

УДК 547.78+541.49

Антидот монооксида углерода как необходимый элемент аптечки автомобилиста

Б. А. ТРОФИМОВ, Л. В. БАЙКАЛОВА, В. А. БАРИНОВ, Х. Х. БАБАНИЯЗОВ

*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033 (Россия)**E-mail: ludabaik@irioch.irk.ru*

Аннотация

Предложено комплексное соединение бис(1-винилимидазол)цинкдиацетат для использования в качестве профилактического и лечебного противогипоксического средства при отравлениях СО и другими продуктами, образующимися в результате неполного сгорания топлива в двигателе автомобиля. Разработан эффективный способ его получения, определена молекулярная структура. Установлено, что препарат, кроме всего, обладает антидотными свойствами.

Одна из актуальных экологических проблем в настоящее время – это интенсивное загрязнение воздуха выхлопами автотранспорта. Неуклонный рост количества автомобилей на дорогах сопровождается увеличением содержания в городском воздухе выхлопных газов, которое, согласно данным Госкомэкологии РФ, составляет 90 % от общего объема по городу и содержат более 200 различных химических соединений с преобладанием монооксида углерода СО (угарный газ). Установлено, что выхлопные трубы автомобилей ежегодно “обогащают” атмосферу Москвы более чем на 700 тыс. т, в том числе около 600 тыс. т СО, почти 40 тыс. т оксидов азота и более 110 тыс. т углеводородов.

Образующийся в результате неполного сгорания углеводородов в топливе СО связывается с гемоглобином крови, вытесняя из нее кислород, что приводит к кислородному голоданию. Монооксид углерода вызывает отравление вследствие инактивации ряда железосодержащих порфиринов крови и ткани и, в первую очередь, гемоглобина, с которым он имеет гораздо большее родство, чем кислород. В результате этого блокада транспорта кислорода гемоглобином и миоглобином приводит к понижению содержания кислорода в крови. Небольшие дозы СО вызывают головокружение, головную боль, чувство усталости и замедление реакции водителя. Высокая кон-

центрация СО даже при кратковременном воздействии может привести к летальному исходу.

Патогенетическое лечение отравлений монооксидом углерода направлено на ускорение выведения этого яда из организма. До последнего времени специфических медикаментозных средств профилактики и лечения при отравлениях СО и другими продуктами горения не существовало. Основным методом защиты от СО пока остается использование изолирующего противогаза, а единственным методом лечения – дорогостоящая гипербарическая оксигенация в специальных барокамерах.

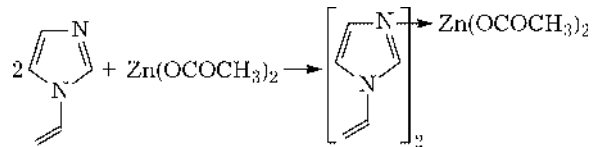
В рамках решения данной проблемы нами открыто комплексное соединение диацетата цинка и 1-винилимидазола, использование которого позволяет снизить воздействие монооксида углерода и других продуктов, находящихся в отработанных выхлопных газах.

Одна из наиболее важных и сложных проблем современной фармакологии – это разработка и внедрение перспективных лекарственных средств с использованием координационных соединений ряда жизненно важных микроэлементов (металлокомплексов), лигандные системы которых, будучи частью биологически активных объектов организма, обладали бы достаточной активностью для реализации их физиологического эффекта на молекулярном уровне. Перспективы использования таких препаратов обусловлены тем, что они

обладают широким спектром направленного действия и тем самым способствуют стабилизации гомеостаза. Кроме того, они малотоксичны, легко дозируются, а самое важное – высокоэффективны. В результате совместных исследований Иркутского института химии СО РАН и 1-го Центрального научно-исследовательского института МО РФ (Санкт-Петербург) непредельных гетероатомных соединений и их металлокомплексов новых биологически активных веществ установлено, что многие комплексные соединения металлов, в частности цинка, меди, железа и кобальта, оказывают профилактическое защитное действие при остром смертельном отравлении СО. Эти же комплексы на основе азотосодержащих гетероциклов обладают широким спектром антигипоксического действия, в особенности соединения цинка, поскольку они не только превосходят по активности соединения других металлов, но и менее токсичны, а при избыточном введении могут выводиться из организма. Кроме того, цинк необходим в микроколичествах человеческому организму. При проверке на модели гемической гипоксии установлено, что координационные соединения цинка обладают в целом большей защитной активностью при остром отравлении СО, чем его соли. Кроме того, комплексообразование иона цинка с органическим лигандом, не оказывающим антигипоксического действия, су-

щественно повышает защитное влияние данного иона.

В результате исследования широкого ряда разнообразных металлокомплексов на основе азотсодержащих гетероциклов нами впервые обнаружено соединение бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат (условное название ацизол), которое обладает наибольшим защитным действием [1–3]. Способ получения комплекса бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетата основан на взаимодействии доступного лиганда 1-винилимидазола и соли диацетата цинка, как в растворе органических растворителей (этанол, ацетон, эфир), так и без растворителя [4]. Простой метод синтеза позволяет получить ацизол с количественным выходом и высокой степенью чистоты (99.5 %).



Кристаллическая и молекулярная структуры комплекса бис-(1-винилимидазол)диацетатоцинка установлены методом рентгеноструктурного анализа ($R_1 = 0.0335$ для 8902 независимых рефлексов с $I > 2\sigma(I)$ и $wR_2 = 0.0931$ для всех 10 752 независимых отражений) [5]. В триклинной ячейке кристаллов ацизола содержатся две независи-

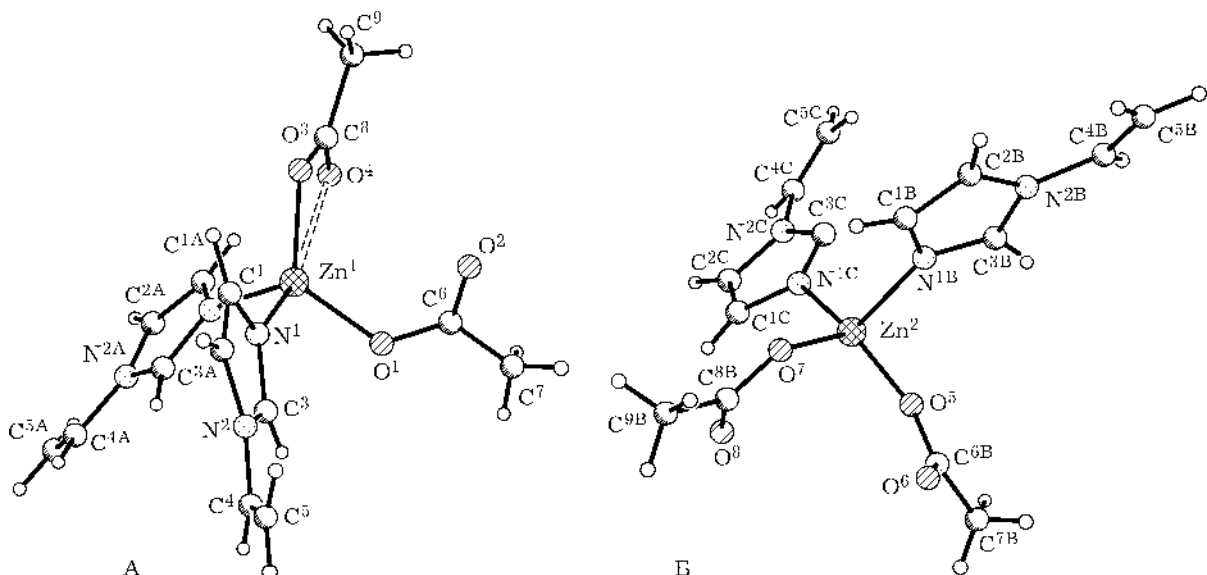


Рис. 1. Структура комплекса бис-(1-винилимидазол)диацетатоцинка.

мые молекулы исследуемого комплекса (А и Б) (рис. 1). Вершины искаженных тетраэдров атомов цинка молекул А и Б заняты атомами азота винилимидазольных лигандов и кислорода ацетатных групп. Связи Zn–N и Zn–O с тремя ацетатными группами характеризуются обычной длиной, Å: $2.023(1) \pm 0.004$ и $1.957(1) \pm 0.00$ соответственно. У одной из ацетатных групп в молекуле А связь Zn–O(3) ($2.009(1)$ Å) немного длиннее. Кроме того, существует дополнительный контакт атома цинка с карбонильным атомом кислорода этой группы (Zn–O(4) (2.498 Å)).

На рис. 2 показана упаковка молекул А и Б в кристалле структуры ацизола. Между молекулами А и Б есть короткие контакты O...H–C, геометрические параметры которых позволяют интерпретировать их как водородные связи, формирующие в кристаллах каркасную структуру.

Медико-биологические испытания показали, что антидотное действие ацизола при отравлении СО обусловлено его способностью уменьшать относительное сродство гемоглобина к СО, что проявляется в уменьшении константы Дугласа и ускорении элиминации СО из организма. Ацизол снижает кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, что выражается в уменьшении константы Хилла, а клинически проявляется в снятии эффекта Холдейна. Показано, что под влиянием ацизола повышается сродство гемоглобина к кислороду и происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Следовательно, ацизол представляет собой не только антидот СО, но и антигипоксанта, способный защитить при низком парциальном давлении кислорода в окружающей среде и при недостаточной оксигенации гемоглобина. Результаты исследований свидетельствуют о том,

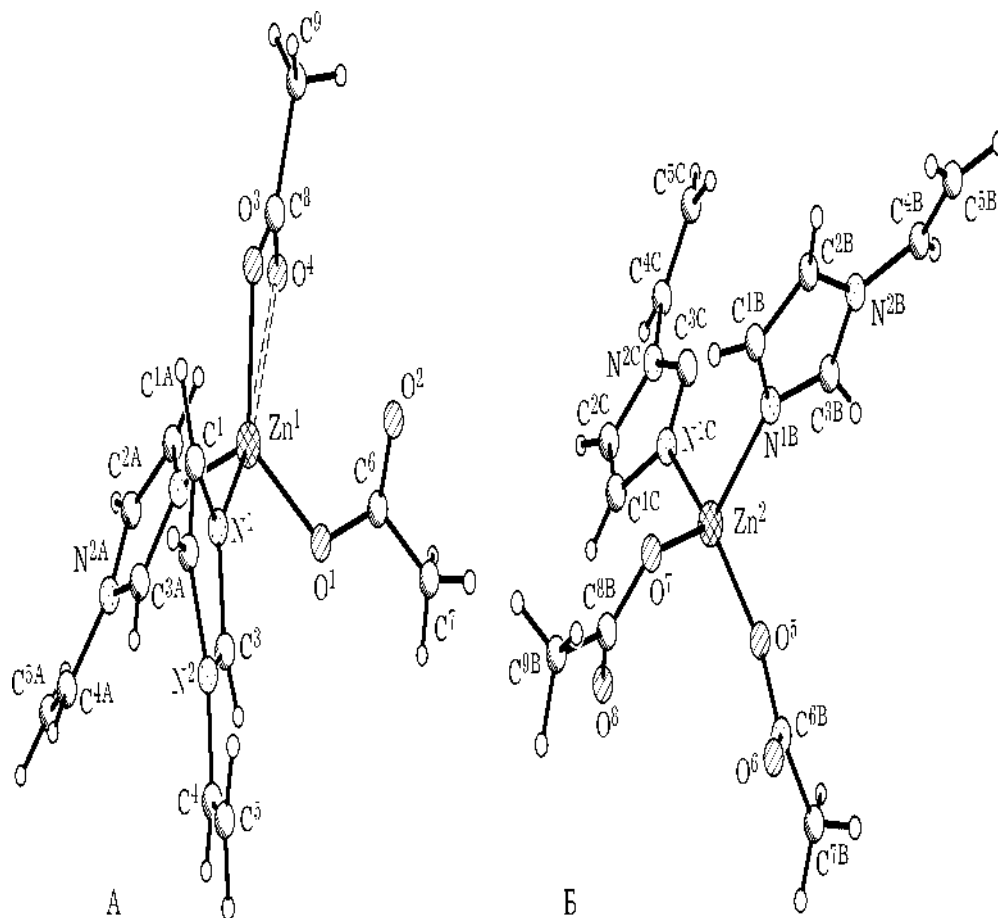


Рис. 2. Упаковка молекул А и Б комплекса бис-(1-винилимидазол)диацетатоцинка в кристалле (проекция на плоскость yz).

что ацизол повышает устойчивость к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку кислорода (головной мозг, миокард, печень) и восполняет дефицит цинка в организме. Препарат рекомендован Фармкомитетом Министерства здравоохранения РФ для использования в медицинской практике как противогипоксическое средство при отравлении СО и другими продуктами горения (регистрационное удостоверение Р № 001936/01–2002 от 02.12.2002 г., ФСП на субстанцию препарата 42-040902691–02). Разработана лекарственная форма (6 %-й водный раствор, ампулы 1 мл) для внутримышечного введения. Разрабатываются также составы экспериментальных образцов ацизола в форме капсул и сиропов. Защитный индекс ацизола при парентеральном применении составляет 1.4–1.45. Пероральное введение ацизола повышает профилактическое и лечебное действие пре-

парата в отношении СО и защитный индекс повышается до 1.6–1.8.

Таким образом, для снижения действия на организм водителя потока ядов, поступающего из выхлопных труб автомобилей, в значительной мере поможет созданный нами высокоэффективный антидот СО и антигипоксикант ацизол, так необходимый в аптечках автомобиля. По эффективности терапевтического действия и противогипоксическому эффекту как антидота СО аналогов ацизолу в мировой практике нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Л. В. Байкалова, Б. А. Трофимов, В. А. Баринев и др., *Наука – производству*, 6 (2003) 23.
- 2 Пат. 2070201 РФ, 1996.
- 3 Пат. 2204392 РФ, 2003.
- 4 Пат. 2254337 РФ, 2005.
- 5 Л. В. Байкалова, В. И. Сокол, В. Н. Хрусталева и др., *Журн. общ. химии*, 75 (2005) 1542.