

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №4

2016



УДК 612.273+615.2

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ И ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Гнеушев И.М.¹, Новиков В.Е.², Катунина Н.П.³

¹Брянская городская больница №1, Россия, 241034, Брянск, ул. Камозина, 11

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

³Брянский государственный университет имени акад. И.Г. Петровского, Россия, 241036, Брянск, ул. Бежицкая, 14

Резюме: целью экспериментального исследования явилось изучение антигипоксического эффекта новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии. Опыты проведены на мышах-самцах линии SHR массой 22-26 г. Острую гипоксию с гиперкапнией вызывали помещением мышей в аптечный штанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Острую гемическую гипоксию моделировали введением под кожу животных натрия нитрита в дозе 400 мг/кг (LD₁₀₀). Регистрировали продолжительность жизни животных в минутах. В ряду изученных новых производных никотиновой кислоты выявлено комплексное соединение цинка под шифром πQ-1043, которое в условиях воздействия острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии в диапазоне доз 10-100 мг/кг увеличивало продолжительность жизни опытных мышей на 26-41%. По этому показателю антигипоксической активности соединение превосходило препараты сравнения натрия оксибутират и гипоксен. Соединение πQ-1043 представляет интерес в качестве перспективного антигипоксанта и рекомендуется для дальнейшего более глубокого экспериментального изучения его фармакологических свойств и возможного механизма действия.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, цинксодержащие производные никотиновой кислоты, антигипоксический эффект

ANTIHYPOXIC EFFECT OF NICOTINIC ACID DERIVATIVES IN ACUTE HYPOXIA WITH HYPERCAPNIA AND ACUTE HEMIC HYPOXIA

Gneushev I.M.¹, Novikov V.E.², Katunina N.P.³

¹Bryansk City Hospital №1, Russia, 241034, Bryansk, Kamozin St., 11

²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

³Bryansk State University named after academician I.G. Petrovsky, Russia, 241036, Bryansk, Bezhitskaya St., 14

Summary: the aim of the pilot study was to evaluate the effect of new antihypoxic zinc-containing nicotinic acid derivatives in acute hypoxia with hypercapnia and acute hemic hypoxia. Experiments were carried out on male mice of the SHR line weighing 22-26 g. Acute hypoxia with hypercapnia was caused by placing the mice in the pharmacy shtanglass made of transparent glass with a ground glass stopper, 250 ml in volume. Acute hematic hypoxia was simulated by subcutaneous administration of sodium nitrite at a dose of 400 mg/kg (LD₁₀₀). We recorded the duration of animal life in minutes. In the series of the new studied derivatives of nicotinic acid, a zinc complex compound with the πQ-1043 code was revealed, which in conditions of acute hypoxia with hypercapnia and acute hemic hypoxia at the dose ranging from 10 to 100 mg/kg increased the survival of mice by 26-41%. This indicator the antihypoxic activity of the compound was higher than that in the sodium hydroxybutyrate and hypoxen. The πQ-1043 compound is of interest as a promising antihypoxant and can be recommended for further more in-depth pilot study of its pharmacological properties and the possible mechanism of action.

Key words: hypoxia, antihypoxants, zinc-containing nicotinic acid, antihypoxic effect

Введение

Гипоксия часто осложняет клиническое течение основного заболевания, сочетается с нарушением регуляторных функций различных систем организма и включением типовых и специфических патологических реакций [6, 15]. Явления гипоксии сопровождаются самыми различными патологическими состояниями, которые встречаются при хирургических вмешательствах, при патологии родовой деятельности и осложненной беременности, при заболеваниях сердечно-

сосудистой системы, дыхательного аппарата, а также при некоторых инфекционных болезнях и острых отравлениях [7, 8].

В связи с этим очевидна актуальность проблемы разработки комплекса мероприятий по профилактике и коррекции состояний, вызванных гипоксией. Для обеспечения выживаемости человека в условиях кислородной недостаточности используют в основном индивидуальные средства защиты, тренировки. Однако снижение метаболических запросов организма при гипоксии может быть обеспечено применением лекарственных средств специфического действия, относящихся к классу антигипоксантов [5]. Поддержание жизнедеятельности организма на достаточно высоком уровне в условиях гипоксии с помощью эффективных фармакологических средств специфического действия имеет ряд преимуществ. В зависимости от возникающей ситуации, возможно, их применение, как с профилактической, так и с лечебной целью [1, 9]. В настоящее время арсенал лекарственных препаратов подобного спектра действия не полностью отвечает требованиям практической медицины [2, 16]. Поэтому поиск новых химических соединений и разработка на их основе лекарственных средств, быстро и адекватно повышающих продолжительность жизни в условиях острой гипоксии, является одним из важных вопросов экспериментальной и клинической фармакологии [3, 10].

Целью исследования явилось изучение антигипоксического эффекта новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии.

Методика

Опыты проведены на 920 мышах-самцах линии SHR массой 22-26 г. Так как влияние биологически активных веществ на организм зависит от времени суток, все исследования проводились в одно и то же время. Эксперименты проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

В сравнительном аспекте изучено влияние девяти новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты, относящихся к группе физиологически совместимых антиоксидантов (ФСаО), под шифрами π Q-1042, π Q-1043, π Q-1044, π Q-1045, π Q-1047, π Q-1048, π Q-1050, π Q-1051 и π Q-1052. Все соединения синтезированы доктором химических наук Э.А. Парфеновым в РОНЦ имени академика Н.Н. Блохина РАМН, и любезно предоставлены нам для изучения [17]. ФСаО вводили опытному животному в дозах 5, 10, 25, 50 и 100 мг/кг. Антигипоксическую активность новых соединений сравнивали с действием известных антигипоксантов - поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия (гипоксен) и натрия оксидом (натрия оксидбутират), которые применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Все вещества вводили внутривенно за 1 ч. до воздействия гипоксического фактора. Контрольным животным вводили в те же сроки и тем же путем равный объем растворителя.

Антигипоксическую активность соединений оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» [4]. Острую гемическую гипоксию (ОГЕГ) моделировали введением под кожу животного натрия нитрита в дозе 400 мг/кг (ЛД₁₀₀). Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) вызывали помещением каждого животного в аптечный шанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Регистрировали продолжительность жизни животных в минутах.

Статистическую обработку экспериментальных данных опытов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6,0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, исследованные химические соединения оказывали неоднозначное влияние на выживаемость экспериментальных животных при воздействии ОГсГк и ОГЕГ.

Таблица 1. Влияние цинксодержащих производных никотиновой кислоты и препаратов сравнения на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии

№ п/п	Шифр соединения	Доза, мг/кг	Кол-во мышей	Время жизни мышей в условиях ОГсГк, мин		Время жизни мышей в условиях ОГеГ, мин	
				M ± m	%	M ± m	%
А. Цинксодержащие производные никотиновой кислоты							
1	Контроль	-	10	29,8 ± 1,1	100	19,1 ± 1,2	100
	πQ-1042	10	10	33,1 ± 1,2	111	18,6 ± 0,4	97
	πQ-1042	25	10	36,1 ± 1,4	121*	22,7 ± 1,1	119*
	πQ-1042	50	10	30,9 ± 1,2	104	-	-
2	Контроль	-	10	28,7 ± 1,0	100	19,4 ± 0,6	100
	πQ-1043	5	10	31,1 ± 2,0	108	20,5 ± 1,1	105
	πQ-1043	10	10	37,8 ± 1,0	132*	24,4 ± 0,9	126*
	πQ-1043	25	10	38,2 ± 1,0	133*	24,8 ± 1,1	128*
	πQ-1043	50	10	37,9 ± 1,4	132*	25,9 ± 1,5	134*
	πQ-1043	100	10	36,2 ± 1,8	126*	27,4 ± 1,6	141*
3	Контроль	-	10	29,4 ± 1,0	100	19,2 ± 0,8	100
	πQ-1044	10	10	30,6 ± 1,6	104	20,4 ± 1,2	106
	πQ-1044	25	10	29,0 ± 1,2	99	19,4 ± 1,2	101
4	Контроль	-	10	27,9 ± 1,2	100	19,4 ± 0,9	100
	πQ-1045	10	10	27,4 ± 1,3	98	18,0 ± 1,3	93
	πQ-1045	25	10	26,1 ± 1,6	94	18,3 ± 1,4	94
5	Контроль	-	10	28,1 ± 0,4	100	19,2 ± 0,7	100
	πQ-1047	10	10	29,1 ± 0,5	104	20,9 ± 0,8	109
	πQ-1047	25	10	28,9 ± 0,5	103	20,3 ± 1,6	106
6	Контроль	-	10	28,5 ± 0,9	100	19,8 ± 0,7	100
	πQ-1048	10	10	27,4 ± 0,8	96	24,0 ± 0,5	121*
	πQ-1048	25	10	28,8 ± 1,9	101	24,5 ± 1,1	124*
	πQ-1048	50	10	-	-	25,1 ± 0,9	127*
7	Контроль	-	10	28,3 ± 1,3	100	18,8 ± 0,7	100
	πQ-1050	5	10	31,9 ± 1,8	110	-	-
	πQ-1050	10	10	33,6 ± 1,3	115	17,1 ± 1,4	91
	πQ-1050	25	10	34,2 ± 1,1	121*	19,1 ± 1,8	102
	πQ-1050	50	10	35,6 ± 1,6	126*	-	-
	πQ-1050	100	10	35,9 ± 1,8	127*	-	-
8	Контроль	-	10	27,8 ± 0,9	100	19,3 ± 1,1	100
	πQ-1051	5	10	27,5 ± 0,6	99	20,0 ± 1,2	104
	πQ-1051	10	10	33,1 ± 0,4	119*	23,7 ± 1,0	123*
	πQ-1051	25	10	29,6 ± 2,0	103	24,3 ± 0,8	126*
	πQ-1051	50	10	-	-	25,1 ± 0,8	130*
9	Контроль	-	10	29,0 ± 0,9	100	19,3 ± 1,1	100
	πQ-1052	10	10	24,6 ± 1,1	85*	20,6 ± 1,1	107
	πQ-1052	25	10	24,4 ± 0,9	84*	20,4 ± 1,2	106
Б. Лекарственные средства сравнения							
1	Контроль	-	10	27,7 ± 1,2	100	14,1 ± 0,7	100
	Гипоксен	25	10	25,9 ± 1,7	94	15,5 ± 0,9	110
	Гипоксен	50	10	30,0 ± 1,9	109	16,0 ± 0,3	114
	Гипоксен	100	10	34,2 ± 1,7	124*	16,8 ± 0,8	119*
2	Контроль	-	10	28,8 ± 1,1	100	17,2 ± 1,5	100
	Na оксibuтират	25	10	29,0 ± 1,5	101	17,2 ± 0,6	100
	Na оксibuтират	50	10	32,8 ± 2,8	114	20,3 ± 0,5	118
	Na оксibuтират	100	10	34,9 ± 1,5*	121*	21,6 ± 0,9	126*

Примечание: * – различия с контролем достоверны (p<0,05)

В ряду изученных производных никотиновой кислоты выявлено пять химических соединений (πQ-1042, πQ-1043, πQ-1048, πQ-1050 и πQ-1051), которые увеличивали продолжительность жизни мышей при острой гипоксии. Из них наиболее активным было соединение под шифром πQ-1043, которое увеличивало время жизни подопытных животных в четырех дозах, равных 10, 25, 50 и 100 мг/кг на обеих моделях гипоксии. В условиях ОГсГк этот показатель увеличился соответственно на 32, 33, 32 и 26%, а в условиях ОГеГ – соответственно на 26, 28, 34 и 41%.

Соединение π Q-1042 повышало резистентность мышей к ОГсГк и ОГеГ незначительно (около 20%) в одной дозе, равной 25 мг/кг. Соединение π Q-1050 было эффективно только в условиях ОГсГк и увеличивало время жизни мышей в дозах 25, 50 и 100 мг/кг соответственно на 21, 26 и 27% при сравнении с контролем. При моделировании ОГеГ данное соединение существенно не влияло на продолжительность жизни подопытных животных. Соединения π Q-1048 и π Q-1051, наоборот, проявляли антигипоксический эффект только на модели ОГеГ в трех дозах 10, 25 и 50 мг/кг, увеличивая продолжительность жизни мышей соответственно на 21, 24, 27% и на 23, 26 и 30%.

Соединения под шифрами π Q-1044, π Q-1045 и π Q-1047 в исследованных дозах не оказывали какого-либо эффекта на продолжительность жизни мышей как при моделировании ОГсГк, так и в условиях ОГеГ. Вещество под шифром π Q-1052 оказывало негативное влияние на продолжительность жизни мышей в условиях ОГсГк. При введении этого вещества в дозах 10 и 25 мг/кг время жизни мышей уменьшалось на 15-16%.

При исследовании препаратов сравнения установлено, что гипоксен и натрия оксибутират увеличивают время жизни мышей в условиях ОГсГк и ОГеГ в дозах 100 мг/кг. Оба препарата при моделировании ОГсГк и ОГеГ проявляли антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных соответственно на 24 и 19% (гипоксен) и 21 и 26% (натрия оксибутират) в сравнении с контролем.

Сравнительный анализ результатов опытов позволяет заключить, что цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром π Q-1043 по выраженности антигипоксического действия, проявляющегося в увеличении продолжительности жизни экспериментальных животных в условиях ОГсГк и ОГеГ, и широте эффективных доз значительно превосходит другие исследованные соединения никотиновой кислоты, а также известные лекарственные средства с антигипоксической активностью (гипоксен и натрия оксибутират). На наш взгляд, это соединение представляет интерес для дальнейшей разработки в качестве перспективного антигипоксанта и требует более глубокого изучения его фармакологических свойств и возможного механизма действия.

Выявленный антигипоксический эффект в ряду новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты, в том числе соединения π Q-1043, может быть обусловлен несколькими механизмами. Например, регуляцией прооксидантно-оксидантного баланса, нарушаемого в условиях гипоксии вплоть до развития оксидативного стресса [13]. Возможно также влияние изученных соединений на энергетический обмен клетки, например, через митохондриальные мишени [11, 12, 14]. Не исключаются и другие механизмы. Учитывая, что данные производные представляют собой комплексные соединения природных антиоксидантов с металлами переходной валентности, можно предполагать, что их антигипоксический эффект реализуется с участием различных регуляторных систем и механизмов адаптации.

Выводы

1. Цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром π Q-1043 в диапазоне доз 10-100 мг/кг проявляет высокую антигипоксическую активность на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии, увеличивая продолжительность жизни экспериментальных животных на 26-41%.
2. Соединение π Q-1043 по влиянию на продолжительность жизни экспериментальных животных в условиях острой гипоксии превосходит препараты сравнения поли(дигидроксифенилен) тиосульфат натрия (гипоксен) и натрия оксибат (натрия оксибутират) и заслуживает внимания для дальнейшего экспериментального изучения в качестве перспективного антигипоксанта.

Литература

1. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.

3. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
4. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 18 с.
5. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
6. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
7. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
8. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
9. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
13. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21.
14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
15. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
16. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
17. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biometalls and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy // Nova Science Publishers. – New York. – 2001. – P. 278.

Информация об авторах

Гнеушев Игорь Михайлович – врач-хирург ГАУЗ «Брянская городская больница №1» Минздрава России. E-mail: gneushev68@mail.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Катунина Наталья Павловна – доктор биологических наук, профессор кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского» Минобрнауки России. E-mail: npkatunina@mail.ru