

однаправленными, различаясь размахом реакции. Установленные ингибирующие симпатические эффекты свидетельствуют о том, что симпатические преганглионарные нейроны, управляющие функциональной активностью миометрия матки, являются общим конечным путем для афферентных волокон в составе брюшного аортального сплетения и подкожного нерва бедра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елесина, И. Г. Особенности нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с олигоменореей : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Елесина Ирина Геннадьевна. – Ростов н/Д, 2016. – 137 с.
2. Булыгин, И. А. Электрофизиологический анализ висцеральных афферентных систем / И. А. Булыгин, В. В. Солтанов. – Москва : Наука и техника, 1973. – С. 336.
3. Реализация регуляторных влияний на миометрий в разные фазы эстрального цикла крысы / П. Г. Пигуль, А. А. Раткин, С. А. Руткевич, А. Г. Чумак // Новости медико-биологических наук. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 178-185.
4. Гаде, Ф. Сегментарная иннервация: графический синтез соответствий между дерматомами, миотомами, склеротомами и висцеротомами. Систематический обзор научных работ и публикаций о дерматомах, миотомах, склеротомах и висцеротомах для разработки графического синтеза соматовисцеральных соответствий / Ф. Гаде // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 150-163.
5. Определение фаз эстрального цикла белых крыс по клеточному составу влагалищных мазков / Т. Э. Владимирская, И. А. Швед, С. Г. Криворот [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2011. – № 4. – С. 88-91.
6. Objective and comprehensive characterization of uterine peristaltic activity throughout the menstrual cycle by means of intracavitary electrohysterography, a cohort study / J. Alberola-Rubio, Ju. M. Mira-Tomas, A. Diaz-Martinez [et al.] // Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica. – 2026. – Vol. 105, № 1. – P. 156-165.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ-5-АМИНОАЛКИЛСУЛЬФАНИЛ ТИОТЕТРАЗОЛОВ

Родионова О. М., Селина Е. Н., Мызников Л. В., Шабанов П. Д.

*Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Любой патологический процесс может сопровождаться гипоксией, которая осложняет течение основного заболевания. В связи с этим актуальным является поиск и внедрение безопасных, активных препаратов с высокой эффективностью против острой гипоксии. При поиске новых антигипоксантов мы обратили внимание на тиотетразолы, которые в настоящее время активно изучаются в качестве потенциальных антибактериальных, противотуберкулезных и противораковых препаратов [1]. В ряду тетразолов

описано несколько оригинальных высокоэффективных препаратов, обладающих противоязвенным, противовоспалительным действием [2] и антиоксидантными свойствами [3]. Однако их антигипоксическое действие ранее изучено не было.

Цель. Изучение антигипоксической активности трех новых синтезированных соединений на основе сульфанилтетразолов при различных видах острой гипоксии.

Методы исследования. В экспериментах использовали 300 беспородных мышей-самцов массой 25-28 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде. Антигипоксические свойства новых производных тиотетразолов изучали на четырех моделях острой гипоксии: нормобарической гипоксии в гипоксической камере с регулируемым газовым составом, меняя концентрацию кислорода в газовой смеси с 21% до 2% путем вытеснения его азотом [4, 5], гипоксии с гиперкапнией, гемической гипоксии, гистотоксической гипоксии [4]. Об эффективности соединений судили по продолжительности жизни мышей, оцениваемой в минутах, по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор в эквивалентном объеме, и группой с препаратом сравнения. Изучаемые новые синтетические производные тиотетразолов ИЭМ-2440, ИЭМ-2441, ИЭМ-2442 [6] вводили мышам внутрибрюшинно за 45 минут до моделирования гипоксии в дозах 25 и 50 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали антигипоксикс мексидол в дозе 200 мг/кг, который вводили также, как и изучаемые соединения внутрибрюшинно за 45 минут до гипоксического воздействия. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 6. Показатели в контрольной и экспериментальных группах сравнивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

Результаты и их обсуждение. В настоящей работе впервые изучена антигипоксическая активность производных тиотетразолов ИЭМ-2440, ИЭМ-2441, ИЭМ-2442. Соединения по-разному влияли на противогипоксическую устойчивость подопытных мышей в зависимости от вида гипоксических состояний (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние производных тиотетразолов на продолжительность жизни мышей в модельных условиях острой гипоксии (в% к контролю)

Препарат	Дозы, мг/кг	Гипоксическая гипоксия с гиперкапнией	Гемическая гипоксия	Гистотоксическая гипоксия	Гипоксия в гипоксической камере
ИЭМ-2440	25	117±10	116±8	152±6*	-
	50	119±5*	115±12	145±6*	119±10*

Продолжение таблицы 1

ИЭМ-2441	25	118±12	164±20*	150±12*	-
	50	152±24*	144±16*	152±17*	120±9*
ИЭМ-2442	25	120±6*	101±9	100±7	-
	50	128±4*	90±3	119±7	114±5*
Мексидол	200	131±6*	117	143±9*	126±11*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

На модели гипоксии с гиперкапнией наибольшую активность проявило соединение ИЭМ-2441 в дозе 50 мг/кг, которая достоверно увеличивала продолжительность жизни мышей на 52%, что в 1,7 раза превосходит эффект мексидола. ИЭМ-2440 и ИЭМ-2442 были менее активны. По антигипоксической активности изучаемые соединения можно расположить в следующем порядке: ИЭМ-2441 > ИЭМ-2442 > ИЭМ-2440. В условиях острой гемической гипоксии выраженное защитное действие оказывало соединение ИЭМ-2441 в дозах 25 и 50 мг/кг, оно достоверно увеличивало продолжительность жизни экспериментальных животных на 64 и 44%, соответственно. Соединение ИЭМ-2440 на данной модели было мало эффективно, а у ИЭМ-2442 антигипоксический эффект отсутствовал. На модели острой гистотоксической гипоксии достоверный защитный эффект оказывали соединения ИЭМ-2440 и ИЭМ-2441 в дозах 25 и 50 мг/кг, достоверно увеличивая продолжительность жизни мышей на 45% – 52%, не уступая при этом по выраженности противогипоксического действия мексидолу. Защитный эффект ИЭМ-2442 был менее значим. При использовании пробы нарастающей гипоксии, в ходе которой концентрацию кислорода во вдыхаемой азотно-кислородной газовой смеси изменяли с 21 до 2% при нормальном барометрическом давлении, соединения ИЭМ-2440 и ИЭМ-2441 в дозе 50 мг/кг оказывали антигипоксантное действие, сравнимое по значимости с мексидолом.

Полученные результаты свидетельствуют о различных механизмах антигипоксического действия производных тиотетразолов. Выраженный защитный эффект исследуемых соединений в модельных условиях гипоксической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией свидетельствует о наличии антигипоксантных свойств, но не раскрывает их механизм действия. Высокая антигипоксическая активность в условиях гемической гипоксии свидетельствует о том, что действие соединений направлено или на устранение механизмов снижения кислородной емкости крови, или на процессы отдачи кислорода гемоглобину тканям и его утилизации в реакции клеточного дыхания. Наличие превалирующей активности на модели гистотоксической гипоксии свидетельствует о том, что вещество исключает механизм повреждения транспорта электронов по дыхательной цепи, или шунтирует этот процесс на уровне митохондриальных электрон-транспортных систем [1, с. 79]. Кроме того, исходя из химической структуры изучаемых соединений, можно предположить наличие у них антиоксидантных свойств.

Таким образом, производные тиотетразолов ИЭМ-2440, ИЭМ-2441 и ИЭМ-2442 проявляют антигипоксическую активность, выраженность которой зависит от вида гипоксического воздействия, индивидуальной устойчивости животных к гипоксии, химического строения вещества, его дозы и механизма действия.

Выводы. На основании полученных данных установлено, что соединение ИЭМ-2441 является наиболее активным, оказывая выраженное антигипоксическое действие на всех четырех моделях гипоксии. Наибольший положительный эффект ИЭМ-2440 выявлен на модели гистотоксической гипоксии, а соединения ИЭМ-2442 – на модели гипоксии с гиперкапнией. Данные соединения являются перспективными для дальнейшего изучения и потенциального использования в качестве антигипоксических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тетразолы с кислород-, серо- и селенсодержащими заместителями / Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 4. – С. 923-938.
2. Synthesis and pharmacological evaluation of tetrazolobenzimidazoles as novel anti-inflammatory agents / M. A. Kale, R. B. Nawale, M. R. Peharkar, S. V. Kuberkar // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 118-126.
3. Dalal, M. Ja. Synthesis, Characterization and Antioxidant Evaluation of Some Tetrazole Derivatives / M. Ja. Dalal, A. H. Mekky // Indonesian Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 22, № 6. – P. 1596.
4. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств : методические рекомендации / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.]. – Москва : Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 2017. – 97 с.
5. Антигипоксические свойства 2-этилтиобензимидазола сукцината / Е. Н. Селина, И. Б. Крылова, А. В. Любимов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 287-293.
6. Патент № 2809486 С2 Российская Федерация, МПК C07D 257/04, A61K 31/41, A61P 9/00. Средство, проявляющее антигипоксическую активность : № 2022115631 : заявл. 08.06.2022 : опубл. 12.12.2023 / Л. В. Мызников, О. М. Родионова, А. Ф. Сафонова, П. Д. Шабанов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Институт экспериментальной медицины".