

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА И КОБАЛЬТА  
С ПРОИЗВОДНЫМИ АЛЛИЛИМИДАЗОЛА**

**STUDY OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF ZINC AND COBALT  
COMPOUNDS WITH ALLYLIMIDAZOLE DERIVATIVES**

**З.Х. Бабаниязова<sup>1\*</sup>, С.А. Лебедева<sup>2</sup>, С.П. Нечипоренко<sup>1</sup>, Л.Н. Паршина<sup>3</sup>**  
**Z.Kh. Babaniyazova<sup>1\*</sup>, S.A. Lebedeva<sup>2</sup>, S.P. Nechiporenko<sup>1</sup>, L.N. Parshina<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГУН Институт Токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Брянский филиал Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Брянск

<sup>3</sup> Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

<sup>1</sup> FSSI Institute of Toxicology FMBA of Russia, St.Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Bryansk branch of National state University for physical culture, sports and health named after P.F. Lesgaft, Bryansk, Russia

<sup>3</sup> A.E.Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk, Russia

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипоксия, цинк, кобальт, аллилимидазол

**KEYWORDS:** hypoxia, zinc, cobalt, allylimidazole

**РЕЗЮМЕ:** На большом экспериментальном материале изучена противогипоксическая активность новых соединений цинка и кобальта с производными аллилимидазола. Выявлено, что исследованные соединения малотоксичны и обладают выраженной противогипоксической активностью в широком диапазоне доз. Наиболее активным является соединение кобальта, проявляя эффективность при всех видах острой гипоксии. Установлено, что аллилимидазол является оптимальным лигандом для металлокомплексов, в частности соединений цинка и кобальта.

**ABSTRACT:** Antihypoxic activity of new compounds of zinc and cobalt with allylimidazole derivatives was studied on a large experimental material. It was revealed that the investigated compounds were low-toxic and expressed antihypoxic activity in a wide range of doses. The most active was the cobalt compound, showing the effectiveness at all types of acute hypoxia. It was found that allylimidazole is an optimum ligand for metal complexation, in particular, for zinc and cobalt.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Активный рост промышленности и урбанизация современного мира крайне осложняют и без

того непростую проблему поддержания нормального функционирования живых систем на Земле. Химические выбросы, конкурируя с кислородом, резко снижают его удельное потребление живыми организмами. Гиподинамия, переедание, несбалансированность питания, алкоголь и другие факторы усиливают состояние гипоксии.

Кислород необходим для дыхания большинства живых существ (исключение составляет лишь небольшое количество анаэробных микроорганизмов). Гипоксия как неблагоприятный фактор, способствующий преобладанию восстановительного характера редокс-потенциала в живой системе, может возникать начиная с внутриутробной жизни плода, при рождении ребенка и сопутствовать практически всем патологическим состояниям (Чеснокова и др., 2006).

Острая гипоксия является профессиональным вредным фактором у летчиков, космонавтов, подводников, водолазов, военнослужащих при действии войск в горах, высокогорных туристов (Смирнов, Криворучко, 1998; Zakynthinos, Roussos, 1993; Schonhofer et al., 1997). Гипоксическое состояние приводит не только к развитию патологий, но и увеличению инвалидизации, снижению операторской и физической работоспособности, качества жизни.

Наряду с кислородом важная роль отводится микроэлементам и витаминам, биологические фун-

\*Адрес для переписки: Бабаниязова Замира Хайруллаевна; Адрес: 117216, Москва, б-р Дм. Донского 12–16; E-mail: acyzol@mail.ru

кции которых направлены на регуляцию редокс-потенциала. Поэтому при вмешательстве в управление метаболическими процессами в организме должны учитываться не только оптимизация режима кислородного обеспечения, но и способы регулирования активных форм кислорода. Немаловажное значение при этом имеет и степень активности ферментных систем в достижении управляемости этими процессами.

Эссенциальные микроэлементы являются основой функционирования ферментов, и их недостаток может крайне негативно отражаться на жизнеспособности клеток. Известно, что цинк и кобальт влияют на режим кислородного обеспечения тканей. Однако существующие препараты на основе этих металлов проявляют низкую эффективность. Это связано с тем, что лиганды металлокомплексов (хлорид, сульфат, аспарат, глюконат, цитрат и т.д.) не могут обеспечивать им необходимую биодоступность. Исключением является препарат цинка Ацизол (бис(1-винилимидазол)цинкдиацетат), обладающий широким диапазоном терапевтического эффекта (Бабаниязов и др., 2008). Авторы полагают, что высокую биодоступность (более 90%) цинка в Ацизоле обеспечивает его лиганд — винилимидазол (Babaniyazova et al., 2010). Исходя из этого, разработанные и изучаемые нами новые соединения цинка и кобальта с производными аллилимидазола представляют определенный интерес с точки зрения коррекции гипоксических состояний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами впервые изучено антигипоксическое действие синтезированных в Иркутском институте химии СО РАН двух металлокомплексных соединений производных аллилимидазола под шифрами ALL (содержит цинкдиацетат) и CoALL (содержит кобальтдихлорид). Лекарственными средствами сравнения были известные антигипоксанты Этомерзол, Мексидол и Нооглютил.

Опыты проведены на 1017 белых беспородных мышях-самцах массой 19—23 г. В каждой серии опытов была контрольная и подопытная группа, в которые подбирали животных одинаковой массы тела.

Антигипоксическую активность исследованных соединений оценивали на 4 моделях острой гипоксии в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» (Лукьянова, 1990), одобренных Фармакологическим комитетом МЗ СССР.

Острую гипобарическую гипоксию (ОГБГ) моделировали путем «поднятия» животных на «высоту» 10 000 м над уровнем моря со скоростью 50 м/с. Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГК) вызывали помещением каждого животного в аптечный шланглас из прозрачного стекла с притертой стек-

лянной пробкой объемом 250 мл. Острую гемическую гипоксию (ОГеГ) моделировали введением мышам под кожу спины натрия нитрита в дозе 400 мг/кг (1,5 ЛД<sub>100</sub>). Острую гистотоксическую гипоксию (ОГТГ) вызывали введением мышам под кожу спины 0,2% раствора натрия нитропруссиды в дозе 20 мг/кг. На всех моделях учитывали продолжительность жизни животных в минутах.

Металлокомплексные соединения вводили внутривентриально в дозах от не вызывающих эффекта до оказывающих токсическое действие за 1 ч до начала действия избранного фактора. Лекарственные средства вводили тем же путем в дозах, которые, по данным литературы, проявляют эффект при той или иной патологии. Животным контрольных групп тем же путем и в тот же срок вводили равный объем дистиллированной воды.

Острую токсичность химических соединений определяли при внутривентриальном введении вычислением ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>84</sub> по методу Миллера—Тейнтера (Сернов, Гацура, 2000).

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Достоверность различия данных контрольных и подопытных групп мышей оценивали по t-критерию Стьюдента (Самойлов, 1970).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в условиях ОГБГ исследованные соединения оказывали выраженный защитный эффект в дозах 10, 25, 50 и 100 мг/кг. Продолжительность жизни животных увеличивалась при введении ALL на 60, 90, 128, 125%, а при введении CoALL в этих же дозах — на 51, 154, 181 и 163% соответственно.

Этомерзол был эффективен только в дозе 100 мг/кг, увеличивая продолжительность жизни мышей на 49% по сравнению с контролем. Нооглютил проявлял эффективность в дозах 25, 50, 100 мг/кг на 74, 33, 37% соответственно. Мексидол антигипоксических свойств не оказывал.

В условиях ОГсГК соединение под шифром ALL проявляло защитное действие в 4 испытанных дозах, равных 10, 25, 50 и 100 мг/кг. Под влиянием этих доз продолжительность жизни мышей была больше контроля на 25, 29, 90 и 95% соответственно. При введении CoALL в этих же дозах время жизни животных увеличивалось на 17, 17, 42 и 38% соответственно.

Этомерзол и Мексидол проявляли защитное действие только в дозе 100 мг/кг. Положительный эффект превышал контроль на 32 и 21% соответственно. Нооглютил был эффективен в дозах 25, 50, 100 мг/кг, увеличивая время жизни мышей на 17, 26, 39% соответственно.

При введении нитрита натрия соединение ALL в дозах 10, 25, 50 и 100 мг/кг не оказывало влияния на время жизни мышей, а соединение CoALL в этих же дозах проявляло выраженное антигипоксическое действие, увеличивая продолжительность жизни животных на 46, 36, 64 и 76%.

При введении Этомерзола в дозах 25 и 50 мг/кг защитный эффект составил 21 и 43% соответственно, по сравнению с контролем. Мексидол в дозе 100 мг/кг увеличивал время жизни подопытных мышей на 14%. При введении Нооглютила в дозах 25, 50 и 100 мг/кг время жизни подопытных мышей увеличивалось соответственно на 15, 31 и 23%.

В условиях ОГТГ соединение ALL было неэффективно, а CoALL в дозах 10, 25, 50, 100 мг/кг уве-

личивало продолжительность жизни мышей на 23, 45, 54, 67% соответственно.

Антигипоксантами Этомерзол и Мексидол в дозах 25, 50 и 100 мг/кг при ОГТГ не оказывали существенного влияния на продолжительность жизни мышей. В тех же условиях опыта антигипоксантами Нооглютил проявлял защитный эффект в дозе 100 мг/кг, при введении которой продолжительность жизни животных была больше контроля на 20% (табл. 1).

**Таблица 1. Влияние новых металлокомплексных соединений производных аллилимидазола и антигипоксантов на продолжительность жизни мышей при острой гипоксии по отношению к контролю, принятому за 100% (n = 10 в каждой группе)**

Шифр химического соединения	Доза, мг/кг				
	5	10	25	50	100
ОГБГ					
ALL	112 ± 19 <sup>1</sup>	160 ± 13*	190 ± 10*	228 ± 16	225 ± 12*
CoALL	118 ± 17	151 ± 11*	254 ± 10*	281 ± 11*	263 ± 13*
Этомерзол	—	—	98 ± 7	99 ± 8	149 ± 7*
Мексидол	—	—	94 ± 6	82 ± 4	86 ± 11
Нооглютил	—	—	174 ± 8*	133 ± 7*	137 ± 9*
ОГсГК					
ALL	115 ± 3	125 ± 3*	129 ± 4*	190 ± 7*	195 ± 4*
CoALL	—	117 ± 5*	117 ± 5*	142 ± 6*	138 ± 8*
Этомерзол	—	—	96 ± 8	99 ± 9	132 ± 3*
Мексидол	—	—	93 ± 6	106 ± 6	121 ± 5*
Нооглютил	—	—	117 ± 4*	126 ± 4*	139 ± 4*
ОГеГ					
ALL	—	100 ± 4	90 ± 3	107 ± 3	100 ± 3
CoALL	108 ± 3	146 ± 8*	136 ± 7*	164 ± 4*	176 ± 4*
Этомерзол	—	—	121 ± 7*	143 ± 4*	107 ± 8
Мексидол	—	—	93 ± 9	99 ± 5	114 ± 4*
Нооглютил	—	—	115 ± 3*	131 ± 4*	123 ± 5*
ОГТГ					
ALL	—	107 ± 7	92 ± 10	86 ± 4	80 ± 5
CoALL	107 ± 2	123 ± 2*	145 ± 6*	154 ± 4*	167 ± 3*
Этомерзол	—	—	114 ± 4	107 ± 5	92 ± 6
Мексидол	—	—	107 ± 4	107 ± 3	107 ± 4
Нооглютил	—	—	106 ± 5	106 ± 3	120 ± 3*

<sup>1</sup> Данные в таблице приводятся как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (M ± m).

\* Статистически достоверные различия (p < 0,05) по сравнению с контролем.

Оценка острой токсичности показала, что для ALL величина  $LD_{50}$  при однократном внутрибрюшинном введении составляет 155 мг/кг,  $LD_{16}$  и  $LD_{84}$  — 125 и 185 мг/кг соответственно, для CoALL  $LD_{50}$  — 160 мг/кг,  $LD_{16}$  и  $LD_{84}$  — соответственно 135 и 187 мг/кг. С учетом требований ГОСТа 12.1.007-76, ALL и CoALL относятся к классу умеренно токсических соединений.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение и анализ полученных данных позволяют сказать, что соединение под шифром CoALL по выраженности антигипоксанта действия и широте эффективных доз при четырех видах гипоксии превосходит соединение под шифром ALL, а также известные антигипоксанта Этомерзол, Мексидол, Нооглютил. Это позволяет рекомендовать CoALL для дальнейшего изучения в качестве потенциального антигипоксанта.

### ЛИТЕРАТУРА

Бабаниязов Х.Х., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П., Баринов В.А., Ильяшенко К.К., Леженина Н.Ф., Бобр И.С. Опыт изучения фармакологических свойств Ацизола в эксперименте и клинике // Вестник восстановительной медицины. 2008. № 5А(28). С. 7—11.

Лукьянова Л.Д. (ред.). Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. М., 1990. 18 с.

Самойлов Н.Н. Таблицы значений средней ошибки и доверительного интервала средней арифметической величины вариационного ряда. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1970. 63 с.

Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000. 352 с.

Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанта в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. 1998. № 2. С. 50—55.

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы развития // Современные наукоемкие технологии. 2006. № 5. С. 23—27.

Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazova Kh.Kh., Skalny A.V., Bobr I.S. Acizol is new effective remedy against zinc deficiency // Микроэлементы в медицине. 2010. Т. 11, Вып. 2. С. 67.

Schonhofer B., Sonneborn M., Haidl P., Bohrer H., Kohler D. Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device // Eur Resp Journ. 1997, 10:184—191.

Zakynthinos S., Roussos C. Hypercapnic respiratory failure // Resp Med. 1993, 87:409—411.