

УДК 615.256.55:632.938-026.86

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА В ОРГАНАХ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУНОГЕНЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

КАТАЕВА РОКСАНА МАРАТОВНА

аспирант

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Аннотация: Для оценки антиоксидантной активности 11-дезоксимизопростола в органах кроветворения и иммуногенеза при индукции свободнорадикальной патологии проведено экспериментальное исследование на 40 лабораторных крысах. Для индукции свободнорадикальной патологии использована экспериментальная модель поражения печени тетрахлолметаном. В органах кроветворения и иммуногенеза определяли уровни продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков. Трехсуточное введение 11-дезоксимизопростола, как и препарата сравнения ограничивало проявления окислительного стресса. 11-дезоксимизопростол по выраженности эффекта превосходил препарат сравнения, предупреждая развитие окислительного стресса в органах кроветворения и иммуногенеза.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопростол, мизопростол, антиоксидант, тетрахлолметан, селезенка, костный мозг.

ANTIOXIDANT EFFECTS OF 11-DEOXYMISOPROSTOLE IN HEMOPOIETIC AND IMMUNOGENESIS ORGANS UNDER EXPERIMENTAL MODELING OF OXIDATIVE STRESS

Kataeva Roxana Maratovna

Abstract: To assess the antioxidant activity of 11-deoxymisoprostol in the organs of hematopoiesis and immunogenesis during the induction of free radical pathology, an experimental study was carried out on 40 laboratory rats. For the induction of free radical pathology, an experimental model of liver damage with carbon tetrachloride was used. In the organs of hematopoiesis and immunogenesis, the levels of products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins were determined. Three-day administration of 11-deoxymisoprostol, like the reference drug, limited the manifestations of oxidative stress. 11-deoxymisoprostol was superior to the comparison drug in the severity of the effect, preventing the development of oxidative stress in the organs of hematopoiesis and immunogenesis.

Key words: 11-deoxymisoprostol, misoprostol, antioxidant, carbon tetrachloride, spleen, bone marrow.

Введение. Исследуемое в рамках настоящей работы вещество, этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1 (11-дезоксимизопростол, 11-ДМП) рассматривается как перспективное лекарственное средство с широким спектром фармакологической активности, обладающее свойствами антиоксиданта [1,2,3]. Настоящее исследование проведено как обязательный этап

изучения антиоксидантной активности вещества в тканях, крови и эритроцитах при индукции свободно-радикальной патологии в условиях воспроизведения стандартных фармакологических моделей [4].

Цель работы. Оценка антиоксидантной активности 11-дезоксимизопростолла в органах кроветворения и иммуногенеза при индукции свободнорадикальной патологии путем экспериментального поражения печени тетрахлорметаном.

Материалы и методы. Использована экспериментальная модель изучения свободнорадикальной патологии в условиях CCl_4 -индуцированного поражения печени [4,5]. В эксперименте использовано 40 беспородных крыс (самцы массой 250-300 г), полученных в питомнике ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, и разделенных на 4 группы (n=10):

1. Группа « CCl_4 ». Однократное внутривентральное введение CCl_4 в дозе 0,5 мл/кг в виде раствора на оливковом масле с последующим трёхкратным внутривентральным ежедневным введением оливкового масла.

2. Группа « CCl_4 +11-ДМП» Однократное внутривентральное введение CCl_4 в дозе 0,5 мл/кг в виде раствора на оливковом масле с последующим трёхкратным внутривентральным введением масляного раствора 11-ДМП, ежедневно (доза 11-ДМП 1 мг/кг).

3. Группа « CCl_4 +Мизопростол». Однократное внутривентральное введение CCl_4 в дозе 0,5 мл/кг в виде раствора на оливковом масле с последующим трёхкратным внутривентральным введением масляного раствора мизопростолла (ЗАО"ПЕНТКРОФТ ФАРМА". Препарат сравнения с близкой структурой и подтвержденным антиоксидантным действием [6], ежедневно (доза 1 мг/кг)).

4. Контрольная группа животных, получавшая эквивалентное количество растворителя в соответствующие сроки (масло оливковое (внутрибрюшинно в день введения CCl_4 животным опытных групп, и внутривентрально в последующие 3 суток).

Через 24 часа после окончания введения 11-ДМП животные наркотизировались (Золетил 100, Virbac (Вирбак), Франция, 50 мг/кг, в/м), незамедлительно производили взятие биологического материала для исследований. Готовили 10% (вес: объем) гомогенаты селезенки и костного мозга. В гомогенатах определяли уровни: первичных (диеновые конъюгаты, ДК), вторичных (кетодиены и сопряженные триены, КДиСТ) [7] и конечных (шиффовы основания, ШО) [8] продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ); алифатических производных аминокислотных остатков альдегидной (АДФНГ) и кетонной (КДФНГ) природы в составе белков исследуемых тканей [9]; Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 10 for Windows. Данные представлены в виде медианы (Me) "нижнего" (LQ, 25 перцентиль) и "верхнего" (UQ, 75 перцентиль). О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение. Введение CCl_4 экспериментальным животным сопровождалось накоплением продуктов липопероксидации (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) в исследованных тканях (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Влияние курсового введения 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг на содержание продуктов перекисного окисления липидов в селезенке и костном мозге при индукции свободнорадикальной патологии (CCl_4 – повреждение печени) [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Группа			
	Контроль	CCl_4	CCl_4 + 11-ДМП	CCl_4 + Мизопростол
Селезенка				
ДК [г], е.о.и.	0,997(0,788;1,032)	1,191(0,896;1,212)	1,048(0,803;1,105)	1,077(0,795;1,163)
КДиСТ[г], е.о.и.	0,669(0,421;0,721)	0,593(0,384;0,704)	0,544(0,403;0,801)	0,544(0,421;0,721)
ШО[г], е.о.и.	0,008(0,007;0,010)	0,012(0,009;0,016)*	0,005(0,004;0,006)**	0,005(0,003;0,007)**
ДК[и], е.о.и.	0,709(0,617;0,957)	0,925(0,675;1,129)	0,841(0,555;0,950)	0,933(0,606;1,054)
КДиСТ[и], е.о.и.	0,456(0,369;0,524)	0,444(0,386;0,533)	0,407(0,265;0,529)	0,414(0,257;0,571)
ШО[и], е.о.и.	0,007(0,006;0,009)	0,015 (0,013;0,019)*	0,008(0,005;0,010)**	0,009(0,007;0,010)**

Показатель	Группа			
	Контроль	CCl ₄	CCl ₄ + 11-ДМП	CCl ₄ + Мизопростол
Костный мозг				
ДК [Г], е.о.и.	0,959(0,772;1,086)	1,188(0,901;1,171)*	0,829(0,808;0,921)**	0,933(0,816;0,984)**
КДиСТ[Г], е.о.и.	0,535(0,364;0,663)	0,751(0,533;0,864)*	0,502(0,432;0,617)**	0,609(0,499;0,822)**
ШО[Г], е.о.и.	0,006(0,005;0,008)	0,011(0,008;0,013)	0,002(0,002;0,003)	0,007(0,005;0,008)
ДК[И], е.о.и.	0,862(0,603;1,017)	0,814(0,635;1,091)	0,983(0,698;1,160)	0,834(0,592;1,109)
КДиСТ[И], е.о.и.	0,475(0,352;0,656)	0,484(0,373;0,557)	0,413(0,335;0,503)	0,428(0,287;0,509)
ШО[И], е.о.и.	0,002(0,001;0,003)	0,004(0,003;0,005)	0,003(0,002;0,004)	0,009(0,006;0,010)

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены; ШО – шиффовы основания; [Г] – гептановая фаза экстракта; [И] – изопропанольная фаза; * - статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы. ** - статистически значимые отличия от показателей группы «CCl₄». е.о.и. – единицы окислительного индекса.

В селезенке при введении CCl₄ выявлены одновременный прирост уровней гептан – и изопропанол – растворимых конечных продуктов ПОЛ (таблица 1), а также спонтанной и металл-катализируемой ОМБ (альдегидные производные) (таблица 2). В костном мозге при введении CCl₄ обнаружено увеличение уровней гептан-растворимых первичных и вторичных продуктов ПОЛ (таблица 1). Уровень ОМБ не претерпел изменений. Следовательно, в костном мозге при введении CCl₄ основным проявлением окислительного стресса являлось усиление ПОЛ. Курсовое введение 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг в течение 3 суток предупреждало развитие окислительного стресса в органах кроветворения и иммуногенеза. CCl₄ – зависимые изменения свободнорадикального окисления устранялись при введении 11-ДМП.

Таблица 2

Влияние курсового введения 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг на уровень ОМБ в селезенке при индукции свободнорадикальной патологии (CCl₄ – повреждение печени) [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Группа				
	Контроль	CCl ₄	CCl ₄ + 11-ДМП	CCl ₄ + Мизопростол	
Селезенка					
исходный уровень	S _{общ.}	32,23 (21,594;43,511)	46,17* (33,242;57,251)	37,18** (31,231;45,360)	36,48** (25,901;46,694)
	S _{аднфг}	11,62 (7,669;14,176)	32,43* (21,404;39,240)	18,3** (11,529;22,509)	13,32** (10,789;15,185)
	S _{кднфг}	20,61 (17,106;24,938)	13,74 (11,267;16,351)	18,88 (13,216;22,278)	23,16 (17,138;31,729)
МКО	S _{общ.}	116,25 (89,513;159,263)	127,08* (80,060;169,016)	93,65** (60,873;111,424)	93,84** (77,887;107,916)
	S _{аднфг}	87,43 (72,567;108,413)	106,35* (78,699;128,684)	70,52** (51,480;85,329)	71,66** (53,745;80,976)
	S _{кднфг}	28,82 (18,733;37,178)	20,73 (15,133;24,461)	23,13 (15,497;31,688)	22,18 (18,853;28,390)
РАП, %	72,28 (55,656;96,132)	63,67 (43,932;85,955)	60,30 (51,858;75,978)	61,13 (51,961;78,858)	

Примечание: S_{общ.} - общий уровень ОМБ. S_{аднфг} - альдегиддинитрофилгидразоны; S_{кднфг} - кетондинитрофилгидразоны; МКО – металл-катализируемое окисление; РАП – резервно-адаптационный потенциал. Уровни S_{общ.}, S_{аднфг}, S_{кднфг} представлены в ЕД/г белка. * - статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы. ** - статистически значимые отличия от показателей группы «CCl₄».

Аналогичное действие наблюдалось и при дополнительном введении препарата сравнения. Таким образом, 11 – дезоксимизопропростол, эффективно ограничивая проявления CCl_4 – индуцированного окислительного стресса в селезенке и костном мозге, обладает антиоксидантной активностью, не уступающей по выраженности эффекта препарату сравнения (мизопропростол).

Список литературы

1. Катаева Р.М. Влияние 11-дезоксимизопростола на перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков плазмы крови // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015; 10(6): 41-43.
2. Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, К.В. Булыгин, В.А. Катаев, Н.А. Иванова, С.Ф. Габдрахманова, Т.А.Сапожникова Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении // Сеченовский вестник. – 2019; 10(1):22-28.
3. Р.М. Катаева, Е.М. Степанова, Э.Ф. Аглетдинов Антирадикальная активность этилового эфира (\pm)-11,15- дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина Е1 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016; 11(6 (66)):58-60.
4. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / М.: Гриф и К, 2012; 944 с.
5. Кравченко Л.В., Трусов Н.В., Ускова М.А., Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Васильева М.А., Селифанов А.В., Тутельян В.А. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса // Токсикологический вестник. – 2009; 1: 2-17.
6. Salam, O.M.A., Sleem, A.A., Omara, E.A., Hassan, N.S. Hepatoprotective effects of misoprostol and silymarin on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats // Fundamental & Clinical Pharmacology. - 2009; 23: 179-188.
7. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. -1989; 35(1):127-131.
8. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов // Вопросы медицинской химии. – 1991; 37(4): 92-93.
9. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации / Рязань: РИО РязГМУ, 2014; 61 с.

© Р.М. Катаева, 2020