

УДК 612.1

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-85

Изучение радиопротекторных свойств некоторых комплексов меди

А.Г. Карапетян, А.М. Даллакян, В.С. Григорян

*Национальный ожоговый центр МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25*

Ключевые слова: ионизирующая радиация, комплекс меди, тирозин - пиридин-карбоксальдегид, радиопротектор, выживаемость, антиоксидантные свойства

С увеличением сфер применения ионизирующего излучения в различных аспектах жизнедеятельности растет необходимость в разработке и выявлении эффективного и нетоксичного радиопротектора для защиты от вредного воздействия радиационного облучения. Несмотря на значительный объем исследований, направленных на разработку радиозащитных средств, по-прежнему существует потребность в надежных и эффективных радиопротекторах. Экспериментальные данные показывают, что профилактическое лечение хелатными комплексами эссенциальных металлоэлементов обеспечивает радиозащиту и способствует процессам репарации тканей, необходимым для восстановления после лучевого поражения [6,7].

Многие органические комплексы меди с малой молекулярной массой имеют способность предотвращать накопление токсических продуктов метаболизма, способствовать биохимическим, клеточным процессам репарации тканей, необходимых для восстановления после лучевого поражения [1,2]. Биологически значимые лиганды совместно с металлом, определяют биологическую активность металлокомплексов [3,5]. Шифф-основания обладают высокой хелатирующей способностью и поэтому являются важными составляющими лигандов. Ароматические альдегиды играют значительную роль в химическом и биологическом распознавании [4,8]. Изомеры пиридинкарбоксальдегида, содержащие карбоксальдегидную группу во 2-, 3- или 4-м положении относительно азота пиридинового кольца, являются полезными для комплексообразующих оснований Шиффа, потому что они могут иметь аналогичный физиологический эффект с пиридоксаль-аминокислотными системами, которые играют важную роль во многих метаболических процессах.

Цель исследования – изучить радиозащитную активность комплексов меди с Шифф-основаниями, полученными из изометрических 2-, 3- и 4-пиридинкарбоксальдегидов и ароматической аминокислоты L-тирозина (Cu2-Туг, Cu3-Туг и Cu4-Туг соответственно), и установить различие и схожесть свойств этих соединений с помощью системного подхода при проявлении радиозащитного действия.

Материал и методы

Эксперименты проводили на белых (линии Wistar) половозрелых крысах-самцах, которым подкожно (sc) или перорально (p/o) вводили металлокомплексы в дозе 10 мг/кг или 40 мг/кг за час или за 24 часа до рентгеновского облучения в дозе 500Р (ЛД50/30). После воздействия определяли показатели средней продолжительности жизни животных и их выживаемость.

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: Statsoft и SPSS-10.0. Кроме стандартных статистических методов использовали регрессионный и мультирегрессионный методы анализа.

Результаты и обсуждение

Подсчет средней продолжительности жизни и выживаемости крыс 3 групп, которым подкожно или перорально вводили комплексы меди с Шифф-основаниями, полученными из изометрических 2-, 3- и 4-пиридинкарбоксальдегидов и условно названными соответственно Cu2-Туг, Cu3-Туг и Cu4-Туг, приведен в таблице. В описании динамики выживаемости всех групп животных с введенными соединениями Cu2-Туг (рис.1), Cu3-Туг (рис.2) и Cu4-Туг (рис.3) sc (a) и p/o (b), выраженными регрессионными уравнениями, приведенными в верхней части рисунков, x– количество дней, а y – выживаемость (в процентах) .

При всех применяемых схемах профилактического лечения радиационного поражения животных наименьшую эффективность проявило соединение Cu2-Туг (рис. 1).

Согласно динамике выживаемости, соединения Cu3-Туг и Cu4-Туг проявили выраженные радиопротекторные свойства, одинаково эффективные как при пероральном, так и подкожном применении при введении комплексов перед облучением. Максимальная эффективность была достигнута при Cu3- Туг и Cu4- Туг, 40мг/кг, p/o, за час до облучения; Cu3- Туг, в 2 испытанных дозах, при внутрибрюшинном введении, за час и 24 часа до облучения, а Cu4-Туг, при внутрибрюшинном введении, за час до облучения. Применение Cu3-Туг и Cu4-Туг способствовало выживаемости животных до 90% и 100%.

Таблица

Средняя продолжительность жизни и выживаемость крыс 3 групп, получивших Шифф-основания Cu2-Tyr, Cu3-Tyr и Cu4-Tyr

Показатели	Средняя продолжительность жизни, сутки			Выживаемость, %		
	Cu2	Cu3	Cu4	Cu2	Cu3	Cu4
Control-650R	21,3	21,3	21,3	50	50	50
-Tyr, 10мг/кг, p/o, 1h	23,0	27,4	26,7	60	50	80
- Tyr, 10мг/кг, p/o, 24h	21,0	25,8	22,3	50	70	50
- Tyr, 40мг/кг, p/o, 1h	19,1	30	28,0	30	100	90
- Tyr 40мг/кг, p/o, 24h	16,9	27,6	-	30	70	-
-Tyr, 10мг/кг, sc, 1h	23,35	30	24,0	60	100	70
-Tyr, 10мг/кг, sc, 24h	24,5	30	24,8	60	100	60
-Tyr, 40мг/кг, sc, 1h	19,9	30	30	50	100	100
-Tyr, 40мг/кг, sc, 24h	15,6	27	-	30	90	-

Благодаря регрессионным уравнениям возможно описать не только динамику выживаемости, но и прогнозировать дальнейший исход экспериментов.

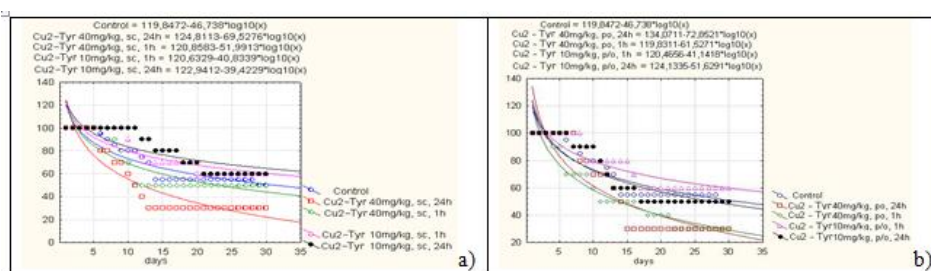


Рис. 1. Выживаемость животных, облученных дозой 500Р, после предварительного подкожного (а) или перорального (б) введения 10 мг/кг и 40 мг/кг Cu2-Tyr за 1 ч или 24 ч до облучения

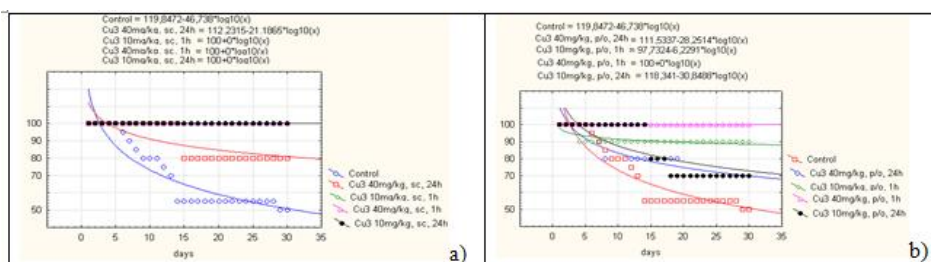


Рис. 2. Выживаемость животных, облученных дозой 500Р, после предварительного подкожного (а) или перорального (б) введения 10 мг/кг и 40 мг/кг Cu3-Tyr за 1 ч или 24 ч до облучения

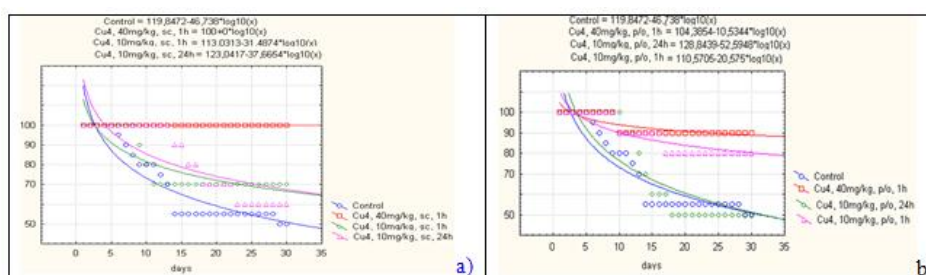


Рис. 3. Выживаемость животных, облученных дозой 500Р, после предварительного подкожного (а) или перорального (б) введения 10 мг/кг и 40 мг/кг Cu4-Тур за 1 ч или 24 ч до облучения

Эффективные радиозащитные свойства, проявляемые органическими комплексами меди, в основном могут быть связаны с их соответствующей поддержкой эндогенной неферментативной системы антиоксидантной защиты (рис. 4).

Были рассчитаны средние значения интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных на 3, 7, 14 и 28-е сутки после облучения при 500Р на фоне предварительного (за 1 час до облучения) подкожного введения 10 мг/кг Cu2-Тур, Cu3-Тур или Cu4-Тур для организма и построена мультирегрессионная зависимость, которая также показала преимущество Cu3-Тур и Cu4-Тур перед Cu2-Тур.

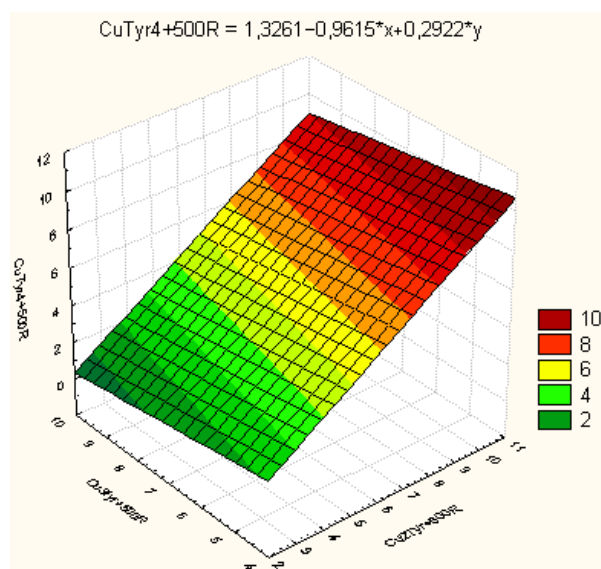


Рис. 4. Мультирегрессионная зависимость интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных при введении Cu2-Тур, Cu3-Тур и Cu4-Тур

В результате мультирегрессионного анализа было получено уравнение $z=1,32-0,96*x+0,29*y$, где x – значения интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных при введении Cu2-Tyr (x) и соответственно y – при введении Cu3-Tyr, z – при введении Cu4-Tyr. Очевидна разнонаправленность действия Cu2-Tyr относительно Cu3-Tyr и Cu4-Tyr. Одновременно отмечается прямая зависимость действия Cu3-Tyr и Cu4-Tyr, что свидетельствует об одинаковом (благоприятном) действии этих веществ.

Таким образом, исследуя среднюю продолжительность жизни, выживаемость и показатель интегральной антиоксидантной активности крови эндогенных неферментативных водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов животных при введении изучаемых соединений, Cu3-Tyr и Cu4-Tyr можно рассматривать как мощные радиопротекторы, одинаково эффективные как при пероральном, так и подкожном профилактическом применении перед облучением. По-видимому, положение карбоксальдегидной группы по отношению к атому азота пиридинового кольца, т.е. 3 или 4, имеет большое значение для проявления радиозащитной активности медных комплексов Шифф-оснований, полученных из пиридинкарбоксальдегидов и L-тирозина.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНК РА в рамках научного проекта № 21T-1F126.

Поступила 22.03.22

Պղնձե որոշ համալիրների ռադիոպաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրություն

Ա.Գ. Կարապետյան, Ա.Մ. Դավաթյան, Վ.Ս. Գրիգորյան

Առնետների վրա կատարված փորձերի ժամանակ ուսումնասիրվել են Շիֆի հիմքերով պղնձե համալիրների ռադիոպաշտպանիչ հատկությունները, արոմատիկ ամինաթթվի L-տիրոզինի ածանցյալները և 2-, 3- կամ 4-պիրիդինկարբոքսալդեհիդները (Cu2-Tyr, Cu3-Tyr և Cu4-Tyr): Օրգանիկ մետաղական համալիրները կիրառվել են ներորովայնային կամ *per os* 10 և 40 մգ/կգ չափաբաժիններով 1 կամ 24 ժամ 500R ճառագայթումից առաջ, ինչը համարվում է LD 50/30 ճառագայթված կենդանիների համար: Հետազոտության արդյունքների համաձայն՝ Cu2-Tyr-ն ունեցել է թույլ ռադիոպաշտպանիչ ազդեցություն բոլոր կիրառվող սխեմաներում, սակայն Cu3-Tyr-ի և Cu4-Tyr-ի կիրառումը ցույց է տվել ընդգծված ռադիոպաշտպանիչ ակտիվություն, որը հաստատվել է ապրելունակության, կյանքի միջին տևողության և հա-

կաօքսիդանտային ցուցանիշի միջոցով (ակտիվություն, որը կարող է կապված լինել օրգանիզմի ոչ ֆերմենտային հակաօքսիդանտ պաշտպանության էնդոգեն համակարգի համապատասխան մակարդակը պահպանելու ունակության հետ):

Ստացված տվյալների և վիճակագրական վերլուծության արդյունքում կարելի է եզրակացնել, որ Cu3-Tyr-ի և Cu4-Tyr-ի բավականին բարձր արդյունավետությունը պայմանավորված է կարբոքսալդեհիդային խմբի, այն է՝ 3 և 4, տեղակայումով պիրիդինային օղակի ազոտի նկատմամբ:

Studying the Radioprotector Properties of Some Copper Complexes

A. G. Karapetyan, A. M. Dallakyan, V. S. Grigoryan

In experiments on rats, the radioprotective properties of copper complexes with Schiff bases, derivatives of the aromatic amino acid L-tyrosine and 2-, 3-, or 4-pyridinecarboxaldehydes (Cu2-Tyr, Cu3-Tyr and Cu4-Tyr) were studied. Metal complexes were administered intraperitoneally or orally at doses of 10 and 40 mg/kg 1 or 24 hours before X-ray irradiation at a dose of 500R, which is LD 50/30 for control irradiated animals. According to the results of the study, Cu2-Tyr had a weak radioprotective effect in all the applied preventive administration schemes, however, Cu3-Tyr and Cu4-Tyr showed a pronounced radioprotective activity, which was confirmed by survival, average life expectancy and antioxidant activity, which may be associated with their ability to maintain the corresponding level of the endogenous system of non-enzymatic antioxidant defense of the body.

As a result of the obtained data and statistical analysis, it can be concluded that the location of the carboxaldehyde group, namely 3 and 4, is relative to the nitrogen of the pyridine ring.

Литература

1. Autzen S., Korth H., Boese R., Groot H., Sustmann R. Studies of Pyridinyl-Containing 14-Membered Macrocyclic Copper(II) Complexes, Eur. J. Inorg. Chem., 7, 2003, pp. 1401-1410.
2. Durackova Z., Labuda J. Superoxide-dismutase mimetic activity of macrocyclic CU(II)-tetraanhydroaminobenzaldehyde (TAAB) complex, J. Inorg. Biochem, 58, 1995, pp. 297-303.
3. Kostova I., Saso L. Advances in research of Schiff-base metal complexes as potent antioxidants, Curr. Med. Chem., 20, 36, 2013, pp. 4609-4632.
4. Meyer E. A., Castellano R. K., Diederich F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 42, 11, 2003, pp. 1210-1250.

5. *Mishra N., Poonia K., Kumar D.* An overview of biological aspects of Schiff base metal complexes. International Journal of Advancements in Research & Technology, 2, 8, pp. 52-66, 2013.
6. *Sorenson J.R.J.* Cu, Fe, Mn, and Zn chelates offer a medicinal chemistry approach to overcoming radiation injury, Current Med. Chem., 9, 2002, pp. 639-662.
7. *Sorenson J.R.J., Soderberg L.S., Chang L.W.* Radiation protection and radiation recovery with essential metalloelement chelates. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 210, 3, 1995, pp.191-204.
8. *Waters M.L.* The Role of Aromatic Interactions in Biomolecular Recognition: Contributions to Affinity and Specificity, Proceedings of the Beilstein-Bozen Symposium "Molecular Interactions- Bringing Chemistry to Life", Bozen, Italy May 15th – 19th, 2006, p.111.