

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.092.9

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА НА УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС

С.А. ШАХМАРДАНОВА¹
А.З. ШАХМАРДАНОВ²

¹Московский государственный
гуманитарно – экономический
институт

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

e-mail: lebedeva502@yandex.ru

В статье представлены результаты влияния двух новых металлокомплексов кобальта на основе 1-алкенилимидазола с антигипоксическим действием на выработку условного рефлекса избегания у белых беспородных крыс в условиях гипоксии. Показано, что изучаемые соединения существенно ослабляли негативное действие острой гипобарической гипоксии на латентное время рефлекса и выработку положительной реакции на условный раздражитель. Это позволяет заключить, что новые металлокомплексы кобальта повышают резистентность высших отделов центральной нервной системы животных к кислородному голоданию.

Ключевые слова: кобальт, условный оборонительный рефлекс избегания, острая гипобарическая гипоксия.

Центральная нервная система в тесной интеграции с эндокринной оказывает регулирующее влияние на функции тканей, органов и систем, обеспечивает согласованность их работы и функционирование организма как целого в меняющихся условиях внешней среды [5, 7]. Головной мозг обладает наибольшей чувствительностью к дефициту кислорода, что, безусловно, имеет принципиальное значение для его интегративной деятельности. Гипоксия вызывает каскад метаболических изменений в клетке, что влияет на 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. Кроме того, арсенал противогипоксических средств невелик, широта и эффективность лечебных доз небольшие, положительное действие проявляется не при всех видах гипоксии, некоторые оказывают нежелательные побочные эффекты, что ограничивает их применение.

Безопасными и эффективными для человека являются лекарственные средства, ингредиенты которых являются участниками энзиматических реакций и метаболизма в рамках природной потребности. Однако огромный перечень средств современной хемотерапии представлен синтетическими чужеродными для организма соединениями различного химического строения, действие которых направлено на блокирование биохимических процессов в биологической системе с целью достижения терапевтического эффекта путем снижения адаптационной реакции на повреждение.

В связи с вышеизложенным, изучение влияния новых антигипоксических средств, приближающихся по механизму действия к природным соединениям, на функции ЦНС представляет определенный интерес.

Цель исследования – изучение влияния 2-х новых металлокомплексов кобальта на основе 1-алкенилимидазола на выработку условного оборонительного рефлекса избегания (УОРИ) у белых беспородных крыс в условиях гипоксии.

Материалы и методы исследования. Исследуемые нами металлокомплексы кобальта под шифрами Кобазол (тетра-(1-винилимидазол)кобальтдихлорид) и CoALL (бис-(1-



аллилимидазол)кобальт дихлорид) синтезированы в Иркутском институте химии СО РАН. Проведенные ранее эксперименты по изучению антигипоксического действия данных соединений показали, что в условиях острой гипоксии разного генеза (гипобарической, гемической, гистотоксической, гипоксии с гиперкапнией) они обладают выраженным защитным эффектом. Так, в диапазоне доз 5-100 мг/кг Кобазол увеличивал время жизни белых беспородных мышей на 12-138%, а CoALL – на 17-181% по сравнению с животными контрольных групп. Защитный эффект Кобазола и CoALL превосходит действие известных антигипоксантов: этомерзола, мексидола, гипоксена и нооглютила [3, 4].

Перспективность изучаемых соединений подтверждает тот факт, что их ингредиенты (кобальт и имидазол) являются не чужеродными, а наоборот, обычными участниками энзиматических реакций, протекающих в биологической системе, что свидетельствует о безопасности их применения. Учитывая, что имидазольная группа гистидина – это ближайшая к гему функциональная группа глобина, мы предполагаем, что имеющиеся в структуре металлокомплексов лиганды винилимидазол (Кобазол) и аллилимидазол (CoALL) обеспечивают высокую биодоступность кобальта – экологически значимого и жизненно необходимого организму элемента.

Известно, что кобальт участвует в обмене белков, углеводов и липидов, синтезе нуклеиновых кислот, образовании гормонов щитовидной железы, обладает выраженной способностью стимулировать иммунные процессы, способствует снижению уровня холестерина в крови, повышает фагоцитарную активность лейкоцитов [2]. Кобальт является коферментом ряда жизненно важных ферментов, влияет на активность карбоангидразы, фосфатазы, аденилатциклазы и ферменты метаболизма гема [5]. В составе витамина В₁₂ кобальт участвует в строительстве белковых и жировых структур защитного миелинового слоя нервной клетки, предотвращая неврологические симптомы: раздражительность, утомление, обострение нервных заболеваний [1]. Кобальт – третий после железа и меди кроветворный биоэлемент – мощный активатор кроветворения и синтеза гемоглобина.

Опыты проведены на 72 крысах – самцах массой 160 – 180 г.

В течение 15-ти дней у животных вырабатывали стойкий условный оборонительный рефлекс избегания на условный раздражитель, роль которого выполнял звонок. Безусловным раздражителем служил электрический ток, который подавали на электродный пол камеры. В опыт брали только тех животных, которые давали положительную реакцию не позднее 3-х секунд от начала звонка.

После выработки условного рефлекса животные были разделены на группы. Животным первой (контрольной) группы за 1 час до проведения эксперимента внутрибрюшинно вводили растворитель, второй группы – исследуемые соединения в дозе 25 мг/кг. Подопытные крысы третьей группы подвергались воздействию острой гипобарической гипоксии (ОГБГ), а крысам четвертой группы за 1 час до воздействия ОГБГ вводили исследуемые соединения. Острую гипобарическую гипоксию моделировали в электровакуумном аппарате, разряжение атмосферы в рабочей камере соответствовало высоте 8 тысяч метров над уровнем моря. Через 20 минут экспозиции животных извлекали и определяли положительную реакцию на условный раздражитель и латентное время рефлекса.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6,0.

Результаты исследования и обсуждение. Условный оборонительный рефлекс избегания у человека и животных вырабатывается в течение всей жизни в ответ на действие факторов различной природы, что обеспечивает адаптацию к меняющимся условиям существования в конкретной внешней среде.

Установлено, что у животных контрольной группы положительная реакция на условный раздражитель (звонок) отмечалась в 100% случаев, что выражалось запрыгиванием животных на площадку без тока.

При введении Кобазола и CoALL положительная реакция проявлялась у 10-ти из 12-ти (83%) и у 11-ти из 12-ти животных (92%) соответственно (рисунок). У крыс 4-ой группы, которым вводили металлокомплексы кобальта до начала воздействия ОГБГ, последствия были менее тяжелыми, чем у животных 3-й группы. Так, из 12-ти крыс 3-й группы положительная реакция на звонок была только у 7-ми животных (58%). У животных 4-ой группы положительная реакция на звонок была у 10-ти из 12-ти (83%) при введении Кобазола и у 11-ти их 12-ти при введении CoALL, что составляет 92%.

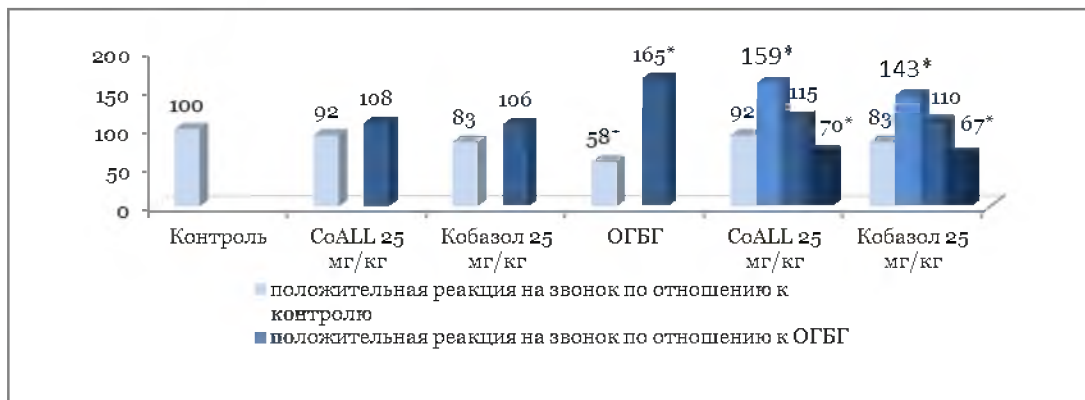


Рис. – Влияние металлокомплексов кобальта на условный оборонительный рефлекс избегания у крыс
 Примечание: приведены значения в % к контролю и ОГБГ, принятым за 100%.
 * – достоверные различия (P<0,05) (t-критерий Стьюдента).

Латентное время УРИ в условиях нашего эксперимента равнялось 2,6±0,2 с. Воздействие ОГБГ увеличивало латентное время рефлекса избегания у крыс до 4,3±0,4 с, или на 65% по сравнению с контрольной группой животных. При введении животным соединений Кобазола и CoALL за 1 час до воздействия гипоксии, латентное время составляло 2,9±0,6 с (112%) и 3,0±0,4 с (115%) соответственно, что статистически не отличалось от контрольной группы.

Результаты исследований свидетельствуют, что соединения Кобазол и CoALL не оказывали заметного влияния на УОРИ у крыс, но существенно ослабляли негативное влияние ОГБГ на латентное время рефлекса и выработку положительной реакции на условный раздражитель.

Следовательно, полученные данные позволяют заключить, что металлокомплексы кобальта на основе 1-алкенилимидазола повышают резистентность высших отделов ЦНС животных к острой гипоксии. Наиболее вероятно, что в основе обусловленного металлокомплексами повышения устойчивости ЦНС к кислородному голоданию лежит не один, а несколько взаимодополняющих механизмов, изучение которых представляет несомненный интерес.

Литература

1. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. – М: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 304 с.
2. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. – М: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 543 с.
3. Лебедева С.А., Самойлов Н.Н., Трофимов Б.А. и др. Производные 1-алкенилимидазола. Патент на изобретение № 2397175. 2008.
4. Лебедева С.А., Трофимов Б.А., Станкевич В.К. и др. Производные 1-аллилимидазола. Патент на изобретение № 2430090, 2009.
5. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. – М., 2005. – 528 с.
6. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: "ОНИКС," 2004. – 272с.
7. Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. – М., «Интерсигнал», 2006. – 288 с.

THE IMPACT OF THE NEW METAL COMPLEXES OF COBALT ON THE CONDITIONED REFLEX AVOIDANCE IN RATS

S.A. SHAKHMARDANOVA¹
A.Z. SHAKHMARDANOV²

¹*Moscow State Humanitarian Economic Institute*

²*All-Russian scientific research Institute of physiology, biochemistry and nutrition of farm animals, Borovsk*

e-mail: lebedeva502@yandex.ru

The article presents the results of the impact of 2 new metal complexes of cobalt-based 1-alkenylimidazole derivatives with antihypoxic effect on the production of the conditioned reflex, avoidance of white rats under hypoxia. It is shown, that the investigated compounds significantly weakened the negative impact of acute hypobaric hypoxia on the latency time reflex and developing the positive reaction to the conditional stimulus. This allow to conclude, that the new complexes of cobalt increase resistance higher departments of the Central nervous system of animals to hypoxia.

Keywords: cobalt, defense reflex avoidance, acute hypobaric hypoxia.