

ВЛИЯНИЕ АМИНОТИЛОВЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ И ВЕЩЕСТВА PQ2721 НА МАРКЕРЫ ГИПОКСИИ И РЕДОКС-СОСТОЯНИЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

**Евсеев А. В., Сурменёв Д. В., Беленький А. Э.,
Евсеева М. А., Потерлевич М. А.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия
hypoxia@yandex.ru

Введение. Гипоксические состояния, особенно их острые формы, нуждаются в специфических и точных критериях оценки. Маркеры гипоксии крайне необходимы для подтверждения защитного эффекта вещества и определения качественной составляющей эффекта.

Цель исследования – изучение экспрессии маркеров гипоксии у крыс и динамики изменения показателей редокс-состояния плазмы крови при острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне применения антигипоксантов.

Методы исследования. Опыты выполнены на 28 крысах-самцах линии Wistar массой 150–170 г. Контрольную и 3 опытные группы животных подвергали воздействию ОГ+Гк, для чего использовали стеклянные герметичные боксы объемом 1,0 л. Антигипоксанты амтизол, суназол (производные аминотиола) и металлокомплексное соединение π Q2721 вводили однократно в/б в дозах 50 и 100 мг/кг за 60 мин. до герметизации. Результат оценивали по продолжительности жизни. После декапитации в плазме крови ИФА-методом определяли содержание гипоксия-индуцибельного фактора (HIF1 α) [3], эритропоэтина (ЭПО) [2], МДА и СОД. Все результаты обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Как и ожидалось, антигипоксический эффект обнаруживал себя после введения всех изученных веществ. В группе контроля крысы выдерживали состояние ОГ+Гк в течение $35,96 \pm 4,08$ минут. В дозе 100 мг/кг наиболее выразительным оказался суназол. Он увеличивал продолжительность жизни крыс в 2,37 раза. Близкий результат отмечен у вещества π Q2721 с приростом показателя почти в 2 раза. Необходимо

подчеркнуть, что в дозе 50 мг/кг эффект веществ был сопоставим и менее выражен.

Эффекты амтизола скромнее. В дозе 100 мг/кг он увеличивал продолжительность жизни в 1,7 раза. В дозе 50 эффект не выявлялся. При этом маркеры гипоксии на ОГ+Гк реагировали довольно отчетливо – на момент гибели крыс HIF1 α и ЭПО превышали контрольные показатели на 30,1 и 18,5%. При этом содержание МДА возрастало на 66,1%, активность СОД не менялась.

После введения вещества π Q2721 в дозе 50 мг/кг маркеры гипоксии либо не изменялись (ЭПО), либо отмечался сдерживающий эффект (HIF1 α). Однако доза 100 мг/кг обеспечивала значительное увеличение содержания HIF1 α – на 65,3% в сравнении с ОГ+Гк и на 115,1% в сравнении с контролем. В отношении ЭПО отмечена схожая динамика – рост показателя на 46,7 и 74,0%, соответственно.

Амтизол в обеих дозировках нивелировал экспрессию ЭПО на фоне ОГ+Гк, тогда как суназол обеспечивал его рост, который при 100 мг/кг достигал значения, равного эффекту π Q2721.

Что касается влияния веществ на редокс-состояние крови, можно отметить следующее. Вещество π Q2721 в дозе 50 мг/кг после ОГ+Гк существенно не влияло на состояние СОД. Однако при 100 мг/кг активность СОД резко повышалась (на 68,8%). По отрицательной динамике накопления в крови МДА после введения π Q2721 можно заключить, что вещество обладает антиоксидантным действием.

Аминотиолы тоже заметно понижали уровень МДА. В то же время суназол на СОД оказывал влияние, сходное в сравнении с π Q2721, но был более активен в дозе 50 мг/кг. Амтизол оказывал отчетливое ингибирующее влияние на фермент.

Таким образом, результаты исследования позволили выявить различия в защитных эффектах металлокомплекса π Q2721 и аминотиолов (амтизол, суназол). Анализ собственных и литературных данных показал, что антигипоксанты из группы металлокомплексов, в отличие от производных аминотиолов, не только не улучшают работу митохондрий по утилизации кислорода, но, скорее, снижают пропускную способность электрон-

транспортной цепи. Именно этот эффект обеспечивает возможность переживания состояния экзогенной гипоксии, т. к. на фоне действия такого рода соединений резко понижаются возможности тканей потреблять кислород. Увеличение уровня маркеров гипоксии после введения цинксодержащего вещества $\pi Q2721$ подтверждает высказанную гипотезу. Не исключается особая роль в реализации защитного действия данного соединения ионов цинка, способных принимать участие в окислительно-восстановительных реакциях. Известно, что даже сульфат цинка в концентрации 10^{-3} - 10^{-4} М обнаруживает антиоксидантный эффект в модельных системах [1].

Выводы. Формирование острой гипоксии с гиперкапнией сопровождается отчетливой позитивной реакцией маркеров гипоксии HIF1 α и ЭПО. Все изученные антигипоксические вещества (амтизол, суназол, $\pi Q2721$) обладают способностью изменять редокс-состояние крови. Механизмы действия аминотиоловых антигипоксантов и металлокомплексного соединения имеют существенные различия. Амтизол и суназол в большей степени оптимизируют энергетический обмен клетки, в то время как вещество $\pi Q2721$ его угнетает.

Литература

1. Будко Е. В., Ямпольский Л. М., Барчуков А. В. и др. Про- и антиоксидантная активность ионов цинка на различных оксидантных моделях // Естественные науки и медицина: теория и практика: сборник статей по материалам II-IV международной научно-практической конференции. – Новосибирск: СибАК, 2018. – № 2-4 (2). – С. 52-60.
2. Кудряшов А. А., Ривняк М. И., Колоскова Н. Н., Рогальская Е. А. Эритропоэтин как маркер гипоксии у больных сердечно-сосудистой недостаточностью // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 56. – С. 179.
3. Шустов Е. Б., Каркищенко Н. Н., Дуля М. С. и др. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 4-15.