

УДК 616-001.16-085.014.425: 547.461.4

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТЕПЛОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ

В.А. Доровских, О.Н. Ли, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, В.Ю. Доровских

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

**Ключевые слова:** ремаксол, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, эксперимент.

### THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF THE PREPARATIONS BASED ON SUCCINIC ACID DURING THERMAL EFFECT ON A BODY

V.A. Dorovskikh, O.N. Lee, N.V. Simonova, M.A. Shtarberg, V.Yu. Dorovskikh

*Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveshchensk, 675000 Russian Federation)*

**Background.** Promising direction for correction of lipid peroxidation of biological membranes induced by thermal effect is the use of drugs on the basis of succinic acid, which, being an antioxidant, inhibits the activity of free radicals.

**Methods.** In the course of experiment on rats for 21 days the researchers have been studied the possibility of correction of pro-oxidant effect of high temperatures by means of introduction of succinate containing drug "Remaxol" (STPC "Polysan", St. Petersburg) in a dose of 100 mg/kg.

**Results.** Thermal effect activated lipid peroxidation, reducing the activity of the body antioxidant system. Under these conditions, remaxol provided expressed antioxidant effect that has been indicated by reduction of blood peroxidation products and the increase in the activity of components of the antioxidant system.

**Conclusions.** The study indicated remaxol to be reasonably recommended as an antioxidant, as well as the organism adaptive reactions regulator at high temperatures.

**Keywords:** remaxol, lipid peroxidation, antioxidant system, experiment.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 2, p. 53–55.

Гипертермия, как и другие экстремальные факторы среды, способна вызывать изменение биохимических показателей, характерных для стресс-реакции, приводить к снижению потребления кислорода тканями, уменьшению активности некоторых окислительно-восстановительных ферментов [1, 6, 9, 11, 12]. В данных условиях перераспределение кровотока в пользу периферических тканей и активация катаболических стресс-индуцированных процессов способствует развитию вторичной гипоксии в метаболически активных органах, следствием которой может стать повреждение мембранного аппарата клеток, изменение структурного и энергетического гомеостаза [2, 5, 7, 8, 13].

Перспективным направлением в коррекции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран, индуцированных тепловым воздействием, является использование препаратов на основе янтарной кислоты, которая, являясь антиоксидантом, блокирует активность свободных радикалов [3, 4].

Цель работы: экспериментальное обоснование эффективности применения полиионного раствора на

Симонова Наталья Владимировна – д-р биол. наук, доцент кафедры фармакологии АГМА; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

основе янтарной кислоты «Ремаксол» для коррекции процессов ПОЛ, индуцированных воздействием высоких температур.

**Материал и методы.** В состав полиионного инфузионного раствора «Ремаксол» входят соль янтарной кислоты, рибоксин, метионин, никотинамид и вспомогательные вещества (хлориды магния, калия и натрия). «Ремаксол» разработан научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» и апробирован на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Была использована тепловая модель, созданная и внедренная на базе Донецкого медицинского университета (1992). Эксперимент проведен на 90 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г в течение 21 дня. Перегревание осуществлялось в воздушном лабораторном термостате ТВЛ-К (Санкт-Петербург) с соблюдением адекватных условий влажности (45%) и вентиляции (по 45 мин. ежедневно).

Животные были разделены на три группы по 30 особей в каждой:

1-я группа (интактные) – крысы, находившиеся в стандартных условиях вивария;

2-я группа (контрольная) – крысы, ежедневно подвергавшиеся воздействию высокой температуры на фоне внутрибрюшинного введения непосредственно перед перегревом 0,9%-ного раствора хлорида натрия (2 мл на 100 г массы);

3-я группа – крысы, ежедневно подвергавшиеся воздействию высокой температуры на фоне внутрибрюшинного введения непосредственно перед перегревом ремаксолом (2 мл на 100 г массы, доза янтарной кислоты – 10 мг на 100 г массы).

Животные выводились из опыта путем декапитации на 7-й, 14-й и 21-й дни. Интенсивность процессов перекисидации оценивали, исследуя содержание в крови гидроперекисей липидов (ГПЛ), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и компонентов антиоксидантной системы – церулоплазмينا, витамина Е, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы [10]. Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Работа выполнена на кафедре фармакологии Амурской государственной медицинской академии. Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования

патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), приказе МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Животных выводили из опыта путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению № 4 к правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)». Исследование одобрено этическим комитетом АГМА.

**Результаты исследования.** Тепловое воздействие способствовало повышению интенсивности реакций ПОЛ в условиях накопления продуктов радикального характера в контроле по сравнению с интактными животными: ДК – на 31, 34 и 45 %, ГПЛ – на 29, 35 и 19 %, МДА – на 63, 63 и 48 % на 7-й, 14-й и 21-й дни эксперимента, соответственно (табл. 1).

Рост уровня продуктов перекисидации при воздействии высоких температур сопровождался напряжением и истощением антиоксидантной системы организма. Характерные изменения включали уменьшение содержания церулоплазмينا на 30, 33 и 26 %, витамина Е – на 27, 30 и 28 %, активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 17, 19 и 15 % и каталазы – на 19, 29 и 24 %) на 7-й, 14-й и 21-й дни эксперимента, соответственно (табл. 2).

Введение ремаксола отразило стабилизирующее влияние препарата на степень накопления первичных и вторичных продуктов перекисидации: в крови отмечено достоверное снижение ДК на 20, 22 и 21 %, ГПЛ – на 20, 21 и 24 %, МДА – на 4, 28 и 35 % на 7-й, 14-й и 21-й дни эксперимента, соответственно (табл. 1). Исследование активности основных компонентов антиоксидантной системы показало, что применение ремаксола способствовало увеличению уровня церулоплазмينا на 9, 19 и 33 %, а витамина Е – на 17, 24 и 29 % на 7-й, 14-й и 21-й день, соответственно. Активность ферментов антиоксидантной защиты повышалась: каталазы – на 23, 35 и 28 %, и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – на 16, 18 и 21 % на 7-й, 14-й и 21-й день, соответственно (табл. 2).

**Обсуждение полученных данных.** Рост уровня продуктов перекисидации при воздействии высоких температур на фоне напряжения и истощения антиоксидантной системы организма свидетельствует о формировании окислительного стресса при гипертермии и согласуется с ранее опубликованными данными [6, 7, 12]. В этих условиях введение ремаксола,

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в крови экспериментальных животных

Продукт ПОЛ	Срок, день	Показатель (M±m), нмоль/мл		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
ДК	7	35,2±4,3	46,0±2,3	36,8±1,0
	14	35,4±3,0	47,5±2,0	36,9±0,9
	21	31,2±2,6	45,2±2,6	35,6±1,5
ГПЛ	7	26,0±1,8	33,6±0,8	26,9±1,1
	14	25,0±2,7	33,8±0,9	26,7±0,8
	21	28,6±1,5	34,1±0,7	26,0±1,1
МДА	7	3,8±0,1	6,2±0,2	6,0±0,3
	14	3,8±0,2	6,2±0,3	4,5±0,2
	21	4,4±0,3	6,5±0,3	4,2±0,2

Примечание: разница между 1-й и 2-й, а также между 2-й и 3-й группами по всем показателям статистически значима за исключением разницы по диеновым конъюгатам между 1-й и 2-й группами на 7-й день эксперимента.

Таблица 2

Содержание компонентов антиоксидантной системы в крови экспериментальных животных

Компонент	Срок, день	Показатель (M±m)		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
Церулоплазмин, мкг/мл	7	30,0±1,9	20,9±0,6	22,8±0,8
	14	28,8±1,4	19,4±0,5	23,1±0,9
	21	26,8±1,4	19,9±0,7	26,4±1,4
Витамин Е, мкг/мл	7	48,7±3,6	35,4±1,1	41,3±1,0
	14	47,5±2,2	33,2±1,8	41,3±1,3
	21	45,8±2,0	32,9±1,9	42,3±1,8
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мкмоль НАДФН л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	7	6,9±0,2	5,7±0,2	6,6±0,2
	14	6,8±0,2	5,5±0,3	6,5±1,9
	21	6,7±0,3	5,7±0,2	6,9±0,4
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> г <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	7	93,0±2,7	75,2±4,7	92,4±3,2
	14	95,2±3,2	68,0±4,9	92,0±4,5
	21	97,0±3,5	73,6±5,7	94,4±3,5

Примечание: разница между 1-й и 2-й, а также между 2-й и 3-й группами по всем показателям статистически значима за исключением разницы по церулоплазмину между 2-й и 3-й группами на 7-й день эксперимента.

содержащего янтарную кислоту, стабилизирует процессы ПОЛ биомембран, восстанавливая стационарный уровень продуктов перекисидации и увеличивая активность основных компонентов антиоксидантной системы, поскольку использование сукцинатсодержащего препарата на фоне воздействия высоких температур увеличивает скорость превращения янтарной кислоты в организме, что необходимо для обеспечения жизнедеятельности в экстремальных условиях, а увеличение уровня церулоплазмينا при использовании ремаксола в течение всего эксперимента относительно контроля, по-видимому, связано с восстановлением

янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий, возрастом антиоксидантной активности глутатиона и синтеза церулоплазмينا путем введения экзогенного сукцинатсодержащего препарата. Полученные нами результаты согласуются с данными аналогичных исследований [8, 12].

В состав ремаксола, помимо янтарной кислоты, входят метионин, никотинамид, рибоксин, обеспечивающие комплексное решение проблемы мембранопротекции: механизм действия ремаксола опосредуется биологическими эффектами его активных компонентов. Метионин в организме в виде S-аденозилметионина участвует, по крайней мере, в трех типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфатировании и трансаминировании. Реакции трансметилирования служат важным этапом синтеза фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилхолина, обеспечивая восстановление структуры и свойств клеточных мембран. При гипоксии, развивающейся вследствие длительной гипертермии [12], для восстановления дыхательной цепи митохондрий необходима активация никотинамидадениндинуклеотид-зависимых ферментов. Введение одного из них – никотинамида – активирует зависимые ферменты клеток, в том числе антиоксидантные системы убихиноновых оксиредуктаз, защищающие мембраны от разрушения радикальными частицами. Свойством усиления синтеза макроэргических молекул обладает активный компонент ремаксола – рибоксин, антиоксидантное действие которого реализуется за счет активации синтеза никотинамидадениндинуклеотида в митохондриях из никотинамида (когда рибоксин выступает в качестве донора рибозы), стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и никотинамидадениндинуклеотида, ингибирования ксантиноксидазы и подавления радикальных процессов. Таким образом, активные компоненты ремаксола обладают взаимопотенцирующими эффектами и определяют его антиоксидантную активность в условиях воздействия высоких температур.

## Выводы

1. Впервые экспериментально подтверждена возможность коррекции процессов липопероксидации при тепловом воздействии на организм введением сукцинатсодержащего препарата «Ремаксол».

2. Внутривенное введение ремаксола лабораторным животным снижает интенсивность процессов ПОЛ биомембран, индуцированных длительным высокотемпературным воздействием, восстанавливая стационарный уровень продуктов перексидации на фоне достоверного увеличения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

3. Результаты исследования дают основание рекомендовать ремаксол в качестве антиоксиданта, а также регулятора адаптационных реакций организма при воздействии высоких температур.

## Литература

1. Бачериков А.Н., Кузьминов В.Н., Ткаченко Т.В. [и др.] Современные представления о системе терморегуляции // Вестник психиатрической фармакотерапии. 2006. № 1. С. 178–182.
2. Ганопольский В.П., Шабанов П.Д. Метеоадаптогенные свойства антигипоксантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. № 6. С. 36–41.
3. Доровских В.А., Ли О.Н., Симонова Н.В. [и др.] Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перексидации в условиях холодового воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып. 50. С. 56–60.
4. Доровских В.А., Ли О.Н., Штарберг М.А. [и др.] Антиоксидантные свойства ремаксола в условиях холодового стресса // Дальневосточный мед. журнал. 2013. № 3. С. 115–118.
5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Доровских Ю.В. [и др.] Коррекция холодового воздействия с помощью препарата, содержащего янтарную кислоту // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып. 49. С. 82–86.
6. Доровских В.А., Целуйко С.С. Антиоксидантные препараты различных химических групп в регуляции стрессирующих воздействий. Благовещенск: Изд-во Амурской ГМА, 2004. 268 с.
7. Медицинские аспекты клеточных мембран / Бородин Е.А., Львова Н.Г., Доровских В.А. [и др.] Благовещенск: Изд-во Амурской ГМА, 1989. 165 с.
8. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний // Медицина неотложных состояний. 2009. № 3. С. 22–23.
9. Проблемы северной пульмонологии (от знания – к действию) / Ушаков В.Ф., Заволовская Л.И., Доровских В.А. [и др.] Сургут: Изд-во СурГУ, 2006. 118 с.
10. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Адаптогены в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных воздействием холода и ультрафиолетовых лучей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып. 40. С. 66–70.
11. Симонова Н.В., Доровских В.А., Ли О.Н. [и др.] Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодового воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып. 48. С. 76–80.
12. Шаповаленко Н.С. Фармакологическая регуляция холодового и теплового воздействия в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2011. 25 с.
13. Эмоксипин в клинике и эксперименте / Доровских В.А., Целуйко С.С., Кодинцев В.В. [и др.] Благовещенск: Изд-во Амурской ГМА, 2005. 110 с.

Поступила в редакцию 16.04.2014.

## Антиоксидантные свойства препаратов на основе янтарной кислоты при тепловом воздействии на организм

В.А. Доровских, О.Н. Ли, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, В.Ю. Доровских

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

**Резюме.** В эксперименте на крысах в течение 21 дня исследована возможность коррекции прооксидантного воздействия высоких температур введением сукцинатсодержащего препарата «Ремаксол» (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) в дозе 100 мг/кг. Тепловое воздействие усиливало перекисное окисление липидов, снижая активность антиоксидантной системы организма. Ремаксол в этих условиях продемонстрировал выраженное антиоксидантное действие. Результаты исследования дают основание рекомендовать ремаксол в качестве антиоксиданта, а также регулятора адаптационных реакций организма при воздействии высоких температур.

**Ключевые слова:** ремаксол, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, эксперимент.