

# КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ II-ВАЛЕНТНЫХ МЕТАЛЛОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТЕКЦИИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

УДК 616-001.8:615.355

<https://doi.org/10.7816/RCF17153-56>© А.В. Евсеев<sup>1</sup>, А.Э. Беленький<sup>2</sup>, Д.В. Сурменёв<sup>1</sup>, М.А. Евсеева<sup>1</sup>, Д.В. Сосин<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск;<sup>2</sup> Медико-санитарной части МВД России по Брянской области, Брянск

Для цитирования: А.В. Евсеев, Беленький А.Э., Сурменёв Д.В., и др. Комплексные соединения II-валентных металлов и перспективы протекции острой гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 53–56. <https://doi.org/10.7816/RCF17153-56>

Поступила: 14.01.2019

Одобрена: 12.02.2019

Принята: 19.03.2019

**Цель исследования** — выявление антигипоксических свойств у комплексных соединений некоторых двухвалентных металлов на модели острой гипоксии с гиперкапнией. **Методы.** В опытах на мышах, переживавших острую гипоксию с гиперкапнией, изучено защитное действие шести новых комплексных соединений в сопоставлении с эффективностью средств сравнения — антигипоксантов. Вещества вводили внутривенно за 60 мин до острой гипоксии с гиперкапнией в дозах 25 и 50 мг/кг. Антигипоксический эффект веществ сопоставляли с их способностью изменять ректальную температуру. **Результаты.** Выявлено наиболее активное

вещество πQ-2116 с никелем в качестве металла-комплексообразователя. В дозе 25 мг/кг резистентность мышей к острой гипоксии с гиперкапнией увеличилась на 89,5 %, в дозе 50 мг/кг — на 165,8 %. Эффект сопровождался выраженной гипотермией, достигавшей 28,5 °С. Антигипоксическая активность вещества πQ-2116 сопоставима с таковой вещества сравнения πQ-1983 и превосходит эффект аминотиоловых антигипоксантов — амтизола и суназола.

◆ **Ключевые слова:** мыши; острая гипоксия; металлокомплексные соединения; антигипоксанты.

## II-VALENT METALS COMPLEX COMPOUNDS AND PROSPECTS OF THE ACUTE HYPOXIA PROTECTION

© A.V. Evseev<sup>1</sup>, A.E. Belenky<sup>2</sup>, D.V. Surmenev<sup>1</sup>, M.A. Evseeva<sup>1</sup>, D.V. Sosin<sup>1</sup><sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;<sup>2</sup> Medical and Sanitary Part of the Ministry of Internal Affairs of the Russia in the Bryansk region, Bryansk, Russia

For citation: Evseev AV, Belenky A.E, Surmenev DV, et al. II-Valent metals complex compounds and prospects of the acute hypoxia protection. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):53-56. <https://doi.org/10.7816/RCF17153-56>

Received: 14.01.2019

Revised: 12.02.2019

Accepted: 19.03.2019

**Aim.** To find antihypoxic properties in complex compounds of some divalent metals on the model of acute hypoxia with hypercapnia. **Methods.** In the experiments on mice in acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc), the protective effect of 6 new complex compounds was studied in comparison with the effectiveness of reference antihypoxants. Substances were injected intraperitoneally 60 min before acute hypoxia with hypercapnia in doses of 25 and 50 mg/kg. Antihypoxic effect was compared with their ability to change the rectal temperature. **Results.** The most active substance πQ-2116 with Nickel as a complexing

metal was established. Mice resistance to acute hypoxia with hypercapnia at a dose of 25 mg/kg was increased to 89.5%, at a dose of 50 mg/kg – to 165.8%. The effect was accompanied by serious hypothermia, reaching 28.5 °C. Antihypoxic activity of the substance πQ-2116 is comparable with reference substance πQ-1983 and greater than the effect of aminothiols antihypoxants – Amtizole and Sunazole.

◆ **Keywords:** mice; acute hypoxia; metal-complex compounds; antihypoxants.

Поиск фармакологических протекторов остро нарастающей гипоксии привлек внимание исследователей к группе комплексных соединений металлов с биологическими лигандами. Установлено, что наиболее отчетливый и дозозависимый эффект из числа изученных соединений, обладают комплексы включающие в себя  $Zn^{2+}$ . Известно, что ион  $Zn^{2+}$  является весьма энергичным комплексообразователем [2, 4]. **Цель работы** — попытаться выявить антигипоксиче-

ские свойства у комплексных соединений некоторых двухвалентных металлов на модели острой гипоксии с гиперкапнией.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 60 мышах-самцах массой 20–25 г. Было изучено шесть новых соедине-

■ Таблица 1. Общая характеристика исследованных комплексных соединений

Шифр	Ион	Лиганд (лиганды)	Основание
πQ-2025	Zn (II)	4-Гидрокси-3-формилкумарин	Имидазол
πQ-2116	Ni (II)	4-Гидрокси-кумарин	Вода
πQ-2527	Mg (II)	Никотиновая кислота	2-(2-Аминоэтилтио)бензимидазол
πQ-2552	Ca (II)	п-Аминобензойная кислота, бром	Нет
πQ-2897	VO (II)	L-Триптофан	Ди(3-карбокси-фенил)диселенид
πQ-2957	TiO (II)	Гидроксил	1,2-(4-Кумаринилтио)этан
πQ-1983	Zn (II)	3-Гидрокси-2-этил-6-метилпиридин	Дибензилдиселенид

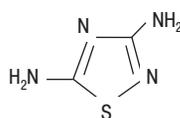


Рис. 1. Формула антигипоксанта амтизола

ний — πQ-2025 (цинк), πQ-2116 (никель), πQ-2527 (магний), πQ-2552 (кальций), πQ-2897 (ванадий), πQ-2957 (титан) (см. табл. 1).

Состояние острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) у животных формировали путем помещения в герметичные стеклянные емкости объемом 0,25 л [1]. В ходе опыта оценивали резистентность мышей к ОГ+Гк по продолжительности периода выживания — от момента герметизации до появления первого агонального вдоха, после чего живых мышей извлекали из емкости для последующего наблюдения за их состоянием на протяжении суток.

Для сравнения использовали антигипоксанта амтизол и суназол, относящиеся к производным аминоктиола и вещество πQ-1983, ранее зарекомендовавшее себя как эффективный протектор ОГ+Гк. Амтизол рассматривают как «эталонный» универсальный, антигипоксанта (рис. 1), равно эффективный на всех моделях гипоксии. Суназол представляет его сукцинатсодержащее производное — сукцинат амтизола.

Вещество πQ-1983 — гексакис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато)[трис(добензилдиселенидо)]дицинк(II)пентадекасемигидрат, представляет собой комплексное соединение цинка, замещенного 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридина и диорганодихалькогенида (рис. 2).

$[Zn(II)]_2A_6B_3 \cdot 15,5H_2O$ , где

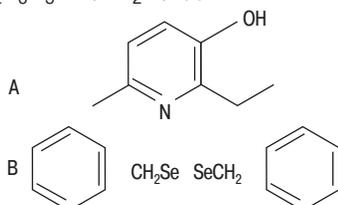


Рис. 2. Общая формула и структура лигандов вещества πQ-1983

Субстанции растворяли в 0,3 мл физиологического раствора хлорида натрия (NaCl) и вводили внутривенно однократно до ОГ+Гк в дозах 25 и 50 мг/кг. В контрольной группе использовали равноценный объем растворителя. В опыт мышей брали через 1 ч после инъекции (период инкубации). До начала опыта и непосредственно перед ОГ+Гк осуществляли термометрию ректально (электрометр ТПЭМ-1).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверный протективный эффект при ОГ+Гк был обнаружен лишь у двух веществ из шести изученных. При продолжительности выживания в контрольной группе  $18,6 \pm 3,2$  мин, цинксодержащее соединение πQ-2025 в дозе 50 мг/кг увеличивало показатель на 73,7 % ( $p < 0,01$ ). В меньшей дозе 25 мг/кг результат нивелировался до 26,3 % ( $p < 0,05$ ). Вещество πQ-2025 умеренно и зависимо от дозы снижало ректальную температуру у мышей до  $32,2 \pm 1,3$  и  $33,5 \pm 1,1$  °C при контрольном значении  $37,8 \pm 2,0$  °C.

Наиболее выразительным оказался эффект вещества πQ-2116 с никелем в качестве металлокомплексобразователя. В дозе 25 мг/кг его эффект обеспечил увеличение резистентности мышей к ОГ+Гк на 89,5 % ( $p < 0,01$ ), в то время как доза 50 мг/кг повышала продолжительность выживания на 165,8 %, т. е. более чем в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Эффект вещества основывался на выраженной гипотермии, составившей соответственно  $31,5 \pm 1,0$  и  $28,5 \pm 1,7$  °C.

Следует отметить, что спустя сутки ни одно животное не погибло, а ректальная температура у большинства оставалась ниже исходных значений на 1,0–1,5 °С.

Некоторые соединения тоже демонстрировали гипотермический эффект, но без ожидаемого положительного результата. В этом отношении следует выделить титансодержащее вещество  $\pi$ Q-2957, после его введения независимо от дозировки температура мышей понижалась в среднем на 3,4 °С. Помимо прочего, было выявлено отрицательное влияние на резистентность мышей к ОГ+Гк у кальцийсодержащего вещества  $\pi$ Q-2552. После его введения продолжительность выживания достоверно уменьшалась на 21,3 % ( $p < 0,05$ ).

Вещество сравнения  $\pi$ Q-1983 убедительно подтвердило наличие антигипоксического действия в обеих дозах 25 и 50 мг/кг, обеспечив прирост продолжительности выживания на 97,3 ( $p < 0,05$ ) и 145,1 % ( $p < 0,005$ ) соответственно. Гипотермический эффект соединения был сопоставим с таковым для вещества  $\pi$ Q-2116.

В свою очередь, другие средства сравнения, антигипоксанты аминотиолового ряда, продемонстрировали скромные результаты. Так, амтизол в дозе 25 мг/кг обеспечил увеличение показателя лишь на 67,2 % ( $p < 0,05$ ). В дозе 50 мг/кг эффект оставался маловыразительным — 74,2 % ( $p < 0,05$ ). Суназол же был эффективен лишь в дозе 50 мг/кг с результатом 42,6 % ( $p < 0,05$ ).

Испытания на модели острой гипоксии новых комплексных соединений, содержащих в качестве комплексообразователей двухвалентные ионы металлов, позволило обнаружить защитное действие, сопоставимое с известными соединениями ( $\pi$ Q-1983) или же превышающее их эффект (аминотиоловые антигипоксанты) у никельсодержащего вещества с лигандом, представленным 4-гидроксикумарином.

Следует отметить, что в литературе нет указаний на возможные антигипоксические свойства никеля как микроэлемента. Напротив, сообщается о его способности индуцировать специфические изменения в клетках, подобные гипоксическому ответу. Введение сульфида никеля, например, приводило к повышению содержания эритропоэтина (ЭПО) у крыс, вызывало рост mRNA мишеней HIF. ЭПО и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В частности, есть гипотеза, согласно которой индукция синтеза HIF-1 $\alpha$  и ЭПО ионами Ni<sup>2+</sup> обусловлена замещением иона железа в молекуле «сенсора кислорода». Указанный эффект солей Ni<sup>2+</sup> как миметика гипоксии в литературе описывают, используя термин «металл-индуцированная гипоксия» [5, 6].

В собственных публикациях относительно механизма действия Zn<sup>2+</sup>-комплексных соединений, включая и соединение  $\pi$ Q-1983, высказывалась близкая по идее концепция о возможности данных

соединений обратимо ингибировать тканевое дыхание митохондрий [3]. Результатом такого, казалось бы, негативного действия являлся полезный эффект — увеличение у животных (мышей, крыс, кошек) способности противостоять острой гипоксии экзогенной природы.

## ВЫВОДЫ

1. Результатом тестирования шести новых комплексных соединений II-валентных металлов стало обнаружение у вещества  $\pi$ Q-2116 антигипоксических свойств, что подтверждается существенным увеличением на фоне его действия продолжительности периода выживания мышей в условиях ОГ+Гк и дозозависимым снижением ректальной температуры.
2. Антигипоксическая активность вещества  $\pi$ Q-2116 сопоставима с той же характеристикой вещества сравнения  $\pi$ Q-1983 и заметно превосходит эффект аминотиоловых антигипоксантов — амтизола и суназола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с. [Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagaemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv. Ed. by L.D. Lukyanova. Moscow; 1990. 19 p. (In Russ.)]
2. Парфёнов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов. В кн.: Человек и лекарство: Тезисы докладов IX Российского национального конгресса. – М., 2002. – С. 765. [Parfenov EA, Smirnov LD, Dyumaev KM. Strategicheskie napravleniya meditsinskogo primeneniya antioksidantov. In: Chelovek i lekarstvo: Tezisy dokladov IX Rossiyskogo natsional'nogo kongressa. Moscow; 2002. p. 765. (In Russ.)]
3. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Парфёнов Э.А., и др. Тестирование на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 46–52. [Evseev AV, Surmenev DV, Parfenov EA, et al. Testing of new selenium containing metal complex compounds by acute hypoxia-hypercapnia method. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2017;15(4):46-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF15446-52>
4. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE,

- Tsygan VN. Metabolicheskie korrektoiry gipoksii. Ed. by A.B. Belevitin. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2010. 912 p. (In Russ.)]
5. Goldberg M, Dunning S, Bunn H. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*. 1988;242(4884):1412–1415. <https://doi.org/10.1126/science.2849206>.
  6. Salnikow K, Blagosklonny MV, Ryan H, et al. Carcinogenic nickel induces genes involved with hypoxic stress. *Cancer Res*. 2000;60(1):38-41.

## ♦ Информация об авторах

*Андрей Викторович Евсеев* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Альберт Александрович Беленький* — начальник медико-санитарной части МВД России по Брянской области, Брянск. E-mail: belenky1967@yandex.ru.

*Дмитрий Викторович Сурменёв* — научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: surmenevd@rambler.ru.

*Марина Анатольевна Евсеева* — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Денис Владимирович Сосин* — канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.

## ♦ Information about the authors

*Andrey V. Evseev* — Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Physiology, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Albert E. Belenky* — Head of the Medical and Sanitary Part of the Ministry of Internal Affairs of the Russia in the Bryansk region, Bryansk, Russia. E-mail: belenky1967@yandex.ru.

*Dmitrij V. Surmenev* — Researcher, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: surmenevd@rambler.ru.

*Marina A. Evseeva* — PhD (Pathophysiology, Biochemistry), Assistant Professor, Department of Pathophysiology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Denis V. Sosin* — Dr Med Sci, Assistant Professor, Department of Physiology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: pediatsrgma@mail.ru.