

УДК 615. 213:615.015.44:615.015.5

Н.В. Симонова, В.А. Доровских,
Л.А. Носаль, М.А. Котельникова,
М.А. Штарберг, А.Г. Майсак,
А.А. ЧернышеваФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО
ПРЕПАРАТА В КОРРЕКЦИИ
ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ,
ИНДУЦИРОВАННЫХ ВВЕДЕНИЕМ
КАРБАМАЗЕПИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Введение Одним из подходов к снижению побочного действия антиконвульсантов является их комбинированное использование с антиоксидантами, что обосновано появившимися в последние годы результатами клинико-экспериментальных исследований, подтверждающих важную роль свободнорадикальных процессов в патогенезе эпилепсии [2, 7, 8]. Наряду с этим длительный прием противоэпилептических средств приводит к снижению дыхательной активности тканей, разобщению дыхания с фосфорилированием [10, 16], что усугубляет метаболические нарушения и предопределяет целесообразность назначения в комплексной терапии эпилепсии лекарственных средств, обладающих антиоксидантной и антигипоксантной активностью [9, 15]. Данным требованиям соответствует препарат реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия), эффективность которого изучается в Амурской ГМА более 10 лет на доклиническом и клиническом этапах исследований с целью углубления доказательной базы и расширения диапазона показаний к назначению [1, 6, 11, 13].

Цель работы – изучение эффективности

реамберина в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением карбамазепина в эксперименте.

Методы исследования

Опыты проводили в течение 11 дней на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 200 г, полученных из питомника ЦНИЛ АГМА, г. Благовещенск. Животных содержали в виварии при естественном освещении в условиях контролируемой температуры (22 ± 2) °С и относительной влажности (65 ± 10) % воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму. Эксперименты проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434 – 2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии, соответствует нормативным требованиям проведения доклинических экспериментальных исследований.

Сукцинатсодержащий препарат реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия) крысам вводили внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг по сукцинату (20 мл/кг) за 90 минут до внутрижелудочного введения противоэпилептического препарата карбамазепин в дозе 150 мг/кг. Перед внутрижелудочным введением карбамазепин разводили в 1%-й крахмальной слизи. В интактной группе крысам вводили суспензию 1%-й крахмальной слизи в объёме, аналогичном в контрольной и опытной группах.

Животные были разделены на 3 группы, в каждой по 10 животных: 1 группа – интактная,

Резюме Проведено исследование антиоксидантных свойств препарата реамберин при использовании противоэпилептического средства в эксперименте. Установлено, что введение карбамазепина внутрижелудочно в дозе 150 мг/кг один раз в день в течение 10 дней способствует повышению в крови и печени животных содержания гидроперекисей липидов (на 40 – 47%), диеновых конъюгатов (на 32 – 44%), малонового диальдегида (на 62 – 64%) на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы ($p < 0,05$). Введение крысам сукцинатсодержащего препарата реамберин (внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг по сукцинату – 20 мл/кг – за 90 минут до каждого внутрижелудочного введения противоэпилептического препарата в течение 10 дней) в условиях окислительного стресса способствует достоверному снижению в плазме крови и ткани печени гидроперекисей липидов на 23-27%, диеновых конъюгатов – на 19-24%, малонового диальдегида – на 29-36% по сравнению с контролем (без применения сукцинатсодержащего препарата) ($p < 0,05$). При анализе влияния сукцинатсодержащего препарата на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмина в крови и печени животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольных групп на 35-68%, витамина Е – на 29-58% ($p < 0,05$). Таким образом, использование синтетического антиоксиданта в условиях введения карбамазепина в организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов пероксидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: реамберин, карбамазепин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, крысы.

животных содержали в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, животным в течение 10 дней внутрижелудочно вводили карбамазепин в дозе 150 мг/кг на фоне внутрибрюшинного введения эквивалентного вводимому препарату реамберин (3 группа) количества 0,9% раствора натрия хлорида (4 мл/200 г); 3 группа – опытная, животным в течение 10 дней внутрибрюшинно вводили реамберин в дозе 100 мг/кг по сукцинату (4 мл/200 г) за 90 минут до внутрижелудочного введения карбамазепина в дозе 150 мг/кг.

Крыс декапитировали на 11 день эксперимента. После декапитации животных: 1) кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 мин., полученную плазму крови хранили при температуре -18°C до момента исследования; 2) вскрывали брюшную полость, печень перфузировали 0,15 М раствором KCl, содержащим 5 мМ трис-HCl, pH=7,4, печень выделяли, взвешивали, измельчали ножницами и гомогенизировали в гомогенизаторе Даунаса в течение 1 мин., приготовленный гомогенат использовали сразу для определения содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмина, витамина E в плазме крови и ткани печени крыс по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [3, 4, 12, 14]. В работе использовали приборы: спектрофо-

тометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что введение карбамазепина крысам сопровождается активацией процессов ПОЛ и накоплением продуктов перекисаации в плазме крови и ткани печени контрольных животных (табл. 1, 2): содержание гидроперекисей липидов увеличилось на 47% в плазме крови и на 40% - в ткани печени относительно интактных крыс ($p < 0,05$), диеновых конъюгатов – на 32% и 44% соответственно ($p < 0,05$), малонового диальдегида – на 62% и 64% ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении интенсивности процессов перекисаации в условиях введения противоэпилептического средства. В свою очередь, введение сукцинатсодержащего препарат реамберин крысам, получавшим карбамазепин, позволило снизить уровень гидроперекисей липидов на 27% в плазме крови и на 23% в ткани печени животных, диеновых конъюгатов – на 19% и 24% соответственно, малонового диальдегида – на 29% и 36% в сравнении с аналогичными показателями в контроле ($p < 0,05$).

Результаты исследования основных компонентов АОС при использовании карбамазепина (табл. 3, 4) свидетельствуют о достоверном уменьшении относительно интактных крыс содержания витамина E на 26% и церулоплазмина на 37% в плазме крови

EFFICACY OF SUCCINATE-CONTAINING DRUG IN CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES INDUCED BY INTRODUCTION OF CARBAMAZEPINE IN THE EXPERIMENT

N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh, L.A. Nosal, M.A. Kotel'nikova, M.A. Shtarberg, A.G. Maysak, A.A. Chernysheva

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk

Abstract The antioxidant properties of reamberin (Polysan Co., St. Petersburg) were studied with the introduction of antiepileptic drug in the experiment. It was found that the introduction of carbamazepine intragastrically in a dose of 150 mg/kg once a day for 10 days leads to an increase of content of lipid hydroperoxides (40 – 47%), diene conjugates (32 – 44%), malonic dialdehyde (62 – 64%) in the blood and liver of animals on the background of reduced activity of the main components of antioxidant system ($p < 0.05$). The introduction of the succinate-containing drug reamberin (intraperitoneally in a dose of 100 mg/kg with succinate, 20 mL/kg) 90 min before each intragastric administration of antiepileptic drugs for 10 days) under conditions of oxidative stress reliably contributes to decrease of lipid hydroperoxides by 23 – 27%, diene conjugates by 19 – 24%, and malonic dialdehyde by 29 – 36% in the blood and liver as compared to indices in the control (untreated) group of animals ($p < 0.05$). While analyzing the effect of succinate-containing drug on the activity of components of the antioxidant system, it was found that the level of ceruloplasmin in the blood and liver of animals was reliably higher by 35 – 68% and the level of vitamin E by 29 – 58% ($p < 0.05$). Thus, the use of synthetic antioxidant under the conditions of introduction of carbamazepine in the experimental animals leads to the stabilization of the processes of peroxidation against the increase of antioxidant system activity.

Key words: reamberin, carbamazepine, lipid peroxidation, antioxidant system, rats.

DOI 10.22448/AMJ.2019.4.45-49

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ (нмоль/мл) в плазме крови экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Гидроперекиси липидов	Диеновые конъюгаты	Малоновый диальдегид
Интактные крысы (1)	24,6±0,85	33,2±2,05	4,0±0,18
Карбамазепин – контроль (2)	36,2±1,24*	44,0±2,12*	6,5±0,35*
Реамберин + карбамазепин (3)	26,5±1,20**	35,6±1,84**	4,6±0,30**

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4: достоверность различия показателей по сравнению: * с животными интактной группы ($p < 0,05$); ** с животными контрольной группы, которым вводили только карбамазепин ($p < 0,05$).

Таблица 2. Содержание продуктов ПОЛ (нмоль/г) в ткани печени экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Гидроперекиси липидов	Диеновые конъюгаты	Малоновый диальдегид
Интактные крысы (1)	69,8±4,5	130,5±6,4	9,6±1,1
Карбамазепин – контроль (2)	98,0±5,2*	188,2±8,0*	15,8±1,3*
Реамберин + карбамазепин (3)	75,6±4,6**	142,8±7,5**	10,1±1,2**

Таблица 3. Содержание компонентов АОС (мкг/мл) в плазме крови экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Церулоплазмин	Витамин Е
Интактные крысы (1)	29,6±2,06	48,4±2,82
Карбамазепин – контроль (2)	18,8±1,25*	36,1±2,05*
Реамберин + карбамазепин (3)	25,4±1,40**	46,5±2,90**

Таблица 4. Содержание компонентов АОС (мкг/г) в ткани печени экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Церулоплазмин	Витамин Е
Интактные крысы (1)	25,6±1,8	53,0±4,2
Карбамазепин – контроль (2)	14,0±1,2*	30,6±2,8*
Реамберин + карбамазепин (3)	23,5±2,0**	48,5±3,8**

животных ($p < 0,05$), на 42% и 55% соответственно в ткани печени ($p < 0,05$), что подтверждает преобладающее прооксидантное влияние карбамазепина на печень, поскольку данный антиконвульсант метаболизируется посредством генерирования реактивных метаболитов, способных к ковалентному связыванию макромолекул, результатом которого может быть развитие системной токсичности. Введение реамберина на фоне применения карбамазепина способствовало достоверному повышению уровня церулоплазмина на 35% (кровь) и 68% (печень), что связано с восстановлением янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий, возрастанием антиоксидантной активности глутатиона и синтеза церулоплазмина путём

введения экзогенного сукцинатсодержащего препарата. Анализ содержания витамина Е при введении сукцинатсодержащего препарата позволил констатировать достоверное увеличение данного параметра относительно контрольных животных на 29% (кровь) и 58% (печень) ($p < 0,05$).

Таким образом, экспериментально подтверждена эффективность реамберина в коррекции процессов ПОЛ, индуцированных введением карбамазепина, что связано, на наш взгляд, с наличием в рецептуре реамберина, прежде всего, янтарной кислоты, нормализующей энергозависимые процессы, направленные на синтез фосфолипидов и белков, работу ионных «помп» за счет

оптимизации функций митохондрий, предотвращения разобщения окисления и фосфорилирования и увеличения энергопродукции при поступлении экзогенного сукцината [5].

Выводы

1. Введение противэпилептического препарата карбамазепина в дозе 150 мг/кг лабораторным животным способствует повышению интенсивности процессов ПОЛ, что подтверждается накоплением продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени крыс на фоне снижения уровня церулоплазмина и витамина Е.

2. Препарат реамберин, вводимый внутривенно в дозе 100 мг/кг по сукцинату за 90 минут до внутрижелудочного введения карбамазепина, вызывает снижение содержания продуктов пероксидации и увеличение активности основных компонентов АОС в плазме крови и ткани печени крыс.

Литература

1. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. 2018. №6. С. 40-44.

2. Громов Л.А., Беленичев И.Ф., Гончар-Чердакли Л.Г., Жерновая Г.А. Действие антиконвульсантов на систему оксида азота // Украинский биохимический журнал. 2013. №1 (85). С. 79-83.

3. Доровских В.А., Симонова Н.В., Коршунова Н.В. Адаптогены в регуляции холодового стресса. Saarbrücken, 2013. 266 с.

4. Доровских В.А., Симонова Н.В., Симонова И.В., Штарберг М.А. Применение фитопрепаратов для коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №1. С. 77-79.

5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. №4. С. 18-22.

6. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Юртаева Е.Ю., Штарберг М.А. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 63. С. 75-79.

7. Коротков А.Г., Музалевская Д.С., Колоколов О.В. Роль антиоксидантов в комплексном лечении эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2016. №2. С. 44-48.

8. Ландышев Ю.С., Доровских В.А., Чапленко Т.Н. Лекарственная аллергия. СПб.: Нормдиздат, 2010. 192 с.

9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76, №5. С. 37-47.

10. Опрышко В.И., Сквирская К.А., Мамчур В.И., Кучеренко Л.И. Характеристика морфологических изменений клеток печени, миокарда и желудка у крыс в условиях совместного применения карбамазепина и тиотриазолина // Морфология. 2012. Т.6. №3. С. 37-42.

11. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т.9. №5. С. 42-45.

12. Симонова И.В., Доровских В.А., Симонова Н.В. Фитопрепараты в профилактике заболеваний органов дыхания у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. №55. С. 54-58.

13. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А., Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность ремасола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. №7. С. 29-33.

14. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: дис. ... д-ра биол. наук. Благовещенск, 2012. 46 с.

15. Aldini G., Yeum Kyung-Jim, Niki E., Russel R. Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage. Medical, 2011. 380 p.

16. Niizuma K., Endo H., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // J. Neurochem. 2009. Vol. 109. P. 133-138.

Статья поступила в редакцию 20.10.2019

Координаты для связи

Симонова Наталья Владимировна, д.б.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская

ГМА Минздрава России. E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Доровских Владимир Анатольевич, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Носаль Людмила Андреевна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Котельникова Маргарита Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Штарберг Михаил Анатольевич, к.м.н., старший лаборант кафедры химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Майсак Александра Глебовна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ГМА Минздрава России.

Чернышева Анастасия Андреевна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su, science.dep@AmurSMA.su

УДК 612.39:612.833

Н.А. Феоктистова, Н.Р. Григорьев,
Е.А. Бородин

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск

ВЛИЯНИЕ РАЦИОНА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ СОИ НА КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ КРЫС

В экспериментах с животными [11, 16, 19] и клинических исследованиях [1, 13, 17] изучалось влияние продуктов из сои и отдельных компонентов соевых бобов на когнитивную функцию. Результаты этих исследований противоречивы [12,14], но большинство из них свидетельствуют о том, что содержащиеся в сое вещества и, в первую очередь изофлавоноиды, улучшают когнитивные способности животных [11, 16, 19] и человека [13, 17]. Одной из когнитивных функций является поисковая активность [2, 3], для оценки которой у лабораторных животных нами была предложена модель с использованием универсальной проблемной камеры (УПК) [5, 6], позволяющая количественно оценивать поисковую активность (ПА) по величине когнитивного показателя (КП) [4]. Ранее нами были опубликованы результаты исследования влияния рациона с преобладанием соевых продуктов на ПА белых крыс, инициируемого раздражением животных электрическим током [11], свидетельствующие о более высоком КП самцов и самок, питавшихся соей, по сравнению с особями, получавшими стандартный рацион. В настоящей работе представлены результаты исследования влияния длительного введения обогащенного соей рациона на ПА, инициируемого пищевой депривацией, у самцов и самок беспородных

Резюме В работе представлены результаты исследования влияния длительного применения рациона, обогащенного соей, на когнитивную функцию самцов и самок беспородных лабораторных белых крыс с использованием метода количественной оценки поисковой активности на фоне пищевой депривации в гексагональной проблемной камере. Нами установлено, что прием сои не оказывает существенного влияния на когнитивный показатель самцов и самок на раннем этапе развития (до 6 месяцев), но в значительной степени предотвращает его снижение к 15 месяцам, в большей степени - у самцов.

Ключевые слова: соя, крысы, когнитивный показатель.