

ГИПОТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АНТИГИПОКСАНОВ πQ1983 И πQ2170

УДК 612.5:[546.23+612.273]

© Д. В. Сосин¹, А. В. Евсеев¹, Э. А. Парфенов², В. А. Правдивцев¹,
М. А. Евсева¹, П. Д. Шабанов³

¹ Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ;

² Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва;

³ Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

мышь; антигипоксанты; ректальная температура; способы введения веществ; острая токсичность.

Резюме:

В опытах на мышах изучено влияние новых селеносодержащих металлокомплексных соединений πQ1983, πQ2170, обладающих выраженным защитным действием при формировании у животных острой экзогенной гипоксии, на динамику изменения ректальной температуры после парентерального и энтерального введения. Установлено, что вещества πQ1983 и πQ2170 вызывают у мышей отчётливый дозозависимый гипотермический эффект, превышающий эффект вещества сравнения антигипоксанта амтизола вне зависимости от способа введения. По показателям гибели экспериментальных животных высказано предположение о высокой токсичности вещества πQ2170.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что степень выраженности защитного эффекта антигипоксического вещества при формировании у млекопитающего состояния острой экзогенной гипоксии нередко находится в прямой зависимости от выраженности гипотермического действия антигипоксанта [2, 4].

В наших опытах по изучению гипоксопротекторного действия селеносодержащих металлокомплексных соединений, выполненных на мышах, подвергнутых воздействию остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии, данная зависимость нашла убедительное подтверждение [7]. Все изученные соединения были впервые синтезированы Э. А. Парфеновым на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН [3, 6]. Наиболее отчётливый антигипоксический эффект из 9-ти протестированных веществ продемонстрировали соединения под шифрами πQ1983 и πQ2170. Оба вещества представляют собой комплексные соединения двухвалентного цинка. Присутствие цинка в структуре вещества многими исследователями рассматривается как положительное качество в плане перспективы обнаружения у соединения антигипоксических свойств [5].

В конструкцию вещества πQ1983 в качестве селеносодержащего компонента был интегрирован лиганд 3-гидрокси-2-этил-5-метилпиридин. В свою очередь, вещество πQ2170 включало в себя два однотипных лиганда, представленных ацетальдегидом, причём один из них являлся селеносодержащим.

Следует отметить, что, в отличие от большинства изученных селеносодержащих металлокомплексных соединений, вещества πQ1983 и πQ2170 обеспечили в условиях быстрого снижения содержания кислорода в организме отчётливый антигипоксический эффект не только после парентерального введения, что характерно для многих изученных антигипоксантов, но также и после их введения *per os*.

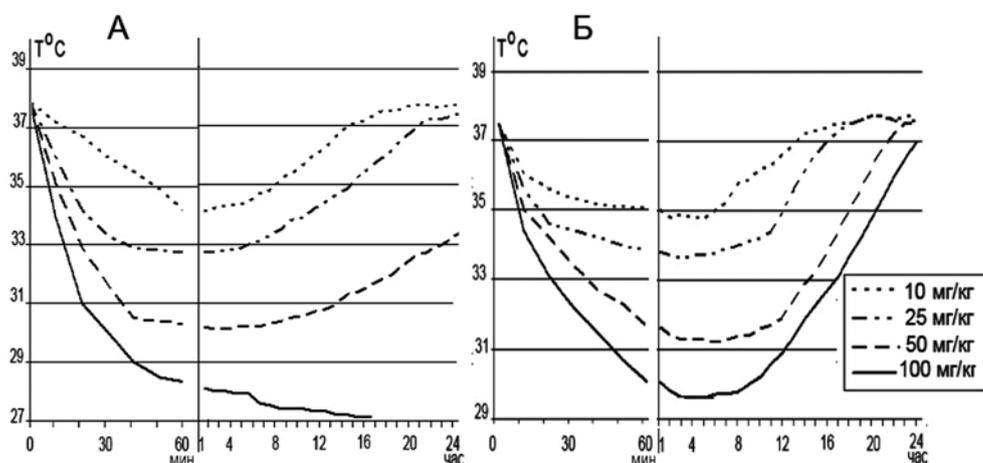
Целью работы явилось изучение влияния селеносодержащих металлокомплексных соединений πQ1983 и πQ2170, а также вещества сравнения амтизола на динамику ректальной температуры у мышей после парентерального введения и введения *per os*.

МЕТОДИКА

Опыты выполнены на 67 мышах-самцах линии CBF1 массой 20–30 г. Исследуемые вещества растворяли в дистиллированной воде (0,3 мл) с добавлением твина-80. Мышей делили на группы по 7–8 животных. Введение выполняли однократно внутрибрюшинно (в/б) или внутрь в дозах 10, 25, 50, 100 мг/кг [2, 4, 5]. Для введения внутрь применяли эластичный пластиковый зонд длиной 10 мм. В качестве вещества сравнения был использован антигипоксанта амтизол, эффективный при острых гипоксических состояниях [10]. Его введение проводили по общей схеме.

В ходе каждого опыта у животных визуально оценивали общее состояние, а также осуществляли многократные замеры ректальной температуры электротермометром ТПЭМ-1: на протяжении первого часа наблюдения (в опытах с моделированием острой гипоксии — «период инкубации») — каждые 10 мин, далее в течение суток — ежечасно. Температура воздуха лаборатории во время опыта составила 21 ± 1 °С.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ STATISTICA for Windows 6.0. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин использовали t-критерий Стьюдента [9].



■ Рисунок 1. Суточная динамика изменения ректальной температуры у мышей после введения вещества π Q1983 внутривенно (А) и внутривенно (Б), включая период инкубации

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика изменения ректальной температуры у мышей после в/б введения и введения внутрь селеносодержащих металлокомплексных соединений π Q1983 и π Q2170, а также антигипоксанта амтизола графически представлена на рисунках 1–3.

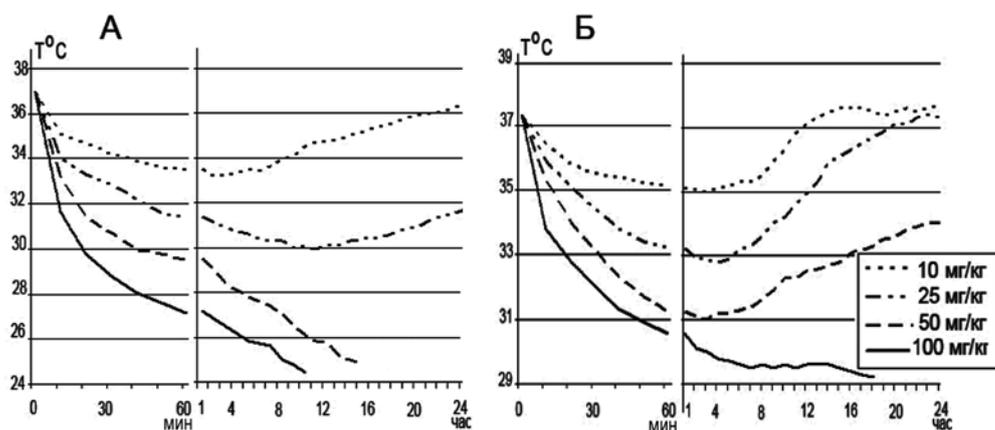
Так, вещество π Q1983, введенное в/б в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, в течение первых 30 мин периода инкубации обеспечивало особенно быстрое снижение ректальной температуры у мышей. Затем, как правило, наблюдали возникновение продолжительного гипотермического плато длительностью 6–7 ч — для дозы 25 мг/кг, а для дозы 50 мг/кг — 12–14 ч (рис. 1А).

Сходную динамику изменения температурной кривой отмечали после введения данного металлокомплексного соединения внутрь, хотя скорость и выраженность нарастания гипотермии была менее стремительной, чем в опытах с парентеральным введением (рис. 1 Б). Максимальную скорость сни-

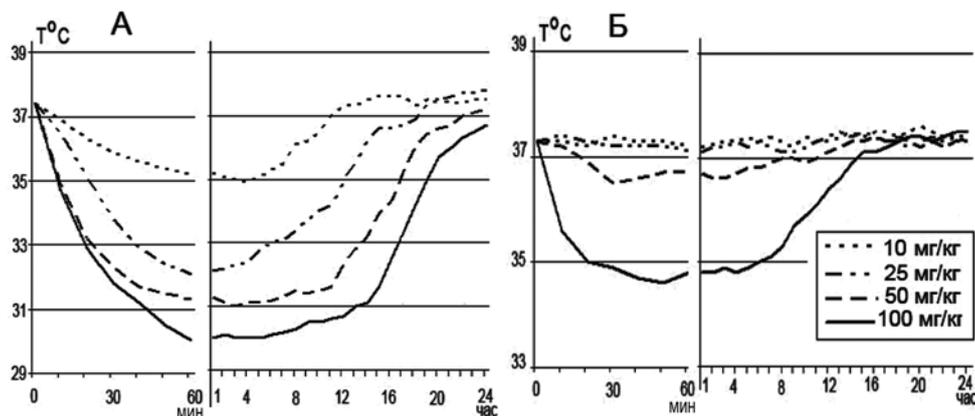
жения ректальной температуры для всех изученных дозировок в этих опытах отмечали, как правило, в первые 10–20 мин инкубационного периода. Гипотермическое плато для дозы 10 мг/кг составило порядка 7 ч, а для доз 25, 50 и 100 мг/кг соответственно 10, 12 и 8 ч.

Следует отметить, что вещество π Q1983 после в/б введения в дозах 50 и 100 мг/кг нередко приводило мышей к гибели. Доза 50 мг/кг оказалась смертельной для 43% животных — 3 из 7 погибли в интервале с 16 до 24 ч. Как видно из рисунка 1 А у животных указанной группы к концу суточного мониторинга полного восстановления ректальной температуры не наблюдали. Доза 100 мг/кг вызвала 100%-ю гибель мышей. В отдельных случаях смертельный исход отмечали уже через 8 ч после инъекции. Тотальную гибель животных констатировали в среднем через 17 ч наблюдения.

Второе металлокомплексное соединение — π Q2170 в сравнении с веществом π Q1983 продемонстрировало более яркий гипотермический эффект (рис. 2). Уже через 15–20 мин периода ин-



■ Рисунок 2. Суточная динамика изменения ректальной температуры у мышей после введения вещества π Q2170 внутривенно (А) и внутривенно (Б), включая период инкубации



■ Рисунок 3. Суточная динамика изменения ректальной температуры у мышей после введения амтизола внутривенно (А) и внутривенно (Б), включая период инкубации

кубации после его в/б введения вне зависимости от дозировки ректальная температура у мышей снижалась до максимального уровня гипотермии, вызываемого веществом π Q1983 (рис. 2 А). Тем не менее, продолжительное гипотермическое плато регистрировали только в случае использования дозировок 10 и 25 мг/кг. Для дозы 10 мг/кг оно составляло 8–12 ч. Для дозы 25 мг/кг плато сохранялось вплоть до момента завершения наблюдения, т.е. ректальная температура окончательно не восстанавливалась. Важно отметить, что спустя 20 ч от момента введения вещества π Q2170 наблюдали единичные случаи гибели животных. При чём после парентерального введения вещества в дозах 50 и 100 мг/кг гибель животных становилась неизбежной — все мыши умирали в соответствующих группах через 10 и 15 ч на фоне стабильно низкой ректальной температуры.

Введение вещества π Q2170 внутрь обеспечивало в течение периода инкубации однотипную по амплитудным и временным характеристикам динамику снижения ректальной температуры в сравнении с веществом π Q1980 (рис. 2 Б). Восстановление ректальной температуры до исходного значения наблюдали только после применения доз 10 и 25 мг/кг — длительность гипотермического плато составила соответственно 8 и 5 ч. Случаев гибели мышей в этих опытах не наблюдали. Тем не менее, введение вещества π Q2170 в дозе 50 мг/кг явилось причиной гибели 2 мышей из 8 в группе. При этом как видно из рисунка 2 Б, длительность гипотермического плато составила в среднем 8,5 ч, причём полного восстановления показателя на момент завершения опыта не происходило. Максимальная из 4 изученных доз — 100 мг/кг вызывала гибель всех животных в промежутке времени с 12 до 18 ч.

Наблюдение за динамикой изменения ректальной температуры животных на фоне действия антигипоксанта амтизола позволило установить, что после в/б введения в период инкубации амтизол

проявлял в сравнении с селеносодержащими соединениями сходное действие (рис. 3 А).

Как было установлено, спустя 24 ч гипотермический эффект антигипоксанта практически полностью прекращался. Случаев гибели животных на фоне действия амтизола выявлено не было. Гипотермическое плато для дозы 10 мг/кг составило 6–7 ч, для дозы 25 мг/кг — 4–5 ч, для дозы 50 мг/кг — 11–12 ч, а для максимальной дозы 100 мг/кг — 14–15 ч.

После введения амтизола внутрь в дозах 10, 25 и 50 мг достоверных изменений ректальной температуры не наблюдали, однако после применения дозы 50 мг/кг спустя 20–30 мин наблюдения начинала себя обнаруживать тенденция к понижению ректальной температуры (рис. 3 Б). Доза 100 мг/кг обеспечивала достоверный, но относительно «мягкий» гипотермический эффект через 30 мин после введения вещества внутрь. Гипотермическое плато для этой группы животных формировалось на уровне 35°C и длилось около 7 ч. Восстановление температуры у животных в этих опытах отмечали спустя 13 ч.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, данные собственных наблюдений позволили выявить взаимосвязь между величиной гипотермического эффекта, обусловленного применением каждого из изученных металлокомплексных соединений, и введённой дозой. Полученные сведения нашли подтверждение в литературных источниках. В частности, В. М. Виноградов с соавторами ещё в 1981 г. на примере антигипоксантов аминотиолового ряда продемонстрировали способность многих из них снижать скорость течения процессов энергетического обмена, а также температуру тела, что в итоге приводило к более экономному расходованию кислородных запасов организма [1]. И. В. Зарубина и П. Д. Шабанов (2004) прямо указывают на наличие зависимости между снижением тем-

пературы тела, вызванным введением амтизола, и уровнем потребления кислорода тканями. Следует отметить, что снижение кислородных запросов тканями, по мнению авторов, нередко может существенно превышать фактическую величину гипотермического эффекта. Разработка антигипоксантов на основе производных аминотиола, результатом которой явилось обнаружение антигипоксических свойств у предшественника амтизола гутимиона, позволила установить, что защитный эффект последнего реализуется практически без вовлечения ответственных за поддержание температурного гомеостаза структур ЦНС, но тем не менее обеспечивает уменьшение потребления кислорода организмом на 20–35 % и сопровождается развитием умеренной гипотермии [10].

На основании полученных результатов можно утверждать, что оба выбранных для исследования селенсодержащих металлокомплексных соединения (π Q1983, π Q2170) обладают в целом однотипным влиянием на ректальную температуру мышей, значительно превышающим гипотермический эффект антигипоксанта амтизола.

Несмотря на то, что вещество π Q2170 превосходит вещество π Q1983 по скорости развития и выраженности гипотермии, обращает на себя внимание факт массовой гибели животных после применения вещества π Q2170 в дозах 50 и 100 мг/кг независимо от способа введения.

В свою очередь, вещество π Q1983, также проявившее признаки токсичности после внутрибрюшинного введения, введённое энтеральным путём, не вызывало гибели мышей ни в одной из исследуемых групп. Следует подчеркнуть, что после энтерального введения вещества π Q1983 к концу опыта всегда наблюдали восстановление исходного уровня ректальной температуры.

В доступной для изучения литературе нами не были обнаружены достоверные сведения, подтверждающие защитное действие каких-либо лекарственных средств после их применения внутрь при развитии у животных острой экзогенной гипоксии. В связи с этим, особый интерес к веществам π Q1983 и π Q2170, по нашему мнению, во многом связан с перспективой введения их в организм через желудочно-кишечный тракт. Преимущества приёма лекарственных средств внутрь очевидны: во-первых, значительно облегчается процедура приёма препарата; во-вторых, решается проблема лекарственной формы — металлокомплексные соединения, как правило, плохо растворимы в воде или же дают нестабильные растворы [5], что побуждает к изысканию возможностей по их использованию в виде твёрдых лекарственных форм или взвесей для приёма внутрь; в-третьих, общеизвестно, что инъекции растворов металлокомплексных химических соединений зачастую могут приводить к возникновению нежелательных побочных реакций в области их введения.

ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам суточного мониторинга ректальной температуры у мышей, перспективные протекторы остро формирующейся экзогенной гипоксии — металлокомплексные селенсодержащие вещества π Q1983 и π Q2170 — вызывают у животных дозозависимую гипотермию после их парентерального и энтерального введения.
2. Гипотермический эффект, обусловленный веществами π Q1983 и π Q2170, в опытах на мышах превышает таковой вещества сравнения антигипоксанта амтизола, особенно после введения *per os*.
3. В отличие от вещества π Q1983, вещество π Q2170, по-видимому, обладает высокой токсичностью, что косвенно подтверждается 100%-й гибелью животных после его введения в дозах 50 и 100 мг/кг в течение 24 ч наблюдения вне зависимости от способа введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Механизмы нарушения биоэнергетических функций мембран митохондрий при тканевой гипоксии // Кардиолог. — 1981. — Т. 21. — С. 82–85.
2. Дикманов В. В., Новиков В. Е., Марышева В. В. Потребление кислорода и ректальная температура животных как показатель противогипоксического действия нового производного триазиноиндола // Инновации в современной фармакологии. Мат. IV съезда фармакологов России, Казань, 18–21 сен. 2012 г. — М.: Изд. «Фолиум», 2012. — С. 57.
3. Евсеев А. В., Шабанов П. Д., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. — СПб.: Элби-СПб, 2007. — 224 с.
4. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. — 368 с.
5. Катунина Н. П., Кухарева О. В., Гневушев И. М., Катунин М. П. Изучение антигипоксической активности новых ценксодержащих соединений на модели острой гипоксии с гиперкапнией // Инновации в современной фармакологии. Мат. IV съезда фармакологов России, Казань, 18–21 сен. 2012 г. — М.: Изд. «Фолиум», 2012. — С. 84.
6. Парфёнов Э. А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. ... д-ра хим. наук (науч. докл.). — М., 2000. — 48 с.
7. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А., Шабанов П. Д. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения // Всестн. Смоленской гос. мед. академии. — 2012. — № 2. — С. 34–40.
8. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Парфёнов Э. А., Евсеева М. А. Антигипоксический эффект новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // Тез. докл. XXI съезда Физиологич. общества им. И. П. Павлова, 19–25 сент. 2010 г., Калуга. — Москва–Калуга, 2010. — С. 575.
9. Урбах В. Ю. Биометрические методы. — М.: Наука, 1964. — 185 с.

10. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. Под ред. А. Б. Белевитина. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 912 с.

HYPOThERMIC EFFECT OF ANTIHYPOXANTS π Q1983 AND π Q2170

Sosin D. V., Yevseyev A. V., Parfenov E. A., Pravdivtsev V. A., Yevseyeva M. A., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** In experiments on mice the influence of the new antihypoxants (selenium containing metal complex substances π Q1983, π Q2170) on rectal temperature level dynamic after parenteral and enteral introductions was studied. It is established that both substances perform clear dose-dependent hypothermic effect exceeding an action of the antihypoxant amthizole. Was supposed that substance π Q2170 has high acute toxicity affirmed by significant mice death-rate.

◆ **Key words:** mice; antihypoxants; rectal temperature; drug introductions; acute toxicity.

◆ Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович — к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Евсеев Андрей Викторович — д. м. н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Парфенов Эдгар Андреевич — д. х. н., ведущий научный сотрудник НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Евсеева Марина Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Sosin Denis Vladimirovich — PhD (Physiology, Pharmacology), Assistant Professor, Dept. Of Normal Physiology, Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Yevseyev Andrey Viktorovich — D.Sci. (Pharmacology, Physiology), Professor, Dept. of Normal Physiology, Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Parfenov Edgar Andreyevich — D.Sci. (Chemistry), Leading Researcher, N. N. Blokhin Oncological Scientific Center. 115478, Moscow, Kashirskoye Shosse., 24. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Pravdivtsev Vitaliy Andreyevich — D.Sci. (Physiology), Head and Professor, Dept. of Normal Physiology, Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Yevseyeva Marina Anatolyevna — PhD (Pathological Physiology), Assistant Professor, Dept. Of Pathological Physiology, Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Shabanov Petr Dmitriyevich — D.Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St.-Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru