

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ЦИНКА, КОБАЛЬТА И ЖЕЛЕЗА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

USE OF ZINC, COBALT, IRON METALLOCOMPLEXES FOR CORRECTION OF HYPOXIC STATES

С.А. Лебедева^{1}, З.Х. Бабаниязова¹, А.А. Скальный², И.А. Радионов³*

S.A. Lebedeva^{1}, Z.Kh. Babaniyazova¹, A.A. Skalny², I.A. Radionov³*

¹ ФГУ НИИ Фармакологии РАМН, Москва

² ФГУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург

³ Группа компаний «STADA», Москва

¹ Federal State Institution «Institute of Pharmacology», Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

² Federal State Scientific Institution «Institute of Toxicology», Federal Medico-Biological Agency, St.Petersburg, Russia

³ STADA Group, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксия, окислительно-восстановительный потенциал, цинк, кобальт, железо, ацизол, алкенилимидазол

KEY WORDS: hypoxia, redox potential, zinc, cobalt, iron, acizol, alkenylimidazole

РЕЗЮМЕ: Показано, что металлокомплексы цинка, кобальта и железа с производными алкенилимидазола открывают перспективы в повышении эффективности фармакологической помощи не только при острой гипоксии, но и при других заболеваниях, путем регуляции режима кислородного обеспечения с одновременной коррекцией Red-Ox потенциала клеток и элементного статуса организма.

ABSTRACT: The new approach of the pharmacological correction of hypoxic states is proposed based on the example of the study of the pharmacological properties of metallocomplexes with the derivatives of alkenylimidazole. It is shown that the metallocomplexes of zinc, cobalt and iron with the derivatives of alkenylimidazole open prospects in an increase in the effectiveness in the pharmacological aid not only with acute hypoxia, but also with other illnesses, via the regulation of the regime of oxygen guarantee with the simultaneous correction of the Red-Ox potential of cells and element status of organism.

ВВЕДЕНИЕ

В основе энергетики живых организмов лежат процессы с участием кислорода. В то же время высокий и, самое главное, стабильный уровень

кислорода в атмосфере Земли в течение миллиарда лет лишил высшие организмы механизмов создания его запасов. Это привело к зависимости высших организмов от поставки кислорода извне. Эволюция живых организмов в стабильной атмосфере кислорода пошла по пути тканевой организации и глубокой специализации клеток с сетевым характером перетекания обменных процессов для эффективного выполнения возложенных на них функций. Пластические, информационные и энергетические потоки, перестраиваясь, определяют постоянное обновление и воспроизведение структурных компонентов на всех уровнях организации: от клетки до организма в целом, потребляя при этом как в норме, так и при развитии патологии большое количество энергии с участием кислорода.

В условиях кислородного голодания идет резкое снижение энергетического потенциала клеток. В результате этого клетки не только не могут выполнять свои сетевые функциональные обязанности в организме, но даже обеспечивать собственную жизнедеятельность, что неумолимо ведет их к гибели.

Сами системы энергообеспечения клеток — митохондрии — в условиях гипоксии также являются источником больших проблем для самой клетки. Парадоксальность ситуации заключается в том, что активация процессов свободнорадикаль-

* Адрес для переписки: Лебедева Светлана Анатольевна; e-mail: lebedeva502@yandex.ru

ного окисления в условиях гипоксии связана с высокой степенью восстановленности компонентов дыхательной цепи и систем микросомального окисления, которые становятся источниками генерации активных кислородных радикалов, переводя остатки кислорода в радикальные формы. Это несет непосредственную угрозу повреждения всем без исключения клеточным структурам и запускает один из механизмов деструкции мембранных структур клетки — перекисное свободнорадикальное окисление. Кроме того, в результате деэнергизации и утраты нативных градиентов ионы кальция (Ca^{2+}), устремляясь в клетку, выступают в роли активаторов фосфолипазной деструкции мембранных структур клетки (Скулачев, 1999; Лукьянова, 2000; Шилов, 2006).

Таким образом, при нехватке кислорода нарушается весь каскад многомерной системы. Поэтому, если при острой гипоксии живая система обречена на гибель, то хроническое гипоксическое состояние является этиопатогенетической причиной развития практически всех патологических состояний.

Существующие основные принципы коррекции гипоксических состояний заключаются в переводе организма на экономный режим потребления кислорода, назначения антиоксидантов, симптоматической терапии, ограничивая функциональные возможности организма и систему энергообеспечения. Главный же источник всех бед — высокий показатель восстановительного пула — из-за недостатка кислорода сохраняется. Отсюда — низкая эффективность современной медицины и высокий рост заболеваемости и смертности.

Кроме того, в поддержании баланса окислительно-восстановительных потенциалов (Red-Ox потенциал) ведущую роль играют доноры и акцепторы электронов, которые переводят молекулярный кислород в его активные формы. Не сам молекулярный кислород, а только сбалансированные соотношения его активных форм, совместно с факторами лигандообразования, определяют условия гомеостаза метаболических процессов. В этом смысле одинаковая роль, наряду с кислородом, отводится микроэлементам, ферментам и витаминам — естественным участникам лигандообразования в биологической системе, направленной на сбалансирование Red-Ox потенциала (Taylor, 1985; Авцын и др., 1991; Лукьянова, 2000; Скальный, Кудрин, 2000; Шилов, 2006). Поэтому при вмешательстве в управление метаболическими процессами в условиях гипоксии необходимо учитывать не только оптимизацию режима кислородного обеспечения, но и способы регулирования соотношений его активных форм, а также активности участников лигандообразования. Основой функционирования ферментных систем являются также эссенциальные микроэлементы, и их недостаток может отразиться негативно на сбалансированности Red-Ox потенциала, тем более при гипоксических со-

стояниях, когда наблюдается резкое повышение его восстановительного пула.

Исходя из этого, цель наших исследований — обосновать на примере изучения фармакологических свойств металлокомплексов с производными 1-алкенилимидазола новый подход коррекции гипоксических состояний, заключающийся в оптимизации режима кислородного обеспечения клеток с одновременной коррекцией баланса Red-Ox систем и элементного статуса организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предметом наших исследований было экспериментальное и клиническое изучение противогипоксической активности и других фармакологических свойств металлокомплексов цинка, кобальта и железа с производными 1-алкенилимидазола, синтезированных в Иркутском институте химии СО РАН.

Соединения цинка: бис(1-винилимидазол)цинкдиацетат (ацизол); бис(аллилимидазол)цинкдиацетат (аллил); бис(1-аллилимидазол)цинкдиацетат (аллим-1), 1-аллинил-2-метилимидазолцинкдиацетат (аллим-2); 1-изопропенилимидазолцинкдиацетат (пилим-1); 1-изопропенил-2-метилимидазолцинкдиацетат (пилим-2).

Соединения кобальта: тетравинилимидазолкобальтдихлорид (кобазол); бис(аллилимидазол)кобальтдихлорид (коалл).

Соединения железа: — тетравинилимидазолжелезотрихлорид (тетравим).

Исследования проводились в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств», части 1, 3 (официальное издание Фармакологического комитета, М., 1985) и «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» (Лукьянова, 1990), одобренных Фармакологическим комитетом МЗ СССР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все исследованные соединения являются малотоксичными (отношение $\text{ED}_{50}/\text{LD}_{50}$ в пределах 0,03—0,06 у мышей при внутрибрюшинном введении) и оказывают выраженное дозозависимое противогипоксическое действие — повышают выживаемость животных от 15 до 350%, существенно превосходя по этим показателям препараты сравнения: этамерзол, мексидол, бемитил, гипоксен и нооглютил.

Препараты кобальта и железа проявляют свой противогипоксический эффект при 4 видах гипоксии: острой гипобарической, гемической, гистотоксической и гипоксии с гиперкапнией. Аллил, аллим-1, аллим-2, пилим-1 и пилим-2 в дозах 25—50 мг/кг оказывали выраженное противогипоксическое действие при гипобарической гипоксии, не оказывая существенного влияния на работоспособ-

ность мышей. В дозах, близких к субтоксической (100 мг/кг), повышали время выживания животных при гипоксии с гиперкапнией в 2—3 раза по сравнению с контролем, вводя животных в состояние гипобииоза. При этом отмечены обездвиженность животных, урежение ЧСС, снижение потребления кислорода и температуры тела на 1—3 градуса.

Испытанные соединения во всех использованных дозах не вызывали патологических сдвигов биохимических показателей, а, наоборот, способствовали нормализации липидного обмена. Отмечалось снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой и очень низкой плотности, увеличение бактерицидной активности нейтрофилов и иммуномодулирующее действие. Не было отмечено негативного влияния на основные физиологические системы и внутренние органы (ЦНС, сердце, печень и почки), а по некоторым показателям было отмечено даже улучшение.

Наглядным примером являются результаты экспериментальных и клинических исследований ацизола в медицинской практике (Отчет, 2004, 2005, 2011; Бабаниязов и др., 2006, 2007; Некрасов и др., 2007; Брин и др., 2008а,б). Ацизол позволяет снизить степень повреждения центральной нервной системы токсичными продуктами горения, что выражается в улучшении процессов долговременной памяти, способности к обучению, нормализации спонтанной двигательной активности и эмоционального поведения. Отмечалась меньшая выраженность повреждения структур органов-мишеней на тканевом и клеточном уровнях. Получен также выраженный лечебный эффект препарата у больных токсикогипоксической энцефалопатией, обусловленной острым отравлением продуктами горения. Отмечено ускорение восстановления сознания, предотвращение тяжелых неврологических осложнений у 70% больных. На треть сократился риск развития психических нарушений. В 2,4 раза уменьшилась частота развития пневмоний, летальность уменьшилась в 2,75 раза, в 2 раза реже наблюдались инвалидизирующие осложнения.

Исследуемые соединения цинка по гепатопротекторной активности намного превосходили такие известные средства, как карсил, легалон и эссенциале форте, оказывали выраженное кардиопротекторное, антиишемическое и антиаритмическое действие.

Ацизол оказывал выраженный лечебный эффект при экспериментальном катехоламиновом миокардите, предотвращал уменьшение сократительной активности миокарда, уменьшал перегрузки правых отделов сердца, приводил к регрессии воспалительных изменений в кардиомиоцитах, уменьшал выраженность цитолиза и повышал интенсивность тканевого дыхания.

Экспериментальные и клинические исследования при лечении заболеваний пародонта (стоматиты, пародонтиты, пародонтоз) различной степени тяжести показали, что применение ацизола

сопровождалось быстрым выздоровлением и стойкой ремиссией, как в эксперименте, так и в клинике. При этом у больных сахарным диабетом II типа наблюдали снижение уровня глюкозы в крови на 20%.

Исследованные соединения цинка обладают мембранопротекторным действием, включая блокаду кальциевых каналов, а также способностью существенно снижать токсические эффекты солей тяжелых металлов. Так, профилактическое применение препарата ацизол при экспериментальном отравлении животных солями свинца и кадмия полностью нивелировало их токсический эффект на сердечно-сосудистую систему, сохраняло выделительную функцию почек и снижало степень их деструкции.

Курсовое применение препарата ацизол у военнослужащих в период прохождения курса молодого бойца в условиях смога 2010 года подтвердило его свойство как адаптогена, а также привело не только к нормализации содержания цинка в организме, но и к положительным сдвигам показателей кобальта и железа. Имели место тенденции к повышению содержания кальция и достоверное повышение содержания магния и селена. Это является доказательством уникальной способности цинка оказывать универсальное саногенетическое действие, проявляющееся в восстановлении элементного гомеостаза в тех группах обследованных, для которых был характерен изначальный дефицит цинка и разбалансированность элементного статуса.

Испытанные дозы препаратов не изменяли или повышали физическую работоспособность животных по показателям бега в третбане. А натурное применение ацизола и кобазола повышало физическую выносливость у спортсменов до 20%. При этом отмечали положительную гемодинамику в микроциркуляторном русле и сбалансированность показателей Red-Ox потенциала по показателям соотношений НАД⁺/НАДН и ФАД коферментов.

Соединения кобальта коалл и тетравим по показателям лазерной доплеровской флоуметрии не только улучшали микроциркуляцию, но и существенно повышали насыщенность крови эритроцитами.

Изучение противовирусной активности соединения железа тетравим в отношении респираторных вирусов человека (гриппа А(Н1N1), А(Н3N2), А(Н5N2), А(Н5N3), гриппа В, респираторно-синциального вируса, вируса парагриппа), вируса простого герпеса I типа, аденовируса и коронавируса человека показало, что препарат обладает двумя механизмами биологической активности на модели вирусных инфекций в культуре клеток — прямой противовирусной активностью и цитопротекторным эффектом, обеспечивающим выживание клеток даже при активной репликации в них вируса. При этом цитопротекторное действие проявляется при меньших концентрациях препарата, чем прямая противовирусная активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все исследованные металлокомплексы с производными алкенилимидазола обладают выраженными противогипоксическими свойствами, улучшают режим кислородного обеспечения тканей, микроциркуляции, регулируют системы энергообеспечения путем сбалансирования Red-Ox потенциала клеток. Результаты экспериментальных и клинических исследований металлокомплексов с производными алкенилимидазола показывают, что указанные соединения могут быть глубоко изучены с целью их применения в качестве эффективных средств патогенетической терапии не только при гипоксии, но и при других патологических состояниях, в том числе и в качестве гипобиотических средств оказания помощи. Применение ацизола не только оказывает положительный эффект при ряде патологий, но способно помочь в общем регулировании элементного статуса и решить проблему железо-, магний-, кальций- и собственно цинкдефицитных состояний. Установлено также выраженное противовирусное и цитопротекторное действие металлокомплекса железа — тетравима.

Таким образом, предложенный нами подход открывает новые перспективы в повышении эффективности фармакологической коррекции гипоксических состояний и оказания медицинской помощи при широком круге заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
- Бабаниязов Х.Х., Зайцева М.А., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Баринев В.А., Пронина Н.В., Бабаниязова З.Х., Станкевич В.К., Байкалова Л.В., Грачев Н.С., Гришак Д.Д., Некрасов М.С. Коронароактивное, антиишемическое и антиаритмическое средство. Патент на изобретения № 2290927, 2007.
- Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Станкевич В.К., Бабаниязова З.Х., Баринев В.А., Колбасов С.Е., Некрасов М.С., Пронина Н.В., Хамидуллин Н.М., Байкалова Л.В., Гришак Д.Д. Применение ацизола в качестве гепатопротектора. Патент на изобретения № 2260427, 2006.
- Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Кабисов О.Т., Митцев А.К., Пронина Н.В. Влияние ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях хронической свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 25, № 3. С. 213.
- Брин В.Б., Кокаев Р.И., Бабаниязов Х.Х., Пронина Н.В. Возможности профилактики токсических эффектов кадмия металлокомплексом соли цинка — ацизолом // Вестник новых медицинских технологий. 2008 (6). Т. 15, № 4. С. 213.
- Лукьянова Л.Д. (ред.). Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. М., 1990. 18 с.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 3—12.
- Некрасов М.С., Бабаниязов Х.Х., Бобр И.С., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Баринев В.А., Пронина Н.В., Бабаниязова З.Х., Станкевич В.К., Байкалова Л.В., Гришак Д.Д., Хамидуллин Н.М., Шавва И.И. Средство для лечения заболеваний пародонта. Патент на изобретения № 2301062, 2007.
- Отчет о клинических исследованиях лекарственного средства ацизол при острых отравлениях продуктами термодеструкции органических материалов / Центр острых отравлений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, рук. темы Лужников Е.А. М., 2005. 40 с.
- Отчет об исследовании эффективности применения препарата цинка ацизол в целях повышения уровня функциональных резервов у военнослужащих в условиях экстремального физического и психоэмоционального перенапряжения / Институт токсикологии ФМБА России, рук. темы Нечипоренко С.П. — АНО «Центр биотической медицины», рук. темы Скальный А.В. СПб. — М., 2011, 20 с.
- Отчет об экспериментальных доклинических исследованиях специфической активности и безопасности лекарственных форм ацизола / Институт токсикологии ФМБА России, рук. темы Нечипоренко С.П. СПб., 2004. 260 с.
- Скальный А.В., Кудрин А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС). М.: Лир Макет, 2000. 421 с.
- Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 9. С. 4—10.
- Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурно-гомеостаза. М.: Интерсигнал, 2006. 288 с.
- Taylor A. Therapeutic use of trace elements // Clin Endocrinol Metab. 1985, 14:703—724.