

УДК 612.273+615

С.А. Шахмарданова,

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Л.Н. Паришина,

д-р хим. наук, главный специалист лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН Иркутского института химии имени
А.Е. Фаворского СО РАН

Б.А. Трофимов,

д-р хим. наук, профессор, академик РАН, заведующий
лабораторией непредельных гетероатомных
соединений ФГБУН Иркутского института химии
имени А.Е. Фаворского СО РАН

П.А. Галенко-Ярошевский,

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

В.В. Тарасов,

канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой
фармакологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России

М.Л. Максимов,

д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

С.С. Сологова,

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

S.A. Shakhmardanova,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

L.N. Parshina,

Doctor of Chemical Sciences, chief specialist,
the Laboratory of Unsaturated Heteroatomic Compounds,
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry

B.A. Trofimov,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Acad. RAS,
Head of Laboratory of Unsaturated Heteroatomic
Compounds, A.E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry

P.A. Galenko-Yaroshevsky,

Doctor of Medical Sciences, Head of Department
of Pharmacology, Kuban State Medical
University

V.V. Tarasov,

Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Head of Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

M.L. Maksimov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of
Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University

S.S. Sologova,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
at the Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ АЦЕТАТА ЦИНКА С N-АЛЛЕНИЛ- И N-ИЗОПРОПЕНИЛИМИДАЗОЛАМИ НА МОДЕЛЯХ ГИПОКСИИ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

ANTIHYPoxic ACTIVITY OF ZINC ACETATE COMPLEXES WITH N-ALLENYL- AND N-ISOPROPENYLLIMIDAZOLES ON HYPoxIA MODELS OF VARIOUS ETHIOLOGY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шахмарданова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук,
доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 121019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13,
стр. 1
Тел.: 8 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 11.10.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Swetlana Shakhmardanova, Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor, Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Address: 13/1, Nikitsky Boulevard, Moscow, Russia, 121019
Tel.: +7 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
The article received: October 11, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. В экспериментах на белых нелинейных мышцах-самцах проведено сравнительное исследование антигипоксического действия комплексных соединений ацетата цинка с N-алленил- и N-изопропенилимидазолами, комплексов, иммобилизованных на сульфатированном арабиногалактане, и известных антигипоксантов и/или антиоксидантов: этомерзола, мексидола и нооглютила. Показано, что в условиях острой гипоксии разного генеза комплексы цинка с N-алкенилпроизводными имидазола проявляют выраженный антигипоксический эффект в диапазоне доз 10–100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, на 16–317% увеличивая время жизни животных по сравнению с контрольными группами, что превосходит действие этомерзола (25–100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно), мексидола (100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и нооглютила (25–100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно). Иммобилизованные на сульфатированном арабиногалактане комплексы были неэффективны.

Abstract. A comparative study of antihypoxic effect of complex compounds of zinc acetate with N-allenyl- and N-isopropenylimidazole, complexes immobilized on the sulfated arabinogalactan, and well-known antihypoxants, and/or antioxidants: ethomerzol, mexidol and nooglutyl has been conducted on nonlinear white mice-males in experiments. It is shown that in conditions of acute hypoxia of different Genesis, the complexes of zinc with N-alkenylimidazoles showed a pronounced antihypoxic effect in the dose range of 10–100 mg/kg, i/p, on 16–317% life span of animals increasing compared with the control groups of animals that surpasses the effect of known antihypoxants: etomerzol (25–100 mg/kg, i/p), mexidol (100 mg/kg, i/p) and nooglutyl (25–100 mg/kg, i/p). Complexes immobilized on the sulfated arabinogalactan were ineffective.

Ключевые слова. Цинк, комплексы ацетата цинка с N-алкенилимидазолами, антигипоксическая активность, сульфатированный арабиногалактан.

Keywords. Zinc, complexes of zinc acetate with N-alkenylimidazoles, antihypoxic activity, sulfated arabinogalactan.

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека нередко подвергается воздействию различных экзогенных и эндогенных экстремальных факторов [1], одним из которых является гипоксия. Проблема повышения резистентности организма человека к кислородной недостаточности имеет важное значение для военной, морской, авиационной, космической и спортивной медицины. Современные средства фармакологической коррекции гипоксии, к сожалению, не соответствуют требованиям практических врачей из-за небольшой эффективности, узкого диапазона активных доз и нежелательных побочных эффектов. В связи с этим поиск и разработка новых высокоэффективных антигипоксических средств остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической фармакологии.

Синтезированные в лаборатории академика РАН Б.А. Трофимова Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН комплексы цинка с N-алкенилимидазолами продемонстрировали антигипоксическую активность на разных моделях острой гипоксии в широком диапазоне доз [2; 3; 4].

Цинк — эссенциальный микроэлемент, являющийся ключевым более чем в 300 ферментных системах [5; 6]. В структуре супероксиддисмутазы он выполняет функции мощного антиоксиданта, предотвращая процесс перекисного окисления липидов и защищая мембраны клеток от повреждения [7].

Цель настоящей работы — сравнительное исследование антигипоксического действия комплексных соединений ацетата цинка с N-алленил- и N-изопропенилимидазолами [8; 9], в том числе комплексов, иммобилизованных на сульфатированном арабиногалактане, и известных антигипоксантов и/или антиоксидантов: этомерзола, мексидола и нооглютила.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В сравнительном аспекте изучено защитное действие в условиях острой гипоксии комплексов ацетата цинка с N-алленилимидазолами (аллим-1, аллим-2), N-изопропенилимидазолами (пилим-1, пилим-2) и данных комплексов, иммобилизованных на сульфатированном арабиногалактане (g-4, g-5, g-6). Химические формулы исследованных соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1

Химические формулы комплексов ацетата цинка с N-алкенилимидазолами

Шифр соединения	Химическая формула
Аллим-1	бис-(N-алленилимидазол)цинкдиацетат
Аллим-2	(N-алленил-2-метилимидазол)цинкдиацетат
Пилим-1	(N-изопропенилимидазол)цинкдиацетат
Пилим-2	(N-изопропенил-2-метилимидазол)цинкдиацетат
g-4	сульфо-АГ-бис-(N-алленилимидазол)цинкдиацетат*
g-5	сульфо-АГ-(N-изопропенилимидазол)цинкдиацетат*
g-6	сульфо-АГ-(N-алленил-2-метилимидазол)цинкдиацетат*

Примечание. * Сульфо-АГ — сульфатированный арабиногалактан.

В качестве препаратов сравнения были взяты химически чистые субстанции этомерзола и нооглютила, а также лекарственная форма мексидола (ООО «НПК „Фармасофт“», Россия).

Опыты проведены на 1200 белых нелинейных мышцах-самцах массой 18–23 г в соответствии со статьей 11 Хельсинкской декларации, принятой

Всемирной медицинской ассоциацией (1964 г.), и Правилами лабораторной практики (Приказ Минздрава России № 708н от 23 августа 2010 г.). Животных доставляли из Центрального питомника лабораторных животных РАМН (поселок Андреевка, Солнечногорский район Московской области) и содержали на стандартной диете в условиях свободного доступа к водопроводной очищенной воде. Эксперименты проводили после 20-дневной адаптации мышей в виварии. Животных содержали в соответствии с нормами группового размещения в вентилируемых клетках при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 60–70% в условиях естественно-искусственного 12-часового цикла освещения.

Металлокомплексные соединения вводили внутривенно (в/в) в дозах от не вызывающих эффекта до оказывающих токсическое действие за 1 час до начала эксперимента. Лекарственные средства сравнения вводили тем же путем в дозах, которые по данным литературы проявляют эффект при той или иной патологии [4]. Животные контрольных групп тем же путем и в тот же срок получали равный объем дистиллированной воды. В каждой серии опытов были контрольная и подопытная группы, в которые подбирали животных одинаковой массы.

Острую токсичность определяли вычислением LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} с использованием принятой методики [10] и согласно классификации химических веществ [11].

Антигипоксическую активность соединений оценивали на 4 моделях острой кислородной недостаточности [12]. *Острую гипобарическую гипоксию* (ОГБГ) моделировали в электровакуумной печи «поднятием» животных на «высоту» 10 тысяч метров над уровнем моря со скоростью 50 м/с. Учитывали продолжительность жизни мышей в течение 20-минутного пребывания на заданной высоте. *Острую гипоксию с гиперкапнией* (ОГГК) вызывали помещением животного в аптечный шлангас объемом 250 мл с притертой пробкой. *Острую гемическую гипоксию* (ОГЕГ) моделировали подкожным введением мышам летальной дозы натрия нитрита (400 мг/кг), а *острую гистоксическую гипоксию* (ОГТГ) — подкожным введением 0,2%-ного раствора натрия нитропрусида в дозе 20 мг/кг. На всех моделях гипоксии оценивали продолжительность жизни животных в минутах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и Statistica 6.0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Нормальность выборок проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Так как выборки имели близкое к нормальному распределение, значимость различий между экспериментальными группами определяли с помощью одномерного дисперсион-

ного анализа с дальнейшей обработкой с помощью критерия Стьюдента для множественных сравнений с поправкой Бонферрони.

Значение средней арифметической величины у мышей подопытной группы определяли по отношению к контролю, принятому за 100%, а ее ошибку выражали в проценте к средней арифметической величине. Поэтому при таких расчетах $M \pm m$ представлены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка острой токсичности показала, что исследованные комплексы цинка относятся к классу умеренно токсических соединений. LD_{50} для мышей-самцов при в/б введении находится в диапазоне 105–200 мг/кг.

Установлено, что антигипоксический эффект исследуемых соединений и препаратов сравнения зависел от дозы и модели гипоксии (табл. 2).

Результаты изучения антигипоксического действия аллим-1, аллим-2, пилим-1, пилим-2 и препаратов сравнения коррелируют с данными, полученными ранее [2; 3; 4].

ОБСУЖДЕНИЕ

На 4 моделях острой гипоксии разного генеза комплексы ацетата цинка с N-алленилимидазолом и его 2-метилпроизводным (аллим-1 и аллим-2) проявляли сходный по степени выраженности антигипоксический эффект, на 22–88% и 18–91% ($p < 0,05$) соответственно увеличивая время жизни подопытных мышей по сравнению с контрольной группой животных в диапазоне доз 10–100 мг/кг, что превышает действие препаратов сравнения.

Среди комплексов цинка с N-изопропенилимидазолами более выраженное антигипоксическое действие (на 27–99% по сравнению с контрольной группой животных) наблюдалось у пилим-1. Диапазон эффективных доз для этого соединения на 3 моделях гипоксии (ОГБГ, ОГГК, ОГЕГ) составил 5–100 мг/кг. В условиях ОГТГ пилим-1 и пилим-2 в дозах 25 и 50 мг/кг снижали продолжительность жизни мышей. Антигипоксическое действие пилим-1 и пилим-2 сопоставимо с эффектом нооглютила и выше, чем у мексидола и этомерзола.

Комплексы ацетата цинка с N-алкенилимидазолами, иммобилизованные на сульфатированном арабиногалактане (g-4, g-5, g-6), в диапазоне доз 10–100 мг/кг не проявляли выраженного антигипоксического действия в условиях острой гипоксии.

Изученные производные N-изопропенилимидазолов проявляли более низкую антигипоксическую активность, чем соединения с N-алленилимидазолами. Возможно, алленилимидазол в качестве лиганда придает металлокомплексу более выраженные антигипоксические свойства, чем изопропенилимидазол.

Таблица 2

Влияние комплексных соединений ацетата цинка с N-алкенилимидазолами и препаратов сравнения на продолжительность жизни мышей при разных видах гипоксии (n=10)

Шифр химических соединений и препараты сравнения	Доза, мг/кг					
	1	5	10	25	50	100
ОГБГ						
Аллим-1	—	112±15	179±5*	188±7*	159±6*	108±13
Аллим-2	—	96±10	143±5*	168±8*	191±7*	117±11
Пилим-1	110±9	127±3*	184±6*	168±5*	135±5*	98±21
Пилим-2	109±15	128±5*	184±6*	190±7*	175±4*	129±6*
g-4	—	—	104±22	111±18	115±15	100±21
g-5	—	—	116±16	104±27	108±20	108±22
g-6	—	—	113±19	95±21	111±15	102±15
Этомерзол	—	—	—	98±10	108±11	157±9*
Мексидол	—	—	—	94±11	90±16	91±19
Нооглютил	—	—	—	174±8*	134±8*	137±7*
ОГсГк						
Аллим-1	—	103±3	122±5*	123±3*	154±6*	—
Аллим-2	—	101±6	118±4*	121±4*	153±4*	—
Пилим-1	—	—	104±5	143±6*	199±8*	—
Пилим-2	—	101±6	94±6	119±5*	151±6*	—
g-4	—	—	101±5	104±4	112±5	92±5
g-5	—	—	96±5	96±7	104±11	115±16
g-6	—	—	95±3	108±7	103±9	112±10
Этомерзол	—	—	—	96±8	99±9	132±3*
Мексидол	—	—	—	93±6	106±6	121±5*
Нооглютил	—	—	—	116±4*	122±4*	137±4*
ОГсГ						
Аллим-1	—	—	—	95±12	101±5	125±5*
Аллим-2	—	—	99±5	116±10	147±8*	100±8
Пилим-1	—	—	106±6	135±7*	169±5*	141±7*
Пилим-2	—	—	—	99±7	109±6	—
g-4	—	—	119±3*	109±9	107±3	111±12
g-5	—	—	110±5	117±5	—	—
g-6	—	—	113±4	108±3	—	—
Этомерзол	—	—	—	125±7*	143±4*	106±8
Мексидол	—	—	—	94±9	99±5	114±2*
Нооглютил	—	—	—	116±3*	130±5*	123±5*
ОГгГ						
Аллим-1	—	—	—	85±11	92±10	125±6*
Аллим-2	—	—	—	87±16	93±14	136±9*
Пилим-1	—	—	—	84±3*	83±3*	—
Пилим-2	—	—	—	70±6*	73±6*	—
g-4	—	—	106±5	114±4	—	—
g-5	—	—	105±9	110±9	—	—
g-6	—	—	139±5*	110±5	—	—
Этомерзол	—	—	—	114±4*	106±5	94±7
Мексидол	—	—	—	106±9	106±7	108±9
Нооглютил	—	—	—	107±5	106±3	120±3*

Примечание. * Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Данные представлены как $M \pm m$, где M — значение средней арифметической величины по отношению к контролю, принятому за 100%, m — стандартная ошибка, выраженная в процентах к M .

ВЫВОДЫ

Таким образом, металлокомплексы цинка, содержащие в качестве лигандов N-алленил- и N-изопропенилимидазолы, проявляют антигипоксический эффект, величина которого зависит от химической структуры соединения, введенной дозы и вида гипоксии. Комплексы N-алленилпроизводных имидазола и 2-метиимидазола проявляли более высокую активность, чем комплексы с N-изопропенилимидазолами. Имобилизованные на сульфатированном арабиногалактане соединения были неэффективны.

Список литературы

1. Литвицкий П.Ф. Экстремальные и терминальные состояния. Шок. *Сеченовский вестник*. 2010; 2: 95–105. [Litvitsky P.F. Extreme and terminal conditions. Shock. *Sechenovsky Vestnik*. 2010; 2: 95–105 (in Russian).]
2. Самойлов Н.Н., Катунина Н.П., Лебедева С.А. и др. Изучение антигипоксической активности новых производных имидазола на модели гипоксии с гиперкапнией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 113(8): 62–65. [Samoilov N.N., Katunina N.P., Lebedeva S.A. et al. The study of antihypoxic activity of new imidazol derived compositions on the model of acute hypoxia with hypercapnia. *Kuban Sci. Med. Vestnik*. 2009; 113(8): 62–65 (in Russian).]
3. Стратуенко Е.Н., Богус С.К., Катунина Н.П. и др. Изучение антигипоксической активности новых металлокомплексных соединений производных алкенилимидазола. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 8: 76–78. [Stratienko E.N., Bogus S.K., Katunina N.P. et al. The study of antihypoxic activity of new complex metal alkenylimidazol derived compositions. *Kuban Sci. Med. Vestnik*. 2009; 8: 76–78 (in Russian).]
4. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные производные 1-алкенилимидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. Краснодар: Просвещение-Юг; 2015: 267. [Shakhmardanova S.A., Galenko-Jaroshewsky P.A. Metal complexes derivatives of 1-alkenylimidazol. Antihypoxic properties, mechanism of action, prospects of clinical application. Krasnodar: Education-South; 2015: 267 (in Russian).]
5. Kelleher S., McCormick N., Velasquez V., Lopez V. Zinc in Specialized Secretory Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, and Mammary Gland. *Adv. Nutr.* 2011; 2(2): 101–111.
6. Malhotra A., Dhawan D. Current view of zinc as a hepato-protective agent in conditions of chlorpyrifos induced toxicity. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2014; 112: 1–6.
7. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 2000; 130: 1447–1454.
8. Байкалова Л.В., Тарасова О.А., Зырянова И.А. и др. Металлокомплексы 1-алленилимидазолов. *Журнал общей химии*. 2002; 72(8): 1378–1382. [Baykalova L.V., Tarasova O.A., Ziryanova I.A. et al. Metal complexes 1-alkenylimidazole. *J. of General Chem.* 2002; 72(8): 1378–1382 (in Russian).]
9. Зырянова И.А., Байкалова Л.В., Тарасова О.А. и др. Комплексные соединения на основе 1-изопропенилимидазолов и пиразола. *Журнал общей химии*. 2005; 75(8): 1353–1359. [Ziryanova I.A., Baykalova L.V., Tarasova O.A. et al. Complex compounds based on 1-isopropenylimidazole and pyrazole. *J. of General Chem.* 2005; 75(8): 1353–1359 (in Russian).]
10. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. В: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2005: 41–54. [Arzamastsev E.V., Gus'kova T.A., Berezovskaya I.V. et al. Guidelines for the study of General toxic effect of pharmacological substances. In: Guidance on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2 nd. rev. Moscow; 2005: 41–54 (in Russian).]
11. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 3: 32–34. [Berezovskaya I.V. Classification of chemical substances in the parameters of acute toxicity for parenteral injection methods. *Pharm. Chem. J.* 2003; 3: 32–34 (in Russian).]
12. Лукьянова Л.Д. (ред.). Медицинские рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых в качестве антигипоксических средств. М.; 1990: 18. [Lukyanova L.D. (ed.). The Medical recommendations for a pilot study of drugs proposed as antihypoxic tools. Moscow; 1990: 18 (in Russian).]