

Вопросы общей патологии

УДК 577.121.7+616.001.8

ВЛИЯНИЕ НОВОГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСА КОБАЛЬТА С АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ОБМЕН

С. А. Шахмарданова, кандидат биологических наук

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ

Цель – сравнить влияние 2,4-динитрофенола (DNP) и нового металлокомплекса кобальта – производного N-аллилимидазола под шифром CoALL, а также их сочетания на потребление кислорода и ректальную температуру экспериментальных животных.

Материал и методы. Исследования проведены на 40 белых нелинейных мышах-самцах массой 19–23 г, разделенных на контрольную и подопытные группы, в которые подбирали животных одинаковой массы. Потребление кислорода исследовали в аппарате закрытого типа конструкции С. В. Миропольского в течение 9–12 минут после предварительной 10-минутной адаптации животных в респираторной камере. Ректальную температуру измеряли с помощью электрического медицинского термометра. CoALL вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг за 1 час до начала регистрации показателей. DNP применяли внутривентриально в дозе 5 мг/кг, при введении которой повышаются потребление кислорода и ректальная температура у мышей.

Результаты. Под влиянием CoALL потребление кислорода и ректальная температура у мышей снижались, а при введении DNP, наоборот, увеличивались. При сочетанном применении CoALL с DNP избранные показатели окислительного процесса у мышей существенно не отличались от исходных значений.

Заключение. CoALL и DNP оказывают противоположное влияние на показатели окислительного обмена, что свидетельствует об уменьшении разобщения окисления с фосфорилированием под влиянием CoALL.

Ключевые слова: окислительный обмен, потребление кислорода, ректальная температура, антигипоксанты.

Ответственный за переписку (corresponding author): lebedeva502@yandex.ru

Окислительный обмен осуществляется за счет аэробных и анаэробных процессов и играет важную роль в получении энергии для функционирования клеток, органов, систем и организма в целом. Одним из ключевых показателей интенсивности аэробных механизмов энергообеспечения является потребление кислорода. Температура тела – тоже важный показатель скорости окислительных процессов, протекающих в организме. В связи с этим в экспериментах на лабораторных животных тесты потребления кислорода и ректальной температуры используют для изучения влияния факторов различной природы на течение окислительного обмена.

Известно, что некоторые вещества с антигипоксическим действием снижают температуру тела и интенсивность обмена веществ в тканях, что способствует уменьшению потребления кислорода [3, 5, 7]. Изменение показателей окислительного обмена позволяет судить о возможном меха-

низме антигипоксического действия химических соединений.

В экспериментальной фармакологии для выяснения механизма действия потенциальных лекарственных средств на клеточном уровне используют разобщитель окислительного фосфорилирования DNP. Это химическое соединение образует ионные «дыры» в мембране митохондрий, в результате чего ионы из межмембранного пространства проходят через мембрану в матрикс, минуя протонные каналы АТФ-синтазы. Это приводит к исчезновению электрохимического потенциала и прекращению синтеза АТФ. В результате разобщения дыхания и фосфорилирования количество АТФ снижается, а АДФ увеличивается, возрастают скорость окисления NADH и FADH₂, количество поглощённого кислорода, но энергия рассеивается в виде тепла.

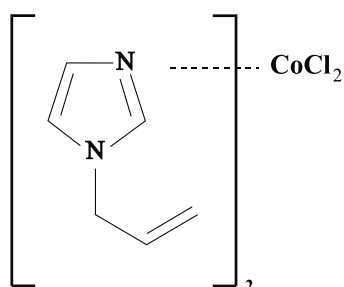
В настоящее время показано, что антигипоксическая активность нового комплекса кобальта на основе N-аллилимидазола под шифром CoALL проявляется в широком диапазоне доз (10–100 мг/кг, в/б) при острой гипоксии различного генеза: (гипобарической – на 33–181%, гемической – на 35–87%, гистотоксической – на 17–83%, гипоксии с гиперкапнией – на 17–41% по сравнению с животными контрольных групп). Защитный эффект CoALL превосходит действие известных антигипоксантов и/или антиоксидантов: этомерзола, мексидола и нооглютила [4, 8].

Цель исследования – сравнить влияние DNP, CoALL и их сочетания на потребление кислорода и ректальную температуру экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Способ получения комплекса кобальта на основе N-аллилимидазола под шифром CoALL, синтезированного в Иркутском институте химии СО РАН, описан ранее [8].

Структурная формула соединения представлена на рис.



Исследование проведено на 40 белых нелинейных мышах-самцах массой 19–23 г в соответствии с правилами лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н) и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) на базе научно-исследовательской лаборатории химических соединений и лекарственных средств для экстремальных условий Брянского государственного университета имени академика И. Г. Петровского.

При проведении эксперимента животные были разделены на группы. Первой (контрольной) группе вводили дистиллированную воду, второй группе – DNP в дозе 5 мг/кг, при введении которой повышаются потребление кислорода и ректальная температура у мышей [2]. Подопытные животные третьей группы получали CoALL в дозе 25 мг/кг, занимающей среднее положение в ряду эффективных антигипоксических доз, а животные четвертой группы – DNP + CoALL (5 и 25 мг/кг со-

ответственно). Соединения вводили внутривентриально за 1 час до начала регистрации показателей.

Интенсивность окислительного обмена определяли по величине потребления кислорода и ректальной температуре у одних и тех же животных. Потребление кислорода исследовали в аппарате закрытого типа конструкции С. В. Миропольского в течение 9–12 минут после предварительной 10-минутной адаптации животных в респираторной камере. Количество потребляемого мышами кислорода рассчитывали в мл/мин [6]. Ректальную температуру измеряли с помощью электрического медицинского термометра.

Статистическую обработку полученных данных проводили параметрическими методами с помощью компьютерной программы Microsoft Excel XP в среде Windows XP и Statistica 6.0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро – Уилка. Так как выборки имели близкое к нормальному распределению, значимость различий между экспериментальными группами определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия между сравниваемыми величинами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное потребление кислорода интактными мышами было равно $5,00 \pm 0,18$ мл/мин на 100 г массы тела, что соответствует данным литературы [2, 10]. У животных контрольной группы потребление кислорода существенно не изменялось через 1 и 24 часа после введения дистиллированной воды.

Потребление кислорода мышами через 1 час после введения CoALL в дозе 25 мг/кг статистически значимо снижалось по сравнению с исходными значениями на 38%, а спустя 24 часа существенно не отличалось от исходной величины. DNP в дозе 5 мг/кг существенно повышал потребление кислорода мышами спустя 1 час после введения (на 38%, $p < 0,05$), а через сутки не проявлял такого действия (табл. 1).

При сочетанном введении DNP (5 мг/кг) с CoALL (25 мг/кг) потребление кислорода животными статистически значимо снижалось через 1 час на 16% по сравнению с контрольной группой и практически не отличалось от исходной вели-

Таблица 1. Влияние CoALL (25 мг/кг), DNP (5 мг/кг) и их сочетаний на потребление кислорода мышами (n = 10)

Характер воздействия	Потребление кислорода, мл/мин на 100 г массы тела						
	исходное, М ± m	через 1 час			через 24 часа		
		М ± m	%	p	М ± m	%	p
Контроль	5,00 ± 0,18	5,00 ± 0,18	100	0,5	5,00 ± 0,18	100	0,5
DNP	5,10 ± 0,18	6,90 ± 0,35	138*	0,001	5,10 ± 0,27	102*	0,5
CoALL	5,00 ± 0,18	3,10 ± 0,27	62*	0,001	5,00 ± 0,35	100*	0,5
CoALL + DNP	5,00 ± 0,18	4,20 ± 0,18	84*	0,01	5,10 ± 0,35	102*	0,5

Примечание: знаком * отмечены значения по отношению к контрольным, принятым за 100%.

Таблица 2. Влияние CoALL (25 мг/кг), DNP (5 мг/кг) и их сочетаний на ректальную температуру мышей (n = 10)

Характер воздействия	Ректальная температура, °C						
	исходная, М ± m	через 1 час			через 24 часа		
		М ± m	%	p	М ± m	%	p
Контроль	37,00 ± 0,05	36,90 ± 0,06	100	–	37,00 ± 0,05	100	–
DNP	36,90 ± 0,05	39,60 ± 0,05	107*	0,001	36,90 ± 0,11	99*	0,5
CoALL	37,00 ± 0,05	33,50 ± 0,12	91*	0,001	36,70 ± 0,12	99*	0,5
CoALL+DNP	37,00 ± 0,05	36,60 ± 0,05	99*	0,5	36,60 ± 0,05	99*	0,5

Примечание: знаком * отмечены значения по отношению к контрольным, принятым за 100%.

ны через 24 часа. Следовательно, CoALL снижал потребление кислорода и уменьшал неблагоприятное влияние DNP на этот показатель.

Исходная ректальная температура у интактных мышей была в пределах от 36,8 ± 0,3 до 37,3 ± 0,1°C, что совпадает с данными литературы [2, 10]. Ректальная температура у мышей, которым вводили дистиллированную воду, через 1 и 24 часа от начала опыта не изменялась (табл. 2).

Через 1 час после инъекции CoALL ректальная температура у опытных мышей снизилась на 9% (p < 0,05) по сравнению с контрольными показателями, а спустя сутки от начала опыта не отличалась от исходной. Введение DNP в дозе 5 мг/кг через 1 час вызывало значительное повышение ректальной температуры (до 39,6°C), и только спустя 24 часа она возвращалась к исходному уровню. При сочетанном введении CoALL и DNP в тех же дозах ректальная температура мышей существенно не отличалась от исходного значения на обоих сроках наблюдения.

Многие исследователи считают надёжным способом повышения устойчивости к дефициту кислорода применение веществ, снижающих скорость метаболизма [1, 9]. Снижение потребления кислорода мышами под воздействием нового комплекса кобальта, возможно, обусловлено его способностью переводить аэробное окисление

в анаэробное, при котором потребность в кислороде уменьшается. Восстановление газообмена у мышей через 24 часа после введения соединения может быть следствием его значительным выведения к этому сроку и запуска метаболизма с образованием компонентов, не влияющих на потребление кислорода. Получение энергии более экономичным путем связано, по-видимому, с тем, что соединение уменьшает разобщение окисления с фосфорилированием в митохондриях.

ВЫВОДЫ

Исследованное соединение и DNP оказывали противоположное влияние на показатели окислительного обмена. Под влиянием CoALL потребление кислорода и ректальная температура у мышей снижались, а при введении DNP, наоборот, увеличивались. При сочетанном введении CoALL с DNP избранные показатели окислительного процесса у мышей существенно не отличались от исходных значений.

Следовательно, в условиях проведенного эксперимента разобщитель окислительного фосфорилирования DNP и исследованный металлокомплекс с антигипоксическим действием под шифром CoALL оказывали противоположное влияние на одни и те же процессы образования энергии в клетке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безкицкий, Э. Н. Расширение функциональных возможностей организма водолазов путем комбинированного применения ГБО и гипоксической тренировки / Э. Н. Безкицкий, П. А. Емушинцев, С. М. Groshilin // *Материалы V Всероссийской конференции «Медико-физиологические проблемы экологии человека»*. – Ульяновск, 2011. – С. 111–113.
2. Егорова, С. Е. Влияние производного 1-алкилимидазола под шифром Аллим-1 на потребление кислорода и ректальную температуру мышей / С. Е. Егорова // *«Актуальные вопросы коррекции экстремальных состояний» : матер. междунар. науч.-практ. конф.* – Брянск, 2013. – С. 96–99.
3. Зарубина, И. В. Молекулярная фармакология антигипоксантов. / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2004. – 368 с.
4. Изучение фармакологической активности нового кобальтового комплекса / С. А. Лебедева, З. Х. Бабаниязова, С. П. Нечипоренко, С. К. Богус // *Кубанский научный медицинский вестн.* – 2010. – № 7 (121). – С. 93–96.
5. Костюченко, А. Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А. Л. Костюченко, Н. Ю. Семиголовский // *ФАРМиндекс: ПРАКТИК*. – 2002. – Вып. 3. – С. 102–122.
6. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / под ред. И. В. Саноцкого. – М., 1970. – 344 с.
7. Новиков, В. Е. Фармакологические свойства нового антигипоксанта рПроизводные 1-аллилимидазола : пат. 2430090 Рос. Федерация : МПК⁷ C07D233/54, C07F3/06, C07F15/06, A61K31/4164, A61P43/00 / Трофимов Б. А., Бабаниязов Х. Х., Станкевич В. К., Нечипоренко С. П., Бабаниязова З. Х., Паршина Л. Н., Баринов В. А., Самойлов Н. Н., Лебедева С. А., Щеголева И. К., Стратиенко Е. Н. ; заявитель и патенто-обладатель закрытое акционерное общество «Ацизол Фарма». – № 2009139214/04 ; заявл. 26.10.2009 ; опубл. 27.09.2011, Бюл. № 27. – 4 с.
8. Сороко, С. И. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии / С. И. Сороко, Э. А. Бурых // *Физиология человека*. – 2004. – Т. 30, № 2. – С. 58–66.
9. Сравнительное изучение влияния некоторых физиологически совместимых антиоксидантов на окислительный обмен / Е. В. Афолина, И. В. Ильина, М. П. Катунин [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестн.* – Краснодар, 2006. – № 12 (93). – С. 85–86.

NEW COBALT METAL COMPLEX WITH ANTIHYPOXIC ACTIVITY: INFLUENCE ON OXIDATIVE EXCHANGE

S. A. Shakhdarmanova

ABSTRACT

Objective – to compare the influence of 2,4 dinitrophenol (DNP) and new cobalt metal complex – N-allilimidazol derivative (cipher CoALL) also as their combination on oxygen consumption and rectal temperature in experimental animals.

Material and methods. The experiments were performed on 40 white unbred male mice, their mass was amounting to 19–23 g; animals were divided into control and case groups with similar body mass. Oxygen consumption was examined by closed type apparatus (S. V. Miropolsky construction) during 9–12 minutes after animal preliminary adaptation in respiratory chamber within 10 minutes. Rectal temperature was measured by electric medical thermometer. Cobalt allilimidazol was injected intraperitoneally in the dose of 25 mg/kg 1 hour before indices registration start. Dinitrophenol was used intraperitoneally in the dose of 5 mg/kg and it resulted in the heightening of the parameters of oxygen consumption and rectal temperature in mice.

Results. Under the influence of cobalt allilimidazol the oxygen consumption and rectal temperature decreased and on the contrary after dinitrophenol injection these indices increased in mice. In combined use of cobalt allilimidazol and dinitrophenol the selected parameters of oxidative process in mice did not differ significantly from initial ones.

Conclusion. Cobalt allilimidazol and dinitrophenol exerted opposite influence on oxidative exchange parameters and it testified to the diminishment of disconnection of oxidation and phosphorylation under cobalt allilimidazol influence.

Key words: oxidative exchange, oxygen consumption, rectal temperature, antihypoxic agents.