

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ЦИНКА И КОБАЛЬТА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

УДК 116-03,07

¹Лебедева С.А.: докторант, к.б.н.;

¹Бабаниязова З.Х.: научный сотрудник;

²Радионон И.А.: врач-исследователь;

³Скальный А.А.: аспирант.

¹ФГБУ «НИИ Фармакологии» РАМН, г. Москва, Россия

²Группа компаний «STADA», г. Москва, Россия

³ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия

METAL COMPLEXES OF ZINC AND COBALT IN THE REHABILITATIVE TREATMENT OF HYPOXIC CONDITIONS

Lebedeva SA; Babanijazova ZH; Radionov IA; Skal'nyj AA

Введение

Проблема гипоксии является одним из острых и не решенных вопросов не только современной медицины и биологии, но и всей науки уже более 300 лет. Эта проблема связана с особенностями эволюции живой системы в атмосфере кислорода. 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 высших организмов механизмов создания его запасов. Это привело к «рабской» 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 не могут обеспечивать собственную жизнедеятельность, что неминуемо 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 свободно-радикального окисления в условиях гипоксии связана с высокой степенью восстановленности компонентов дыхательной цепи и систем микросомального окисления, которые становятся источниками генерации активных кислородных радикалов, переводя остаток кислорода в радикальные формы. Это несет непосредственную угрозу повреждению всем без исключения клеточным структурам и запускает один из механизмов деструкции мембранных структур клетки – перекисное свободно-радикальное окисление. Кроме того, в результате дез-

нергизации и утраты нативных градиентов, ионы кальция (Ca²⁺), устремляясь в клетку, выступают в роли активаторов фосфолипазной деструкции мембранных структур клетки [1, 2, 3].

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 лиганодообразования, определяют условия гомеостаза метаболических процессов. В этом смысле, одинаковая роль, наряду с кислородом, отводится микроэлементам, ферментам и витаминам – естественным участникам лиганодообразования в биологической системе, направленной на сбалансирование Red-Ox потенциала [1, 3–6]. Поэтому, при вмешательстве в управлении 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 лиганодообразования. Основой функционирования ферментных систем являются также эссенциальные микроэлементы, и их недостаток, может отразиться негативно на сбалансированности Red-Ox потенциала, тем более, при гипоксических состояниях, когда наблюдается резкое повышение его восстановительного пула.

Цель исследования

Исходя из этого, целью наших исследований явилось обоснование, на примере изучения фармакологических свойств металлокомплексов с производными 1-алкенилимидазола, нового подхода коррекции гипоксических состояний, заключающегося в оптимизации режима кислородного обеспечения клеток с одновременной коррекцией баланса Red-Ox систем и элементного статуса организма.

Материал и методы

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

Соединения цинка: бис (1-винилимидазол) цинка диацетат (ацизол); бис(аллилимидазол) цинк ацетат (аллил); бис(1-аллилимидазол) цинка диацетат (аллим-1), 1-аллил-2-метилимидазол цинк диацетат (аллим-2); 1-изопропенилимидазол цинка диацетат (пилим-1); 1-изопропенил-2-метилимидазол цинка диацетат (пилим-2).

Соединения кобальта: тетравинилимидазол кобальт дихлорид (кобазол); бис (аллилимидазол) кобальт дихлорид (коалл).

Соединение железа: – тетравинилимидазол железо трихлорид (тетравим).

Результаты и их обсуждение

Все исследованные соединения являются малотоксичными (отношение ЕД_{мин}/ЛД₅₀ в пределах 0,03–0,06 у мышей при внутрибрюшинном введении) и оказывают выраженные доза – зависимые противогипоксические действия, 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, аллил-1, аллил-2, пилим-1 и пилим-2 в дозах 25–50 мг/кг оказывали выраженные противогипоксические действия при гипобарической гипоксии, не оказывая существенного влияния на работоспособности мышей. В дозах близких к субтоксической (100 мг/кг) повышали время выживаемости животных при гипоксии с гиперкапнией в 2–3 раза по сравнению с контролем, вводя животных в состояние гипобиоза. При этом отмечены обездвиженность животных, урежение ЧСС, снижение потребления кислорода и температуры тела на 1–3 градуса.

Испытанные соединения во всех использованных дозах не вызвали 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 иммуномодулирующие действия. Не было отмечено негативного влияния на основные физиологические системы и внутренние органы (ЦНС, сердце, печени и почки), а по некоторым показателям, даже улучшали.

Наглядным примером являются результаты экспериментальных и клинических исследований «Ацизола» в медицинской практике [7–14]. «Ацизол» позволяет снизить степень повреждения центральной нервной системы токсическими 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, 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 таких известных средств, как карсил, легалон и эссенциале форте. Оказывали выраженные кардиопротекторные, антиишемические и антиаритмические действия.

«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.

Испытанные дозы препаратов не изменяли или повышали физической работоспособности животных по показателям бега в третбане. А натурные применения «Ацизола» и «Кобазола» повышали физической выносливости у спортсменов до 20%. При этом отмечали положительную гемодинамику в микроциркуляторном русле, повышении эффективности утилизации кислорода 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.

В исследовании А.Д. Фесюна с соавт. [15] приняли участие военнослужащие с низким уровнем физического развития, пониженной массой тела и повышенным уровнем заболеваемости.

Курсовое применение препарата цинка «Ацизол» в течение 2-х месяцев по 2 капсуле в день, что соответствует 40 мг Zn, привело к нормализации содержания Zn в волосах ($p < 0,05$) и положительным сдвигам в показателях Co, Fe ($p < 0,1$). Обращает на себя внимание тенденция к повышению содержания Ca и повышение Mg в волосах военнослужащих ($p < 0,05$).

Оценку адаптационных возможностей организма в целом проводили с помощью расчета уровня функционального состояния (УФС). Установлено, что он достоверно повышается со «среднего» до «выше среднего» после 2-х месяцев приема «Ацизола», что в общем свидетельствует о некотором повышении уровня функционального состояния. Таким образом, курсовое применение Ацизола в группе с низким уровнем функциональной подготовленности оказывает положительное влияние на целый ряд показателей, повышая адаптационные возможности организма военнослужащих. В частности, достоверно увеличивается ДЖЕЛ (должная жизненная емкость легких), ОГК (окружность грудной клетки), ОГК на вдохе и выдохе, ИЭ (индекс Эрисмана), ЧСС после нагрузки, отдыха и задержка дыхания на фоне роста УФС. Получены данные, свидетельствующие о перспективе

применения «Ацизола» с целью улучшения показателей физического развития и физической подготовки у военнослужащих с исходно сниженными показателями физического развития. Учитывая, что после отмены «Ацизола» появляется регресс ряда показателей, следует рекомендовать повторный приём препарата для поддержания функциональных резервов на должном уровне.

Также было установлено, что «Ацизол» повышал адаптационный потенциал военнослужащих в условиях воздействия на организм продуктов горения, так как военнослужащие из основной группы легче переносили отрицательное воздействие загазованного воздуха в отличие от контрольной группы.

Выводы

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 и поможет регулировать состояния элементного статуса и решить проблему железо-, магни-, кальций- и, собственно, цинк-дефицитных состояний. Курсовой приём препарата цинка «Ацизол» приводил к нормализации содержания цинка в волосах и сыворотке крови военнослужащих, к положительным сдвигам в обмене кальция, магния, железа и кобальта; улучшал показатели физического развития и функциональной подготовленности. Препарат цинка «Ацизол» повышает адаптационный потенциал военнослужащих в условиях воздействия на организм продуктов горения.

Таким образом, металлокомплексы с производными алкенилимидазола открывают новые перспективы в повышении эффективности фармакологической коррекции гипоксических состояний и оказания медицинской помощи при широком круге заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. Вестник Российской академии медицинских наук, 2000, № 9, С. 3–12.
2. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Соросовский образовательный журнал. 1999. – №9. – С. 4–10
3. Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. М.: «Интерсигнал», 2006. 288 с.
4. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
5. 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.
6. Taylor A. Therapeutic use of trace elements // Clin Endocrinol Metab. 1985, 14:703–724.
7. Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Зайцева М.А. и др. Коронароактивное, антиишемическое и антиаритмическое средство. Патент на изобретения № 2290927, 2007.
8. Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А. и др. Применение Ацизола в качестве гепатопротектора. Патент на изобретения № 2260427, 2006.
9. Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Кабисов О.Т. и др. Влияние Ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях хронической свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2008.
10. 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. Т. 15, № 4. С. 213.
11. Некрасов М.С., Бабаниязов Х.Х., Бобр И.С. и др. Средство для лечения заболеваний пародонта. Патент на изобретения № 2301062, 2007.
12. Отчет о клинических исследованиях лекарственного средства «Ацизол» при острых отравлениях оксидом углерода и другими продуктами термодеструкции органических материалов / Центр острых отравлений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. М., 2005. 40 с.
13. Отчет об экспериментальных доклинических исследований специфической активности и безопасности лекарственных форм Ацизола / ИТ ФМБА России, СПб, 2004. 260 с.
14. Отчет «Исследования эффективности применения препарата цинка «Ацизол» в целях повышения уровня функциональных резервов у военнослужащих в условиях экстремального физического и психо-эмоционального перенапряжения» / ИТ ФМБА России, СПб, АНО «Центр биотической медицины, Москва, 2011, 20 с.
15. Скальный А.В., Фесюн А.Д., Ивашкин И.И., Скальный А.А. Влияние препарата цинка «Ацизол» на элементный статус и уровень функциональных резервов военнослужащих внутренних войск МВД // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 6. – С. 47–55.

Резюме

На примере изучения фармакологических свойств металлокомплексов с производными алкенилимидазола предложен новый подход фармакологической коррекции гипоксических состояний. 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.

Ключевые слова: гипоксия, Red-Ox потенциал, цинк, кобальт, железо, ацизол, алкенилимидазол.

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 metales-complex with the derivatives of alkenylimidazole. It is shown that the metales-complex 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.

The keywords: hypoxia, Red-Ox potential, zinc, cobalt, iron, acizolum, alkenylimidazole.

Контакты:

Бабаниязова Замира Хайруллаевна. E-mail: acyzol@mail.ru