

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-22-26](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26)
УДК 615.012.01



Оригинальная статья / Research article

Антигипоксическая активность 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-онов

С. С. Зыкова¹✉, К. В. Намятова¹, К. Л. Ганькова¹, Е. А. Лысцова², Т. В. Шаврина², С. Н. Шуров²

¹ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ), 614990, Россия, Пермь, ул. Букирева, д. 15

✉ Контактное лицо: Зыкова Светлана Сергеевна. E-mail: zykova.sv@rambler.ru

ORCID: С. С. Зыкова – <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>; К. В. Намятова – <https://orcid.org/0000-0001-7529-9746>; К. Л. Ганькова – <https://orcid.org/0000-0002-7605-6129>; Е. А. Лысцова – <https://orcid.org/0000-0003-0453-0589>; Т. В. Шаврина – <https://orcid.org/0000-0001-8734-8621>; С. Н. Шуров – <https://orcid.org/0000-0002-6293-9246>.

Статья поступила: 07.10.2022

Статья принята в печать: 09.11.2022

Статья опубликована: 27.12.2022

Резюме

Введение. Состояние гипоксии, вызывая повреждение и гибель клеток, лежит в основе многих патологических процессов. Кроме того, гипоксия индуцирует состояние свободно-радикального окисления, что усиливает повреждающее действие гипоксического повреждения. Это обуславливает необходимость синтеза новых соединений и создание на их основе лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью.

Цель. Целью данного исследования является синтез и исследование антигипоксической активности 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-онов.

Материалы и методы. Соединения ряда 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-онов были получены в результате взаимодействия 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с *о*-толил-, *п*-толил-, *п*-фтор-, *п*-нитро-, 2,4,6-трихлор-фенилгидразинами. В результате было синтезировано 10 веществ, структура которых была подтверждена данными ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии. Изучение антигипоксической активности полученных соединений проводилось на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночной» гипоксии).

Результаты и обсуждение. Изученные соединения неодинаково влияют на продолжительность жизни мышей в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Наиболее значимо увеличивали продолжительность жизни мышей на 26,36 % и 25,64 % соединения IIIi и IIId соответственно, менее значительно – соединения IIIa, IIIb, IIIg, не влияли – соединения IIIc и IIIf, а соединение IIIj оказало прогипоксическое действие.

Заключение. Выявлены соединения с антигипоксической активностью. Таким образом, дальнейшие синтез и изучение 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-онов целесообразны.

Ключевые слова: 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-оны, антигипоксическая активность, трициклические гетероциклы, нормобарическая гипоксия, гиперкапния.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. А. Лысцова, Т. В. Шаврина, К. В. Намятова, С. Н. Шуров синтезировали соединения. С. С. Зыкова, К. В. Намятова, К. Л. Ганькова провели исследование активности соединений. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

Соответствие принципам этики. Исследования проведены с разрешения Этической комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 22.12.2021 протокол № 2.

Для цитирования: Зыкова С. С., Намятова К. В., Ганькова К. Л., Лысцова Е. А., Шаврина Т. В., Шуров С. Н. Антигипоксическая активность 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-онов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4–1):22–26. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-22-26](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26)

Antihypoxic Activity of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]quinnolin-3-ones

Svetlana S. Zykova¹✉, Kristina V. Namyatova¹, Kseniya L. Gankova¹, Ekaterina A. Lystsova², Tatiana V. Shavrina², Sergey N. Shurov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyeva str., Perm, 614990, Russia

² Perm State University (PSU), 15, Bukireva str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Svetlana S. Zykova. E-mail: zykova.sv@rambler.ru

ORCID: Svetlana S. Zykova – <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>; Kristina V. Namyatova – <https://orcid.org/0000-0001-7529-9746>; Kseniya L. Gankova – <https://orcid.org/0000-0002-7605-6129>; Ekaterina A. Lystsova – <https://orcid.org/0000-0003-0453-0589>; Tatiana V. Shavrina – <https://orcid.org/0000-0001-8734-8621>; Sergey N. Shurov – <https://orcid.org/0000-0002-6293-9246>.

Received: 07.10.2022

Revised: 09.11.2022

Published: 27.12.2022

© Зыкова С. С., Намятова К. В., Ганькова К. Л., Лысцова Е. А., Шаврина Т. В., Шуров С. Н., 2022

© Zykova S. S., Namyatova K. V., Gankova K. L., Lystsova E. A., Shavrina T. V., Shurov S. N., 2022

Abstract

Introduction. The state of hypoxia, causing damage and cell death, underlies many pathological processes. In addition, hypoxia induces a state of free radical oxidation, which enhances the damaging effect of hypoxic damage. This necessitates the synthesis of new compounds and the creation on their basis of drugs with antihypoxic activity.

Aim. The aim of this study is the synthesis and study of the antihypoxic activity of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]quinnolin-3-ones.

Materials and methods. Compounds of the 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]quinnolin-3-ones series were obtained as a result of the interaction of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids с *o*-tolyl-, *p*-tolyl-, *p*-fluoro-, *p*-nitro-, 2,4,6-trichlorophenylhydrazines. As a result, 10 substances were synthesized, the structure of which was confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy. The study of the antihypoxic activity of the obtained compounds was carried out using the method of normobaric hypoxia with hypercapnia («hypoxia in a jar»).

Results and discussion. The studied compounds have different effects on the lifespan of mice under conditions of acute normobaric hypoxia with hypercapnia. Compounds IIIi and IIIj, respectively, increased the lifespan of mice most significantly by 26.36 % and 25.64 %, respectively, compounds IIIa, IIIb, IIIg were less significant, compounds IIIc and IIIf had no effect, and compound IIIj had a prohypoxic effect.

Conclusion. Compounds with the most pronounced antihypoxic and antioxidant properties have been identified. Thus, further synthesis and study of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnolin-3-ones is reasonable.

Keywords: antioxidants, hypoxia, oxidative stress, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, chemistry techniques, synthetic.

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ekaterina A. Lystsova, Tatiana V. Shavrina, Sergey N. Shurov synthesized compounds. Svetlana S. Zykova, Kristina V. Namyatova, Kseniya L. Gankova conducted a study of the activity of the compounds. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2022.

Compliance with the principles of ethics. The studies were carried out with the permission of the Ethical Commission on Bioethics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the PSFA of the Ministry of Health of Russia dated December 22, 2021 protocol No. 2.

For citation: Zykova S. S., Namyatova K. V., Gankova K. L., Lystsova E. A., Shavrina T. V., Shurov S. N. Antihypoxic activity of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]quinnolin-3-ones. *Drug development & registration*. 2022;11(4–1):22–26. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-22-26](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26)

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия, возникающая в результате острых состояний, представляет собой патологический процесс, результатом которого является повреждение и гибель клеток. Наиболее подверженными гипоксическому повреждению являются клетки мозга [1], клетки поджелудочной железы [2], кардиомиоциты [3].

Острая гипоксия приводит к гипоксическому повреждению. Периодически возникающая гипоксия запускает механизмы адаптации, способствует формированию компенсаторных механизмов. Далее при восстановлении нормального кровообращения в ишемизированных тканях возникает явление реперфузии, которое сопровождается гиперпродукцией свободных радикалов, повреждающих мембраны клеток мозга, печени, сердца, поджелудочной железы [4, 5].

В ситуации реперфузии роль антиоксидантов заключается в связывании радикалов. Такие соединения называют «scavengers» от англ. — «сборщиками» радикалов [6]. В современной фармакокоррекции гипоксических состояний антиоксиданты занимают значительное место: мексидол [7], янтарная кислота [7], кокарбоксилаза [8], и др. Это обуславливает необходимость создания новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Поиск соединений, обладающих антиоксидантной активно-

стью в ряду трициклических гетероциклов является актуальным [9].

Как правило, антигипоксическая активность связана с антиоксидантной активностью, поскольку гипоксия индуцирует развитие окислительного стресса [10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтетическая часть

Изученные 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-оны (IIIa-j) были получены в результате взаимодействия 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот (Ia-d) [12] с *o*-толил-(IIa), *p*-толил-(IIb), *p*-фтор-(IIc), *p*-нитро-(IIId), 2,4,6-трихлор-(IIe) фенилгидразинами (рисунок 1).

Пиридоциннолины (IIIa-j) представляют собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО. Выходы и температуры плавления 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов (IIIa-j) приведены в таблице 1.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии. Так в ИК-спектрах пиридоциннолинов IIIa-j наиболее

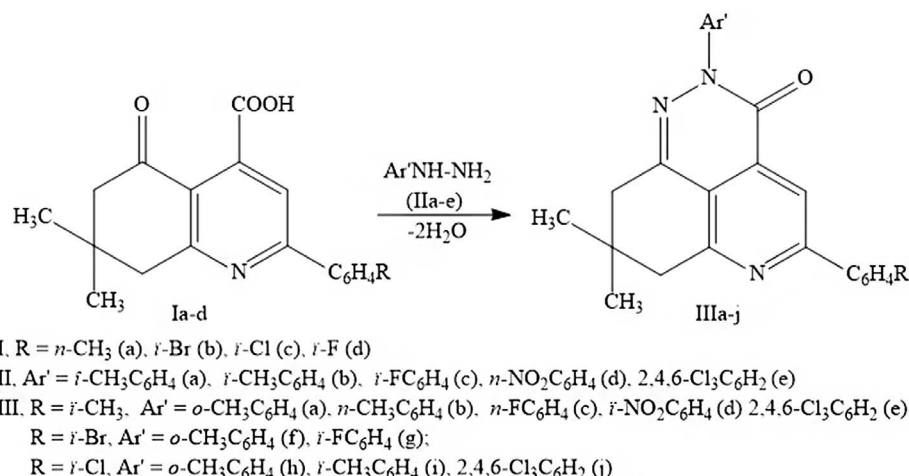


Рисунок 1. Схема синтеза 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов

Figure 1. Scheme for the synthesis of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnolin-3-ones

характеристичной является полоса валентных колебаний связи C=O в области 1660–1680 см⁻¹. В спектрах ¹H ЯМР наряду с сигналами протонов ароматических колец и метильных групп в соединениях IIIa, b, f, h, i присутствуют синглеты 6 протонов двух метильных групп при C⁸ (1,10–1,12 м.д.), метиленовых групп C⁹H₂ (2,78–2,81 м.д.), C⁷H₂ (3,08–3,10 м.д.) и винильного протона C⁴H (8,37–8,44) м.д. Указанные спектральные характеристики соответствуют ранее опубликованным данным для структурно близких соединений [13].

Таблица 1. Выходы, температуры плавления соединений IIIa-j

Table 1. Yields, melting points of compounds IIIa-j

Соединение Compound	R	Ar'	Выход, % Product exit, %	T _{melt} , °C
IIIa	<i>n</i> -CH ₃	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	50	162–163
IIIb	<i>n</i> -CH ₃	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	58	200–201
IIIc	<i>n</i> -CH ₃	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	48	209–210
IIId	<i>n</i> -CH ₃	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	89	269–270
IIIe	<i>n</i> -CH ₃	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂	91	156–157
IIIf	<i>n</i> -Br	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	60	217–218
IIIg	<i>n</i> -Br	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	61	247–248
IIIh	<i>n</i> -Cl	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	54	204–205
IIIi	<i>n</i> -Cl	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	60	232–233
IIIj	<i>n</i> -Cl	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂	92	184–185

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на фурье-спектрометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в вазелиновом масле. Спектры ¹H ЯМР сняты на спектрометре Bruker Avance IIIHD в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 400 МГц (внутренний стандарт – остаточный сигнал от дей-

терорастворителя). Элементный анализ проводили на приборе LECO CHNS-932 (LECO, США). Температуры плавления определяли на приборе SMP40 (Bibby Scientific, Великобритания).

Общая методика синтеза 2,5-дизамещенных 8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов. Смесь 0,005 моль замещенного гидразина и 0,003 моля 2-арил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты в 20 мл этанола кипятили в течение 1,5 ч. После охлаждения реакцию отфильтровали и перекристаллизовали из подходящего растворителя.

Экспериментальная фармакологическая часть

Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией изучалась на 75 белых беспородных мышках-самцах, находящихся на стандартном рационе вивария, массой 18,0–22,0 г с разрешения этического комитета ПГФА. В каждую группу брали 5–6 мышей. Изучено 8 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов, отличающихся природой заместителей у атомов азота N² и углерода C⁵.

Исследуемые соединения в виде суспензии вводили однократно внутривенно в дозе 50 мг/кг за 30 минут до помещения животного в модельные условия. Препаратами сравнения были выбраны янтарная кислота (ч.д.а., серия 44, дата производства 10.10.18) и этилметил-6-пиридоксина сукцинат (Мексидол®, сер. 1661221, годен до 01.25). Контролем выступает группа животных, которым вводили только растворитель – 2 % раствор крахмала.

Гипоксию моделировали, помещая животных в камеры из прозрачного стекла одинаковой формы с герметично закрывающимися крышками объемом 250 мл. Отсчет времени проводили с момента герме-

тизации банок. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни мышей в сравнении с контролем [14]. Регистрировали продолжительность жизни в минутах [15].

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета GraphPad PRISM 8.0 (GraphPad Software Inc., США) с подсчетом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изученные соединения неодинаково влияют на продолжительность жизни мышей в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией (таблица 2).

Таблица 2. Влияние соединений на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией

Table 2. The effect of compounds on the lifespan of mice under conditions of acute hypoxia with hypercapnia

№	Соединения Compounds	Продолжительность жизни мышей (мин) Life span of mice (min)	Время жизни, % к контролю Lifetime, % to control
1	IIIa	33,50 ± 1,12	6,91
2	IIIb	37,00 ± 1,87	20,92*
3	IIIc	28,40 ± 2,17	-1,39
4	IIId	36,75 ± 2,28	25,64
5	IIIe	30,50 ± 0,87	-0,33
6	IIIg	32,25 ± 1,78	10,26
7	IIIi	38,67 ± 1,70	26,36*
8	IIIj	26,50 ± 1,50	-7,02
9.	Янтарная кислота Succinic acid	49,27 ± 1,18	68,43
10.	Мексидол® Mexidol®	22,23 ± 0,85	10,51

Примечание. * Соответствует $p < 0,05$.

Note. * Corresponds to $p < 0.05$.

Наиболее значимо увеличивали продолжительность жизни мышей на 26,36 и 25,64 % в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией соединения IIIi и IIId, соответственно. Менее значительно увеличивали продолжительность жизни мышей соединения IIIa, IIIb, IIIg, не влияли – соединения IIIc и IIIe, а соединение IIIj оказало прогипоксическое действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенных экспериментов обнаружены вещества, обладающие выраженной антигипоксической активностью – IIIi и

IIId. По этой причине целесообразны дальнейшие синтез и изучение 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов как потенциально перспективных антигипоксантов и антиоксидантов.

ЛИТЕРАТУРА

- Godoy D. A., Lubillo S., Rabinstein A. A. Pathophysiology and Management of Intracranial Hypertension and Tissue Brain Hypoxia After Severe Traumatic Brain Injury: An Integrative Approach. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2018;29(2):195–212. DOI: 10.1016/j.nec.2017.12.001.
- Morioka F., Tani N., Ikeda T., Hirokawa T., Ikeda K., Shida A., Aoki Y., Ishikawa T. Morphological and biochemical changes in the pancreas associated with acute systemic hypoxia. *Human Cell*. 2021;34(2):400–418. DOI: 10.1007/s13577-020-00481-0.
- Zhao R.-Z., Jiang S., Ru N.-Y., Jiao B., Yu Z.-B. Comparison of hypoxic effects induced by chemical and physical hypoxia on cardiomyocytes. *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*. 2019;97(10):980–988. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0092.
- Sánchez-Hernández C. D., Torres-Alarcón L. A., González-Cortés A., Peón A. N. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators of inflammation*. 2020;2020:1–13. DOI: 10.1155/2020/8405370.
- Yan H.-F., Tuo Q.-Z., Yin Q.-Z., Lei P. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury. *Zoological research*. 2020;41(3):220–230. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.042.
- Rodrigo R., Retamal C., Schupper D., Vergara-Hernández D., Saha S., Profumo E., Buttari B., Saso L. Antioxidant Cardioprotection against Reperfusion Injury: Potential Therapeutic Roles of Resveratrol and Quercetin. *Molecules*. 2022;27(8):2564. DOI: 10.3390/molecules27082564.
- Шулькин А. В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2018;118(12):87–93. DOI: 10.17116/jnevro2018118122287.
- Ozer M., Ince S., Gundogdu B., Aktas M., Uzel K., Gursul C., Suleyman H., Suleyman Z. Effect of thiamine pyrophosphate on cyclophosphamide-induced oxidative ovarian damage and reproductive dysfunction in female rats. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2022;31(2):129–137. DOI: 10.17219/acem/142535.
- Руденко Д. А., Шаврина Т. В., Шулов С. Н., Зыкова С. С. Синтез и антиоксидантная активность трициклических соединений, содержащих 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-новый фрагмент. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014;48(2):32–35. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-2-32-35.
- Forman H. J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(9):689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.
- Trüeb R. M. Oxidative stress and its impact on skin, scalp and hair. *International journal of cosmetic science*. 2021;43(51):9–13. DOI: 10.1111/ics.12736.
- Руденко Д. А., Шулов С. Н., Кодесс М. И., Ежикова М. А., Васянин А. Н. Синтез 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот. *Журнал органической химии*. 2012;48(6):799–803. DOI: 10.1134/S1070428012060097.
- Руденко Д. А., Шулов С. Н., Вахрин М. И., Карманов В. И., Шулов Ю. А. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидразином. Синтез 5-замещенных 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов. *Химия гетероциклических соединений*. 2012;10:1634–1639.
- Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по доклиническому исследованию лекарственных средств. М.: Гриф; 2012. 440 с.
- Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по доклиническому исследованию лекарственных средств. М.: Гриф; 2012. 285 с.

REFERENCES

1. Godoy D. A., Lubillo S., Rabinstein A. A. Pathophysiology and Management of Intracranial Hypertension and Tissue Brain Hypoxia After Severe Traumatic Brain Injury: An Integrative Approach. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2018;29(2):195–212. DOI: 10.1016/j.nec.2017.12.001.
2. Morioka F., Tani N., Ikeda T., Hirokawa T., Ikeda K., Shida A., Aoki Y., Ishikawa T. Morphological and biochemical changes in the pancreas associated with acute systemic hypoxia. *Human Cell*. 2021;34(2):400–418. DOI: 10.1007/s13577-020-00481-0.
3. Zhao R.-Z., Jiang S., Ru N.-Y., Jiao B., Yu Z.-B. Comparison of hypoxic effects induced by chemical and physical hypoxia on cardiomyocytes. *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*. 2019;97(10):980–988. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0092.
4. Sánchez-Hernández C. D., Torres-Alarcón L. A., González-Cortés A., Peón A. N. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators of inflammation*. 2020;2020:1-13. DOI: 10.1155/2020/8405370.
5. Yan H.-F., Tuo Q.-Z., Yin Q.-Z., Lei P. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury. *Zoological research*. 2020;41(3):220–230. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.042.
6. Rodrigo R., Retamal C., Schuppper D., Vergara-Hernández D., Saha S., Profumo E., Buttari B., Saso L. Antioxidant Cardioprotection against Reperfusion Injury: Potential Therapeutic Roles of Resveratrol and Quercetin. *Molecules*. 2022;27(8):2564. DOI: 10.3390/molecules27082564.
7. Shchulkin A. V. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):87–93. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201811812287.
8. Ozer M., Ince S., Gundogdu B., Aktas M., Uzel K., Gursul C., Suleyman H., Suleyman Z. Effect of thiamine pyrophosphate on cyclophosphamide-induced oxidative ovarian damage and reproductive dysfunction in female rats. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2022;31(2):129–137. DOI: 10.17219/acem/142535.
9. Rudenko D. A., Shavrina T. V., Shurov S. N., Zykova S. S. Synthesis and antioxidant activity of tricyclic compounds containing 5,6,7,8-tetrahydroquinoline fragment. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2014;48(2):32–35. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-2-32-35.
10. Forman H. J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(9):689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.
11. Trüeb R. M. Oxidative stress and its impact on skin, scalp and hair. *International journal of cosmetic science*. 2021;43(S1):9–13. DOI: 10.1111/ics.12736.
12. Rudenko D. A., Shurov S. N., Kodess M. I., Ezhikova M. A., Vasyanin A. N. Synthesis of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids. *Journal of Organic Chemistry*. 2012;48(6):799–803. (In Russ.) DOI: 10.1134/S1070428012060097.
13. Rudenko D. A., Shurov S. N., Vakhrin M. I., Karmanov V. I., Shchurov Yu. A. Interaction of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids with hydrazine. Synthesis of 5-substituted 8,8-dimethyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnolin-3-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012;10:1634–1639. (In Russ.)
14. Mironov A. N., Bunatyan N. D. Guidelines for preclinical drug testing. Moscow: Grif; 2012. 440 p. (In Russ.)
15. Mironov A. N., Bunatyan N. D. Guidelines for preclinical drug testing. Moscow: Grif; 2012. 285 p. (In Russ.)