 2019 г. Евсеев А. В., Андрюк О. А., Журович М. В., Сурменёв Д. В., Беленький А. Э.**

*В опытах на мышах, подвергнутых воздействию острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии с гипобарией, проведён скрининг антигипоксантов среди 9-и новых селенсодержащих металлокомплексов при различных способах введения веществ (внутрибрюшинно, внутрь). Установлено, что два химических соединения – πQ1983 и πQ2170 – на обеих моделях гипоксии демонстрируют защитный эффект, превосходящий эффекты известных антигипоксантов, таких как амтизол и бемитил. Выявлена зависимость между выраженностью защитного действия изученных веществ и вызываемой ими гипотермией. Впервые обнаружено отчётливое антигипоксическое действие некоторых селенсодержащих веществ после их введения внутрь, сопоставимое с результатами, полученными после внутрибрюшинного введения.*

***Ключевые слова:*** *мыши, острая гипоксия, антигипоксанты, металлокомплексы.*

**ВВЕДЕНИЕ**

Эндогенная гипоксия является фактором, осложняющим течение различных заболеваний и патологических состояний [13]. В свою очередь здоровый организм, как известно, чаще подвергается воздействию экзогенных форм гипоксии, обусловленных уменьшением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе или в используемой для дыхания смеси газов [14].

Многие исследования подтвердили возможность повышения резистентности организма к остро нарастающей экзогенной гипоксии путём применения фармакологических веществ из категории антигипоксантов [4, 7]. В последние годы появились сведения о высокой антигипоксической активности целого ряда металлокомплексов, содержащих в качестве металла двухвалентный цинк [5, 10]. Тем не менее, к наиболее серьёзным недостаткам указанных химических веществ и прочих известных антигипоксантов способных реально защитить организм от последствий острой гипоксии экзогенной природы относят их низкую эффективность после приёма per os.

Целью работы явилось изучение влияния новых селенсодержащих металлокомплексов (Zn2+) после их парентерального и энтерального введения на резистентность мышей к острой экзогенной гипоксии.

**МЕТОД И МАТЕРИАЛЫ**

Опыты выполнены на 432 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-30 г. Скрининг потенциальных антигипоксантов проводили на двух моделях острой гипоксии – острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) и острой гипоксии с гипобарией (ОГ+Гб) в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» ФК МЗ СССР (1990). Состояние ОГ+Гк у мышей формировали помещая их в герметичные стеклянные ёмкости объёмом 0,25 л. Регистрировали продолжительность жизни мышей, которую выражали в минутах. Гибель животных констатировали в момент полной остановки дыхания [8].

Состояние ОГ+Гб обеспечивали путём разряжения вдыхаемого воздуха с помощью насоса Камовского до 185 мм рт. ст., что соответствовало высоте 11 000 м над уровнем моря (смертельная площадка) при скорости «подъёма» 50 м/сек. Предварительно мышей делили на группы высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии по показателю «резервное время». Показатель «резервное время» регистрировали сразу после достижения животным смертельной площадки вплоть до возникновения 2-го агонального вдоха [9]. Мышей, выдержавших воздействие гипоксии на протяжении 5-10 мин., относили к категории низкоустойчивых, а переживших 10-минутный интервал – к высокоустойчивым [2]. В последующем в опытах использовали только низкоустойчивых к острой гипоксии животных.

У всех мышей за 1 ч. до начала эксперимента и непосредственно перед помещением в условия гипоксии измеряли ректальную температуру электротермометром ТПЭМ-1.

В ходе скрининга были изучены 9 новых селенсодержащих металлокомплексов (Таблица 1). Исследуемые вещества растворяли в дистиллированной воде (0,3 мл) с добавлением твина-80. Введение осуществляли однократно внутрибрюшинно (в/б) или внутрь за 1 ч. до помещения в условия гипоксии в дозах 10, 25, 50, 100 мг/кг. Для введения внутрь использовали эластичный зонд длиной 10 мм. Животным контрольных групп вводили равный объём растворителя.

**Таблица 1**

Исследованные селенсодержащие металлокомплексы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Шифр  вещества | Лиганд, модифицированный селеном | Дополнительный лиганд |
| πQ1969 | 4-Гидроксикумарин | нет |
| πQ1970 | 3-Ацетилкумарин | нет |
| πQ1981 | 4-Гидрокси-3-ацетилкумарин | нет |
| πQ1983 | 3-Гидрокси-2-этил-5-метилпиридин | нет |
| πQ1987 | Ацетофенон | 2-Меркаптобензим-имидазол |
| πQ2078 | 2,6-Диметилбензохинон | Дихлоруксусная кислота |
| πQ2083 | Диметилглиоксим | нет |
| πQ2170 | Ацетальдегид | Ацетальдегид |
| πQ2252 | Резацетофенон | нет |

В качестве препаратов сравнения были использованы известные антигипоксические вещества, относящиеся к производным аминотиолов – амтизол и бемитил [6]. Антигипоксанты вводили животным теми же способами и в аналогичных дозах за 1 ч. до помещения в условия опыта.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ STATISTICA for Windows 6.0. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин использовали t-критерий Стьюдента [11].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Защитное действие новых изученных селенсодержащих металлокомплексов после их парентерального и энтерального введения мышам в условиях ОГ+Гк и ОГ+ГБ проявлялось в различной степени. Как видно из Таблицы 2, после в/б введения в ходе формирования ОГ+Гк положительно зарекомендовали себя 7 из 9-ти селенсодержащих металлокомплексов, исключая вещества πQ2083 и πQ2252.

**Таблица 2**

Влияние селенсодержащих металлокомплексов на устойчивость мышей к условиям острой гипоксии с гиперкапнией после внутрибрюшинного (в/б) введения и введения внутрь

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  n/n | Шифр  вещества | Доза  мг/кг | Продолжительность жизни  после в/б введения (мин.) | Продолжительность жизни  после введения внутрь (мин.) |
| 1 | Контроль | - | 25,37±2,77 | 24,52±3,46 |
| πQ1969 | 10  25  50  100 | 30,36±3,28  31,67±2,43  34,85±3,76\*  47,02±2,47\* | 24,27±2,63  26,42±2,75  29,23±3,62  31,75±4,21\* |
| 2 | Контроль | - | 26,62±3,42 | 25,23±2,12 |
| πQ1970 | 10  25  50  100 | 26,54±2,37  25,66±2,96  26,04±2,17  42,06±2,67\* | 21,43±2,56  19,45±2,87  19,12±2,64  24,55±2,37 |
| 3 | Контроль | - | 24,22±2,64 | 25,18±2,74 |
| πQ1981 | 10  25  50  100 | 30,55±3,06  31,37±2,92  34,73±3,21\*  34,67±2,48\* | 26,48±2,89  24,26±2,54  24,73±3,21  27,11±3,05 |
| 4 | Контроль | - | 23,73±2,65 | 25,73±2,65 |
| πQ1983 | 10  25  50  100 | 29,47±2,43  32,05±3,07\*  47,24±3,92\*  66,16±2,45\* | 39,24±3,52\*  57,42±3,63\*  75,00±3,72\*  91,42±4,92\* |
| 5 | Контроль | - | 29,65±3,16 | 25,95±2,14 |
| πQ1987 | 10  25  50  100 | 32,50±3,25  38,43±2,36\*  39,64±2,87\*  34,48±3,12 | 26,53±2,95  29,64±2,47  33,56±2,65\*  38,33±3,11\* |
| 6 | Контроль | - | 25,37±2,77 | 27,17±2,24 |
| πQ2078 | 10  25  50  100 | 27,42±3,24  25,21±3,49  22,25±2,87  17,34±2,78\* | 26,89±2,25  21,11±3,64  19,34±2,68\*  15,77±2,10\* |
| 7 | Контроль | - | 26,46±3,32 | 26,16±2,42 |
| πQ2083 | 10  25  50  100 | 30,11±3,14  25,47±3,46  28,37±3,62  25,43±2,22 | 29,45±3,60  26,24±2,98  27,55±3,43  25,31±3,06 |
| 8 | Контроль | - | 26,21±3,13 | 25,44±2,98 |
| πQ2170 | 10  25  50  100 | 39,24±2,87\*  51,06±4,28\*  76,23±3,53\*  90,39±2,36\* | 29,24±2,87  38,31±3,74\*  68,56±2,65\*  73,13±3,91\* |
| 9 | Контроль | - | 22,52±2,46 | 29,02±2,13 |
| πQ2252 | 10  25  50  100 | 23,85±4,23  25,45±3,28  27,82±2,95  27,56±3,18 | 29,76±3,36  27,21±4,12  24,32±3,24  25,48±3,21 |

Примечание. Здесь и далее: \* – достоверность различий по отношению к контрольной группе при p<0,05.

Наиболее отчётливый дозозависимый эффект продемонстрировали соединения πQ1983 и πQ2170. Так в дозах 25, 50 и 100 мг/кг вещество πQ1983 повышало резистентность мышей к гипоксии с гиперкапнией соответственно на 35,1, 99,1 и 178,8%. В этих же дозах вещество πQ2170 обеспечивало прирост продолжительности жизни мышей на 94,8, 190,8 и 244,9%.

После введения внутрь защитное действие при ОГ+Гк было отмечено только у 4-х веществ – πQ1969, πQ1983, πQ1987 и πQ2170. Наиболее яркий эффект вновь обнаружили соединения, показавшие максимальную активность после в/б введения, а именно πQ1987 и πQ2170. Следует отметить, что одно из изученных соединений (πQ2078) на обеих моделях острой гипоксии продемонстрировало достоверный дозозависимый негативный эффект.

Как видно из Таблицы 3, на фоне ОГ+Гб после в/б введения селенсодержащих веществ положительный эффект был выявлен у тех же 7-и соединений – πQ1969, πQ1970, πQ1981, πQ1983, πQ1987, πQ2083, πQ2170. По уровню своей активности и широте терапевтических доз с наилучшей стороны себя показало вещество πQ1983. Так, при ОГ+Гб указанное металлокомплексное соединение после в/б введения в дозе 25 мг/кг повышало резервное время мышей на 220,9%, а в дозе 50 мг/кг – на 410,4%. Столь же заметный эффект вещества πQ1983 был обнаружен и после его введения внутрь. Однако в дозе 100 мг/кг результат действия вещества был либо незначительным, либо не выявлялся.

**Таблица 3**

Влияние селенсодержащих соединений на устойчивость мышей к условиям острой гипоксии с гипобарией после внутрибрюшинного (в/б) введения и введения внутрь

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  n/n | Шифр вещества | Доза  мг/кг | Резервное время  после в/б введения (мин.) | Резервное время  после введения внутрь (мин.) |
| 1 | Контроль | - | 5,43±0,45 | 5,21±0,48 |
| πQ1969 | 10  25  50  100 | 4,35±0,33  4,77±0,61  7,48±0,45  9,13±0,53\* | 4,57±0,54  5,03±0,65  9,19±0,49\*  11,36±1,01\* |
| 2 | Контроль | - | 5,22±0,51 | 4,89±0,58 |
| πQ1970 | 10  25  50  100 | 5,47±0,72  5,89±0,53  6,88±0,71  10,13±1,35\* | 5,02±0,61  4,05±0,60  6,10±1,23  9,54±0,99\* |
| 3 | Контроль | - | 4,39±0,59 | 4,36±0,62 |
| πQ1981 | 10  25  50  100 | 4,49±0,70  5,95±1,18  7,61±1,01\*  11,38±1,59\* | 5,20±0,44  5,81±0,79  8,55±0,52\*  10,32±0,58\* |
| 4 | Контроль | - | 5,12±0,21 | 4,74±0,37 |
| πQ1983 | 10  25  50  100 | 5,68±0,35  16,43±0,47\*  26,13±0,58\*  25,22±0,54\* | 9,82±0,53\*  17,38±0,52\*  25,27±0,81\*  21,33±1,00\* |
| 5 | Контроль | - | 6,03±0,76 | 5,47±0,50 |
| πQ1987 | 10  25  50  100 | 5,11±0,37  9,13±1,04\*  13,87±1,42\*  12,12±1,77\* | 4,56±0,47  7,49±0,69  14,40±1,10\*  16,01±1,46\* |
| 6 | Контроль | - | 5,19±0,56 | 5,51±0,33 |
| πQ2078 | 10  25  50  100 | 4,70±0,29  5,30±0,71  8,89±1,05  7,98±1,47 | 5,28±0,48  4,58±0,22  4,02±0,70  5,30±0,24 |
| 7 | Контроль | - | 4,87±0,64 | 5,49±0,60 |
| πQ2083 | 10  25  50  100 | 6,43±0,70  7,50±0,49  9,47±0,85\*  12,19±1,38\* | 4,71±0,29  6,33±0,77  8,29±0,95  9,79±0,61\* |
| 8 | Контроль | - | 6,01±0,44 | 5,30±0,59 |
| πQ2170 | 10  25  50  100 | 8,73±1,63  12,94±1,39\*  15,40±1,70\*  18,36±1,98\* | 5,04±0,49  7,75±0,66  9,11±0,52\*  12,33±0,68\* |
| 9 | Контроль | - | 4,57±0,20 | 5,03±0,63 |
| πQ2252 | 10  25  50  100 | 4,65±0,60  5,28±0,49  6,26±0,63  6,93±0,68 | 4,80±0,32  5,47±0,81  6,12±0,59  5,42±0,50 |

Вещества сравнения на модели ОГ+Гк обнаружили отчётливый антигипоксический эффект только после в/б введения – в дозах 25, 50, 100 мг/кг для амтизола и 50, 100 мг/кг для бемитила (табл. 4). Было отмечено, что эффективность эталонных антигипоксантов значительно уступала таковой селенсодержащих веществ πQ1983 и πQ2170.

В условиях формирования ОГ+Гб антигипоксанты амтизол и бемитил после в/б введения также существенно повышали резистентность мышей (табл. 4). Эффект амтизола становился достоверным уже в дозе 25 мг/кг – резервное время увеличивалось почти на 200% от контроля. Дозы 50 и 100 мг/кг обеспечивали близкий по выраженности результат – прирост показателя составил соответственно 325,4 и 365,2%. Необходимо отметить, что после введения внутрь амтизол проявлял защитный эффект только в дозе 100 мг/кг – прирост резервного времени составил 90,1%. Бемитил, введённый в/б, оказывал при ОГ+Гб сравнительно мягкое действие, а после введения внутрь терял эффективность (Таблица 4).

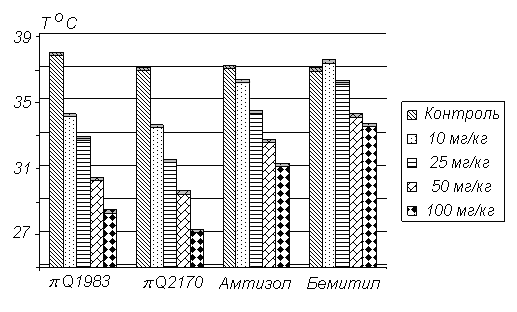
**Таблица 4**

Влияние амтизола и бемитила на устойчивость мышей к острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии с гипобарией после внутрибрюшинного (в/б) введения и введения внутрь

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Острая гипоксия с гиперкапнией | | | | |
| №  n/n | Название вещества | Доза  мг/кг | Продолжительность жизни после в/б введения (мин.) | Продолжительность жизни  после введения внутрь (мин.) |
| 1 | Контроль | - | 23,45±2,13 | 24,58±2,10 |
| Амтизол | 10  25  50  100 | 24,30±3,43  33,67±2,80\*  47,54±2,06\*  60,18±2,55\* | 25,59±2,69  26,48±3,40  26,00±3,56  26,39±4,11 |
| 2 | Контроль | - | 22,38±2,43 | 23,66±3,22 |
| Бемитил | 10  25  50  100 | 22,56±2,62  25,05±3,46  35,17±2,39\*  39,65±3,15\* | 25,00±2,85  25,21±2,36  27,19±3,08  26,82±3,57 |
| Острая гипоксия с гипобарией | | | | |
| №  n/n | Название вещества | Доза  мг/кг | Резервное время  после в/б введения (мин.) | Резервное время  после введения внутрь (мин.) |
| 1 | Контроль | - | 6,00±0,48 | 5,51±0,53 |
| Амтизол | 10  25  50  100 | 7,45±0,43  17,80±0,57\*  25,63±1,30\*  28,03±1,63\* | 4,86±0,39  5,63±0,47  7,02±0,91  10,38±0,75\* |
| 2 | Контроль | - | 5,34±0,52 | 5,09±0,46 |
| Бемитил | 10  25  50  100 | 5,68±0,50  6,74±0,28  9,94±0,64\*  11,59±1,02\* | 5,61±0,47  6,72±0,52  6,33±0,70  6,12±0,67 |

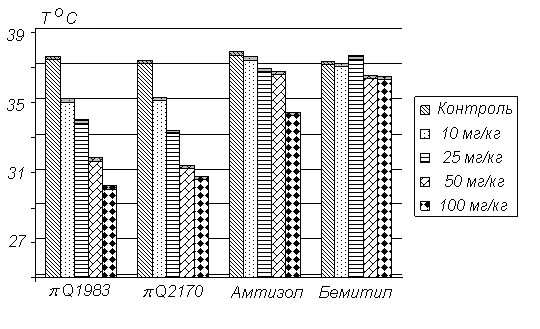
Анализ результативности эталонных антигипоксантов с наиболее активными селенсодержащими металлокомплексами πQ1983 и πQ2170 позволил сделать заключение об их относительно низкой конкурентоспособности по сравнению с новыми химическими соединениями, особенно после введения внутрь.

В процессе выполнения исследования было отмечено, что антигипоксическое действие всех изученных веществ, включая и вещества сравнения, на выбранных для скрининга моделях острой экзогенной гипоксии, напрямую зависело от выраженности гипотермического действия металлокомплексов. На Рисунках 1 и 2 приведены диаграммы, позволяющие оценить влияния металлокомплексов πQ1983 и πQ2170, проявивших наибольшую антигипоксическую активность после в/б введения и введения внутрь, на параметры ректальной температуры мышей и сопоставить их с эффектами эталонных антигипоксантов. Следует подчеркнуть, что индуцированная фармакологическими средствами гипотермия в наших опытах закономерно приводила к снижению общей активности животных с визуально определяемым замедлением дыхательной активности.



**Рис. 1.** Влияние селенсодержащих металлокомплексов πQ1983, πQ2170 и веществ сравнения (амтизол, бемитил) на ректальную температуру у мышей через 1 ч. после в/б введения

Как видно из диаграмм Рисунка 2, гипотермическое действие селенсодержащих веществ πQ1983 и πQ2170 заметно превосходит эффекты амтизола и бемитила, причём влияние эталонных веществ на ректальную температуру после их введения внутрь в аналогичных дозах либо резко снижается (амтизол), либо отсутствует (бемитил).



**Рис. 2.** Влияние селенсодержащих металлокомплексов πQ1983, πQ2170 и веществ сравнения (амтизол, бемитил) на ректальную температуру у мышей через 1 ч. после введения внутрь

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Согласно результатам выполненного скрининга антигипоксантов, продолжительность жизни мышей, находившихся в условиях ОГ+Гк, в разных группах контроля варьировала от 22,38±2,43 до 29,65±3,16 мин. При формировании у животных состояния ОГ+Гб диапазон отклонений показателя «резервное временя» был в пределах от 4,36±0,62 до 6,03±0,76 мин. Таким образом, исходный уровень резистентности животных к воздействию ОГ+Гк и ОГ+Гб значимо не отличался от результатов, полученных другими авторами [1, 9].

В ходе исследования было установлено, что при развитии у мышей состояний ОГ+Гк и ОГ+Гб подавляющее большинство изученных веществ, относящихся к категории селенсодержащих металлокомплексов, демонстрируют разной степени выраженности защитное действие. При этом наибольший интерес в плане перспективы применения в качестве антигипоксантов, с нашей точки зрения, представляют 2 металлокомплекса, а именно вещество πQ1983, имеющие в качестве селенсодержащего лиганда 3-гидрокси-2-этил-5-метилпиридин, и вещество πQ2170, у которого в качестве селенсодержащего лиганда фигурировал ацетальдегид при наличии второй молекулы ацетальдегида в виде дополнительного лиганда. Оба соединения на моделях острой экзогенной гипоксии обеспечили отчётливый дозозависимый защитный эффект как при парентеральном введении, так и после введения веществ внутрь. Особое значение, как мы считаем, имеет факт выявления антигипоксического эффекта у изученных соединений после их введения внутрь. Проведённый литературный поиск не позволил обнаружить каких-либо сведений о наличии у известных или же новых фармакологических веществ выраженного защитного действия при остром нарастании у животного состояния экзогенной гипоксии после их использования per os. Практически все данные, полученные в работах по изучению влияний химических соединений на резистентность животных к ОГ+Гк и ОГ+Гб, являются результатами опытов, в которых вещества вводились исключительно парентерально [6, 7, 9, 13]. В наших опытах применение селенсодержащих металлокомплексов внутрь в диапазоне выбранных для исследования доз обеспечивало эффект вполне сопоставимый с в/б введением. В то же время, анализ результатов измерения ректальной температуры показал, что формирование защитного эффекта металлокомплексов происходит практически с равной скоростью вне зависимости от способа введения.

Выявление зависимости степени выраженности защитного действия изученных металлокомплексов от ими же вызванного гипотермического эффекта позволило сделать предположения относительно возможных механизмов реализации их антигипоксического действия. Данные литературы, результаты выполненного исследования, опыт наших прежних работ, в которых изучалось антигипоксическое действие цинксодержащих комплексных производных аминотиолов и, в частности, вещества πQ1104 (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрат), позволяют с высокой степенью достоверности отнести вещества πQ1983 и πQ2170 к группе антигипоксантов метаболического типа действия [3, 5, 12, 13]. Как известно, снижая энергетические потребности организма, такого рода вещества могут существенно влиять на выживаемость животных в условиях ограниченного доступа кислорода из внешней среды, например, высоко в горах или же в аварийных ситуациях, сопровождающихся герметизацией рабочих отсеков технических устройств, подземных сооружений и жилых помещений [4, 6, 13].

Отдельного рассмотрения заслуживают данные, полученные на моделях ОГ+Гк и ОГ+Гб, о защитном действии эталонных антигипоксических средств. Амтизол и бемитил, в целом, подтвердили свою высокую эффективность при формировании у животных острых экзогенных гипоксических состояний. Однако их протективный эффект, как выяснилось, всё же уступал действию селенсодержащих веществ даже после в/б введения. В случае же применения веществ per os результативность амтизола резко снижалась, а для бемитила становилась практически нулевой.

**ВЫВОДЫ**

1. Проведенный в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии с гипобарией скрининг антигипоксантов среди 9-и новых селенсодержащих металлокомплексов позволил выявить 2 высокоэффективных вещества πQ1983 и πQ2170, обеспечивающих значительное повышение резистентности мышей к остро нарастающей экзогенной гипоксии.
2. Выраженность защитного действия всех изученных веществ в условиях острой экзогенной гипоксии во многом зависит от их способности снижать ректальную температуру животных.
3. Антигипоксическая активность наиболее эффективных селенсодержащих металлокомплексов (πQ1983, πQ2170) существенно превышает таковую веществ сравнения (амтизол, бемитил) после внутрибрюшинного введения и сохраняется, в отличие от последних, после приёма внутрь.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Арбаева М. В. Изучение антигипоксической активности хелаторов разных типов: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 22 с.
2. Богданов Н. Н., Солдатов П. Э., Маркина Н. В. Чувствительность к гипобарической гипоксии мышей, селектированных на большую и малую массу мозга // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2001. – Т.132, №12. – С. 614-616.
3. Василенко А. М. Максимальное потребление кислорода как критерий устойчивости человека к гипоксии, гипер- и гипотермии // Косм. биол. и авиакосм. медицины. – 1980. – Т.14, №6. – С. 3-10.
4. Виноградов В. М., Криворучко Б. И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркологии. – 2001. – Т.1. – С. 27-37.
5. Евсеев А. В., Шабанов П. Д., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2007. – 224 с.
6. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
7. Катунина Н. П. Противогипоксическая активность новых аминофенильных производных 3-оксипиридина и адамантильных производных пиридина // Наука и современность – 2010. Сб. матер. V Междунар. науч.-практич. конф. – Новосибирск, 2010. – Ч.2. – С.300-305.
8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
9. Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. – 2002. – Т.1-2. – С. 73-87.
10. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Парфёнов Э. А., Евсеева М. А. Антигипоксический эффект новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // Тез. докл. XXI съезда Физиологич. общества им. И. П. Павлова, 19-25 сент. 2010 г., Калуга. – Москва-Калуга, 2010. – С. 575.
11. Урбах В. Ю. Биометрические методы. – М.: Наука, 1964. – 185 с.
12. Чернобаева Г. Н., Лукьянова Л. Д. Дудченко А. М. и др. Коррекция энергетического обмена мозга при ишемии с помощью антигипоксантов метаболического типа с учётом индивидуальной чувствительности организма к кислородной недостаточности // Человек и лекарство. Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. – М., 2002. – С. 720.
13. 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.
14. Hochachka P. W., Somero G. N. Biochemical adaptation-mechanism and process in physiological evolution. – New York: Oxford University Press, 2001. – 248 p.

**SELENIUM CONTAINING METAL COMPLEXES AS ANTIHYPOXANTS**

**Evseev A. V., Andrjuk O. A., Zhurovich M. V., Surmenjov D. V.,**

**Belenkiy A. E.**

In experiments on mice undergone to an acute hypercapnic hypoxia and an acute hypobaric hypoxia a screening of antihypoxants among new selenium containing metal complexes was performed after their intra-abdominal and oral introductions. It was found that substances πQ1983 and πQ2170 on both models of hypoxia make the defensive effects surpassing actions well-known antihypoxants such as amthizole and bemythil. It was established that antihypoxiс affects of studied substances depend on their caused hypothermia. For the first time the protective action of selenium containing metal complex compounds was demonstrated after their introduction per os.

**Key words:** mice, acute hypoxia, antihypoxants, metal complexes.

**Сведения об авторах:**

**Евсеев Андрей Викторович –**  д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии, зав. научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

**Андрюк Олег Александрович** – врач-выпускник ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [olegandr7@mail.ru](mailto:surmenevd@rambler.ru)

**Журович Марта Викторовна**– врач-офтальмолог хозрасчетной поликлиники г. Смоленска науч. сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [M.zhurovich@inbox.ru](mailto:surmenevd@rambler.ru)

**Сурменёв Дмитрий Викторович**– науч. сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [surmenevd@rambler.ru](mailto:surmenevd@rambler.ru)

**Беленький Альберт Эдуардович** – нач. ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», подполковник внутренней службы. E-mail: [belenky1967@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

Кафедра нормальной физиологии

Научно-исследовательский центр

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Normal Physiology Department

Science-Research Center

Smolensk State Medical University.

Поступила в редакцию 03.08.2019