

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ЦИНКА, КОБАЛЬТА И ЖЕЛЕЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

С. А. Шахмарданова¹, А. З. Шахмарданов²

¹Московский государственный гуманитарно-экономический университет

²Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных Россельхозакадемии, г. Боровск

Поступила в редакцию 23.04.2014 г.

Аннотация. В тесте «открытое поле» показано, что металлокомплексы цинка, кобальта и железа производные 1-алкенилимидазола оказывают седативный эффект на индивидуальное поведение лабораторных крыс. В опытах на белых нелинейных мышках-самцах изучаемые соединения проявляли выраженный защитный эффект в условиях острой гипоксии разного генеза в широком диапазоне доз (5-250 мг/кг, в/б), превышающий действие известных антигипоксантов: этомерзола (25-100 мг/кг, в/б), мексидола (100 мг/кг, в/б) и нооглютила (25-100 мг/кг, в/б), что может являться одним из возможных механизмов седативного действия.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, «открытое поле», поведение.

Abstract. In the «open-field» test shown, that the complexes of zinc, cobalt and iron derivatives of 1-alkenylimidazol have a sedative effect on the individual behaviour of laboratory rats. In the experiments on white nonlinear mice-males of the studied compounds showed a pronounced a protective effect in acute hypoxia different Genesis in a wide range of doses (5-250 mg/kg, i/p) exceeding the action of known antihypoxants: ethomerzol (25-100 mg/kg, i/p), mexidol (100 mg/kg, i/p) and noogluthil (25-100 mg/kg, i/p), which may be of the possible mechanisms of the sedative action.

Key words: hypoxia, antihypoxants, «open-field», behaviour.

Структуры головного мозга обладают наибольшей чувствительностью к дефициту кислорода, что объясняется чрезвычайной интенсивностью пластического и энергетического обмена в нейронах и клетках нейроглии. Гипоксия вызывает каскад метаболических изменений в мозговых структурах, нарушая целый ряд процессов, в том числе, поведенческие. Однако до сих пор вопросы о повреждающем действии гипоксии на те или иные формы поведения и способы его коррекции остаются малоизученными.

Включение в комплексную терапию нарушений мозгового кровообращения препаратов с антигипоксическим действием является патогенетически обоснованным. Однако арсенал антигипоксантов невелик, широта и эффективность их

лечебных доз небольшие, некоторые оказывают нежелательные побочные эффекты, положительное действие проявляется не при всех видах гипоксии. В связи с этим поиск новых антигипоксантов до сих пор остается актуальной задачей современной клинической фармакологии.

В качестве средств фармакологической защиты в условиях острой гипоксии было изучено 4 производных 1-алкенилимидазола: Ацизол (бис(1-винилимидазол) цинкдиацетат), Тетравим (тетравинилимидазол железа трихлорид), Кобазол (тетравинилимидазол кобальтдихлорид), СоALL (бис(1-аллилимидазол кобальтдихлорид), синтезированных в Иркутском институте химии СО РАН. Перспективность изучаемых соединений подтверждает тот факт, что их ингредиенты (цинк, железо, кобальт и имидазол) являются естественными участниками энзиматических реакций, про-

текающих в биологической системе, что свидетельствует о безопасности применения.

Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование антигипоксического действия металлокомплексных производных 1-алкенилимидазола и известных антигипоксантов этомерзола, мексидола и нооглютила, а также изучение их влияния на индивидуальное поведение животных.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Антигипоксическое действие соединений исследовали на 1290 белых нелинейных мышах-самцах массой 19-23 г, исследовательское поведение в «открытом поле» - на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. В каждой серии опыта была контрольная и подопытная группа, в которые подбирали животных одинаковой массы.

Острую гипобарическую гипоксию (ОГБГ) моделировали в электровакуумной печи путем «поднятия» животных на «высоту» 10000 м над уровнем моря со скоростью 50 м/с, откачивая воздух с помощью вакуумного насоса из герметичной рабочей камеры. Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) вызывали помещением каждого животного в аптечный шланглас из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Острую гемическую гипоксию (ОГеГ) моделировали введением мышам под кожу спины натрия нитрита в дозе 400 мг/кг. Острую гистотоксическую гипоксию (ОГтГ) вызывали введением мышам под кожу спины 0,2% раствора натрия нитропруссиды в дозе 20 мг/кг. На всех моделях регистрировали продолжительность жизни животных в минутах [1].

Для оценки индивидуального поведения лабораторных животных применяли тест «открытое поле» [2]. «Поле» представляет собой открытую камеру размером 100x100 см, ограниченную непрозрачными бортами высотой 20 см и окрашенную в белый цвет. Дно камеры расчерчено на квадраты размером 10x10 см с круглыми отверстиями – «норками» в центре, диаметром 3 см. В левый угол «поля» помещали крысу и в течение 3-х минут регистрировали элементы поведения – паттерны [3]. Были изучены также интегральные характеристики поведения: эмоциональная реактивность (ЭР), эмоциональная тревожность (ЭТ), ориентировочно-исследовательская активность (ОИА) и коэффициент подвижности (КП). ЭР представляет собой сумму неподвижных паттернов «сидит» и «фризинг» (ЭР=С+Ф). ЭТ складывается из числа элементов поведения подвижно-

сти на месте: «движение на месте», «вертикальная стойка» и «стойка с упором» (ЭТ=ДнМ+Вс+Су). ОИА – сумма активных паттернов «перемещение», «обнюхивание» и «норка» (ОИА=П+О+Н). КП – отношение паттерна «перемещение» к эмоциональной реактивности (КП=П/ЭР) [4].

Для оценки антигипоксического эффекта металлокомплексные соединения вводили внутрибрюшинно (в/б) в диапазоне доз от 1 до 250 мг/кг за 1 час до начала регистрации избранного показателя или действия гипоксии. Срок введения и дозы были выбраны на основании известных данных о фармакологической активности производных 1-алкенилимидазола [5; 6]. При изучении поведения животных в «открытом поле» металлокомплексы вводили в дозе, занимающей среднее положение в ряду эффективных антигипоксических доз. Лекарственные средства сравнения этомерзол, мексидол и нооглютил вводили таким же путем в дозах, которые по данным литературы, оказывают эффект при той или иной патологии [7-9]. Животным контрольных групп тем же путем и в тот же срок вводили равный объем дистиллированной воды.

Нормальность выборок проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Так как выборки имели близкое к нормальному распределение, значимость различий между экспериментальными группами определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений Стьюдента с поправкой Бонферрони.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, характеризующие влияние производных 1-алкенилимидазола на выживаемость мышей в условиях острой гипоксии, представлены в табл. 1.

Исследование антигипоксической активности свидетельствует о том, что на 4-х моделях острой гипоксии производные 1-алкенилимидазола под шифрами Ацизол, Тетравим, Кобазол и СоALL оказывают более выраженный защитный эффект в широком диапазоне доз (Ацизол - 10-100 мг/кг, в/б на 38-176%; Тетравим – 5-250 мг/кг, в/б на 20-127%; Кобазол – 10-150 мг/кг, в/б на 22-138%; СоALL – 10-100 мг/кг, в/б на 17-181%), чем известные антигипоксанты: этомерзол (25-100 мг/кг, в/б на 14-57%), мексидол (100 мг/кг, в/б на 14-23%) и нооглютил (25-100 мг/кг, в/б на 16-74%).

Как видно из представленных данных этологического эксперимента (рис. 1), через 1 час после

Таблица 1.
Сравнительное влияние металлокомплексов производных 1-алкенилимидазола и лекарственных средств сравнения на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии по сравнению с контролем, принятым за 100%

Шифр соединения	Доза, мг/кг									
	1	5	10	25	50	100	150	200	250	
Острая гипобарическая гипоксия										
Кобазол	-	113±7	138±6*	154±12*	200±10*	238±8*	133±7*	-	-	
Ацизол	-	95±6	216±14*	276±18*	222±9*	162±12*	-	-	-	
Тетравим	114±9	154±5*	227±5*	182±5*	190±6*	187±9*	197±6*	207±6*	200±9*	
СоALL	-	118±17	133±5*	254±10*	281±16*	263±13*	-	-	-	
Этомерзол	-	-	-	98±10	108±11	157±9*	-	-	-	
Мексидол	-	-	-	94±11	90±16	91±19	-	-	-	
Нооглотил	-	-	-	174±8*	134±8*	137±7*	-	-	-	
Острая гипоксия с гиперкапнией										
Кобазол	-	-	99±4	122±5*	139±6*	154±4*	152±4*	-	-	
Ацизол	-	-	103±5	138±9*	199±8*	174±5*	-	-	-	
Тетравим	-	-	110±5	107±5	197±7*	175±5*	150±5*	145±5*	142±4*	
СоALL	-	-	117±4*	117±2*	141±6*	136±8*	-	-	-	
Этомерзол	-	-	-	96±8	96±9	132±3*	-	-	-	
Мексидол	-	-	-	92±6	104±7	123±5*	-	-	-	
Нооглотил	-	-	-	119±4*	126±4*	138±4*	-	-	-	
Острая гемическая гипоксия										
Кобазол	-	-	-	99±3	134±7*	157±5*	117±7	-	-	
Ацизол	-	-	-	114±12	161±11*	192±6*	-	-	-	
Тетравим	-	-	-	113±4	123±5*	137±8*	131±9*	126±3*	126±5*	
СоALL	-	103±3	151±8*	135±7*	155±5*	187±4*	-	-	-	
Этомерзол	-	-	-	125±7*	143±4*	106±8	-	-	-	
Мексидол	-	-	-	94±9	99±5	114±2*	-	-	-	
Нооглотил	-	-	-	116±3*	130±5*	123±5*	-	-	-	
Острая гистотоксическая гипоксия										
Кобазол	-	-	96±13	129±6*	140±7*	166±5*	244±12*	-	-	
Ацизол	-	-	-	88±10	98±20	-	-	-	-	
Тетравим	104±10	131±7*	135±7*	131±6*	136±8*	121±2*	129±6*	125±9*	120±5*	
СоALL	-	108±3	117±3*	139±6*	175±5*	180±3*	-	-	-	
Этомерзол	-	-	-	114±4*	106±5	94±7	-	-	-	
Мексидол	-	-	-	106±4	106±3	108±5	-	-	-	
Нооглотил	-	-	-	-	106±3	120±3*	-	-	-	

Примечание. * - статистически достоверные различия ($P < 0,05$) по сравнению с контролем; ** - данные представлены как $M \pm m$, где M - значение средней арифметической по отношению к контролю, принятому за 100%, m - стандартная ошибка средней, выраженная в % к средней арифметической величине.

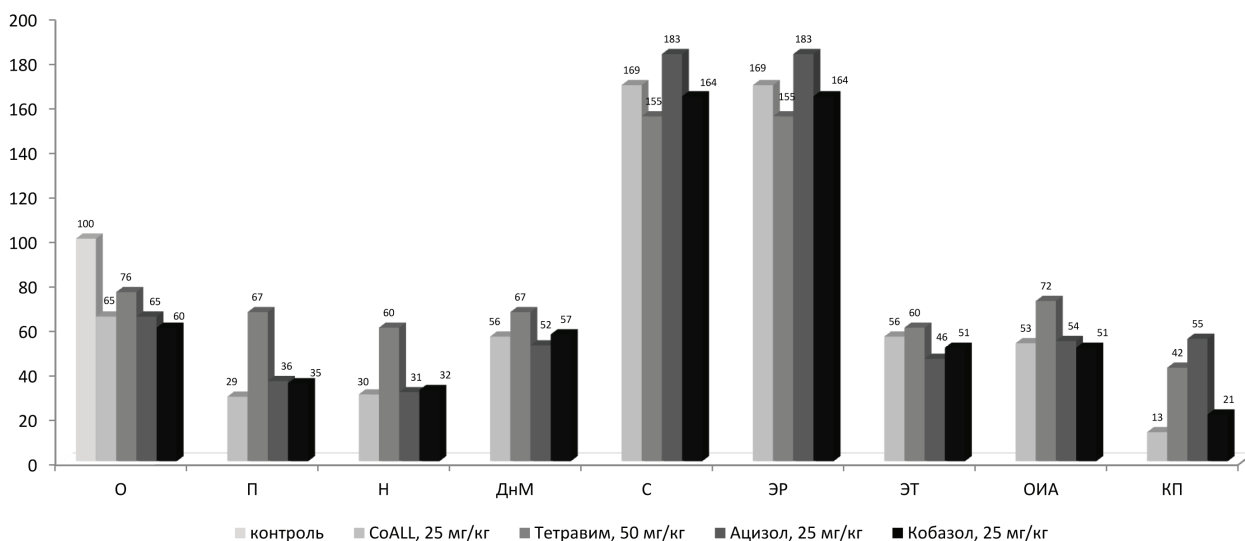


Рис. 1. Влияние производных 1-алкенилимидазола на объем и структуру поведения крыс в «открытом поле». Приведены значения в % к контролю, принятому за 100%. Различия достоверны ($P < 0,05$) (t-критерий Стьюдента). Обозначения: О – обнюхивание, П – перемещение, Н – норка, ДнМ – движение на месте, С – сидит, ЭР – эмоциональная реактивность, ЭТ – эмоциональная тревожность, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность, КП – коэффициент подвижности

введения соединений во всех экспериментальных группах крыс наблюдалась тенденция к уменьшению активности по сравнению с контрольными животными. Отмечалось уменьшение количества паттернов «обнюхивание» на 24-40%, «движение на месте» - на 33-48%, «норка» - на 40-70%, «перемещение» - на 33-71%, увеличивался объем паттерна «сидит» на 55-83%.

Изучаемые металлокомплексные производные изменяли также интегральные показатели индивидуального поведения крыс. ЭР увеличивалась на 55-83%, ЭТ уменьшалась на 40-54%, ОИА – на 28-49%, КП – на 45-87% по сравнению с контрольными значениями.

Повышение эмоциональной реактивности опытных животных по сравнению с контрольными группами свидетельствует о седативном действии исследуемых соединений на эмоциональную и двигательную сферы ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных по фармакологической активности исследуемых нами металлокомплексных соединений можно рекомендовать их для дальнейшего изучения с целью выяснения механизма антигипоксического действия, а также оценки эффективности при иных путях введения.

Таким образом, изучение и анализ результатов исследования позволяют сделать заключение

о том, что металлокомплексные соединения цинка, железа и кобальта производные 1-алкенилимидазола под шифрами Ацизол, Тетравим, Кобазол и CoALL проявляют выраженное седативное действие на индивидуальное поведение крыс по тесту «открытое поле». Изученные металлокомплексные соединения по степени выраженности антигипоксического эффекта в условиях 4-х видов острой гипоксии (увеличение продолжительности жизни подопытных мышей по сравнению с контролем на 17-181%) в диапазоне исследуемых доз (5-250 мг/кг) превосходят известные антигипоксанты: этомерзол, мексидол и нооглютил, что может являться одним из возможных механизмов проявляемого седативного действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. проф. Л.Д. Лукьяновой. — М., 1990. — 18 с.
2. Пошивалов В.П. Исследование нейротологических механизмов действия психотропных средств: дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1982. — 364 с.
3. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. — М., 1991. — 398 с.
4. Новиков В.Е. Влияние антигипоксанта ПҚ 226 на поведение мышей в «открытом поле» / В.Е.

Новиков, М.В. Арбаева, Э.А. Парфенов // Психофармакология и биологическая наркология. — 2005. — Т. 5. — № 3. — С. 979-983.

5. Производные 1-аллилимидазола / Б.А. Трофимов [и др.] // Патент России № 2430090. 2009. Бюл. №. 27.

6. Производные 1-алкенилимидазола / Б.А. Трофимов [и др.] // Патент России № 2397175. 2008. Бюлл. № 23.

7. Катунина Н.П. Экспериментальное изучение антигипоксической активности новых физиологически совместимых антиоксидантов на моделях острой

гемической и гистотоксической гипоксии / Н.П. Катунина, М.П. Катунин, Е.В. Афонина // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 100.

8. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина / А.И. Курбанов [и др.] // Психофармакол. и биол. наркол. — 2006. — Т. 6. — № 1. — С. 1149-1153.

9. Изучение антигипоксической активности новых металлокомплексных соединений производных алкенилимидазола / Е.Н. Стратиенко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 8. — С. 76-78.

Шахмарданова Светлана Анатольевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры психологии и педагогики Московского государственного гуманитарно-экономического университета, г. Москва; 8-929-532-02-50; e-mail: lebedeva502@yandex.ru

Shakhmardanova Svetlana A. — candidate of biologic Sciences, associate Professor of the Department of psychology and pedagogics Moscow State humanitarian-economic University; 8-929-532-02-50; e-mail: lebedeva502@yandex.ru

Шахмарданов Аслан Зияудинович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных Россельхозакадемии, г. Боровск; 8-926-206-03-36; e-mail: devachka62@mail.ru

Shakhmardanov Aslan Z. — candidate of biologic Sciences, leading researcher of the All-Russian scientific research Institute of physiology, biochemistry and nutrition of farm animals, Borovsk; 8-926-206-03-36; e-mail: devachka62@mail.ru