

8. Armagan A., Uzar E., Uz E., Yilmaz H.R. et al. Caffeic acid phenethyl ester modulates methotrexate-induced oxidative stress in testes of rat // Human & Experimental Toxicology. - 2006. - Vol. 25. - P. 119-125.

9. Bergh A. Local differences in Leydig cell morphology in the adult rat testis: evidens for a local control of Leydig cells by adjacent seminiferous tubules // Int. J. Androl. - 1982. - Vol. 5, №3. - P. 325-330.

10. Del Bravo J., Catizone A., Ricci G. et al. Hepatocyte growth factor modulates rat Leydig cell functions // J. of Androl. - 2007. - Vol. 28, №6. - P. 866-874.

11. Hales D.B. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis // J. of Reproductive Immunol. - 2002. - Vol. 57, №1. - P. 3-18.

12. Husain P.S., Amstad P., He P., Robles A. et al. p-53-mediated oxidative stress and apoptosis // Toxicol. Pathol. - 2004. - Vol. 32, №1. - P. 163-164.

13. Mori H., Christensen A.K. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis // J. Cell Biol. - 1980. - Vol. 84, №2. - P. 340-354.

14. Rajeswary S., Kumaran B., Ilangoan R. et al. Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats // Reprod. Toxicol. - 2007. - Vol. 24, №3-4. - P. 371-380.

15. O'Shaughnessy P.J., Morris I.D., Baker P.J. Leydig cell regeneration and expression of cell signaling molecules in the germ cell-free testis // Reproduction. - 2008. - Vol. 135, №6. - P. 851-858.

Координаты для связи с авторами: Саяпина Ирина Юрьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии АГМА, тел.: 8(4162)-52-53-56, e-mail: irina6336@mail.ru; Целуйко Сергей Семенович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии АГМА, тел.: 8(4162)-52-53-56, e-mail: agma@nm.ru.



УДК 616 - 001.186 : 651.3

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

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА АРАБИНОГАЛАКТАНА В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8(4162)-52-68-28, г. Благовещенск

Хорошо известно, что в возникновении и развитии многих патологических состояний организма человека важную роль играют реакции свободнорадикального окисления (СРО) биомолекул, и в первую очередь, нарушения в системе регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11].

Инициаторами ПОЛ в организме выступают активные формы кислорода (АФК), источниками которых могут быть митохондрии, ксантиноксидаза (КСО), полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) крови. Продукция также может осуществляться в процессе фотохимических реакций, метаболизма арахидоновой кислоты и катехоламинов, появления каталитически активного железа [6]. Активация ПОЛ затрагивает важнейшие характеристики липидной фазы клеточных мембран: заряд, вязкость, мембранную проницаемость, вызывает нарушения, обусловленные искажением белок-липидных взаимодействий, приводит к повреждению мембранно-связанных ферментных систем продуктами окислительной деградации липидов и т.д. [7]. Это послужило патогенетическим обоснованием применения экзогенных антиоксидантов (АО) для лечения заболеваний, протекающих на фоне синдрома липидной пероксидации. В настоящее время имеется большой опыт клинического использования

природных и синтетических АО [4, 15]. Однако при всем многообразии АО, практическое внедрение получают те препараты, которые наряду с выраженной антиоксидантной активностью характеризуются доступностью и стабильной сырьевой базой.

Широкое поле деятельности для поиска АО представляют соединения флавоноидной природы растительного происхождения. Показано, что многие из флавоноидов имеют антиоксидантные свойства [3, 14]. В частности, к ним относится арабиногалактан (АГ) — липофильное вещество, имеющее ряд весьма ценных качеств. Во-первых, АГ обладает высокой гепатотропностью, способностью вступать в реакции с различными функциональными реагентами, образовывать с ними конъюгаты, уменьшать интенсивность свободнорадикальных процессов, активировать фагоцитоз. Доказано, что арабиногалактан обладает мембранопротекторным действием, а также проявляет свойства антиоксиданта и иммуномодулятора [5]. Во-вторых, богатым сырьем для промышленного получения АГ может служить древесина лиственницы сибирской (*Larix occidentalis*) [2]. При этом производство АГ основано на доступном отечественном сырье без каких-либо ограничений, поскольку стадия его получения совмещена с технологией производства целлюлозы.

Все это в совокупности позволяет рассматривать АГ в качестве перспективного природного АО. В то же время следует отметить, что антиокислительные свойства АГ изучены недостаточно. Особенно это касается таких модельных систем, как холодовой стресс. Разработка лекарственных средств на базе этого класса соединений требует детального изучения их биологической и антиоксидантной активности.

Целью нашей работы было исследование влияния антиоксидантов (арабиногалактана) на интенсивность процессов перекисного окисления липидов биологических мембран и определение содержания основных компонентов АОС в теплокровном организме (крысы) при адаптации к холодовому стрессу.

Материалы и методы

Антиоксидантные свойства арабиногалактана изучались на лабораторных животных (белые крысы - самцы) по изменению содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и компонентов антиокислительной системы (АОС) (церулоплазмин, токоферол), а также ферментативной активности (каталаза и гл-6-ф-дг в сыворотке крови и легких крыс, подвергнутых длительному холодовому воздействию). Статистическую обработку биохимических данных проводили с использованием критерия Уилкоксона - Манна - Уитни.

Для изучения действия арабиногалактана на организм экспериментальных животных была смоделирована холодовая модель эксперимента [1], в котором участвовало 5 групп животных, в каждой находилось по 30 крыс массой около 200 г. Исследование проводилось одновременно во всех группах в течение 21 дн., забой животных осуществлялся путем декапитации на 7, 14, 21 дн. эксперимента.

1 интактная группа: животные находились в обычных условиях вивария; 2 контрольная группа: животные, подвергались длительному охлаждению с использованием климатокamеры «Fentron» (Германия) при температуре -15°C по 3 ч ежедневно в течение 21 дн.; 3 — подопытная группа: «арабиногалактан + холод» — охлаждаемые животные, которым внутримышечно вводился арабиногалактан в дозе 200 мг/кг; 4 группа — подопытная группа: «арабиногалактан + холод» — охлаждаемые животные, которым внутримышечно вводился арабиногалактан в дозе 500 мг/кг; 5 — подопытная группа: «витамин Е + холод» — охлаждаемые животные, которым подкожно вводился витамин Е в дозе 10 мг/кг.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов исследования свидетельствует об увеличении всех продуктов перекисного окисления липидов при длительном воздействии холода на теплокровный организм. В группе «контроль», по сравнению с группой «интактные», в крови было выявлено повышение содержания диеновых конъюгатов на 64%, МДА — на 30%, увеличение содержания гидроперекисей — на 33%, снижение концентрации церулоплазмينا на 33%, витамина Е — на 24%, гл-6-ф-дг — на 13% и каталазы — на 15%. В ткани легких животных группы «контроль» мы обнаружили схожие результаты: повышение на 88% содержания диеновых конъюгатов, увеличение на 52% содержания гидроперекисей и снижение концентрации

Резюме

Воздействие холода, который традиционно рассматривается как прооксидантный фактор, создает благоприятные условия для радикалообразования и способствует истощению мощности антиоксидантной системы (АОС) тканей, что в конечном итоге приводит к чрезмерной активации процессов перекисного окисления липидов. Следствием данных процессов является развитие патологических состояний, основой которых становится свободнорадикальное окисление. На сегодняшний день доказана роль перекисного окисления липидов в патогенезе основных неспецифических заболеваний биосистемы. Возможность проведения профилактических мероприятий патогенного воздействия температурного фактора в период длительной холодовой нагрузки подтверждена данными экспериментальных исследований, констатирующих уменьшение содержания продуктов перекисного окисления липидов биологических мембран в плазме крови и ткани легких животных на фоне введения арабиногалактана.

Ключевые слова: антиоксиданты, арабиногалактан, холодовая модель, эксперимент, перекисное окисление липидов.

O.N. Li, V. A. Dorovskikh, M. A. Shtarberg

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ARABINOGALACTAN UNDER CONDITIONS OF COLD STRESS

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

Influence of a cold that is traditionally considered as pro-oxidant factor, creates favorable conditions for radical formation and promotes exhaustion of antioxidant systems (AOC) tissues that finally leads to excessive activation of peroxide oxidations of lipids. A consequence of the given processes is development of the pathological conditions which basis is free - radical oxidation. At present, the role of peroxide oxidations of lipids in pathogenesis of the basic nonspecific diseases of biological system is proved. Possibility of carrying out preventive actions of pathogenic influence under conditions of low temperature exposure is confirmed by data of the experimental researches confirming reduction of peroxide oxidation lipids products of biological membranes in plasma of blood and animal pulmonary tissue during introduction of arabinogalactan.

Key words: antioxidants, arabinogalactan, a cold model, experiment, lipid peroxidation.

витамина Е на 27%. В биохимическом анализе плазмы крови группы «арабиногалактан в дозе 200 мг/кг + холод» по сравнению с группой «контроль» наблюдалось увеличение уровня церулоплазмينا в 2,3 раза — 52; 65%, снижение количества диеновых конъюгатов на 7; 40 и 40%; снижение количества МДА на 30; 22 и 25%; уменьшение уровня гидроперекисей на 10; 20 и 19%; повышение количества витамина Е на 13%, повышение уровня катала-

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови крыс, подвергнутых длительному охлаждению на фоне введения арабиногалактана в дозе 200 мг/кг в/м

Группы животных	Церулоплазмин	МДА	ГПЛ	ДК	Вит. Е	Ката-лаза	Гл-6-ф-дг
Интактная	46,7 ±4,7	5,0 ±0,1	27,1 ±0,8	39,0 ±1,1	26,1 ±1,7	70,8 ±1,8	18,8 ±0,7
Контроль	30,3 ±2,7*	6,5 ±0,1*	34,7 ±1,6*	62,4 ±6,4*	20,0 ±0,6*	60,8 ±1,6*	16,4 ±0,4*
Арг+холод, 7 дн.	70,5 ±3,7**	4,6 ±0,2**	32,1 ±1,0	58,2 ±6,4	21,9 ±1,5	73 ±2,5**	19,4 ±0,4**
Арг+холод, 14 дн.	46,1 ±1,8**	5,1 ±0,2**	28,5 ±2,9	37,7 ±3,5**	19,6 ±2,1	70,6 ±2,1**	15,7 ±0,3
Арг+холод, 21 дн.	48,9 ±4,5**	4,9 ±0,1**	28,8 ±1,4**	38 ±2,2**	20,2 ±0,8	71 ±3,4**	16,1 ±0,6

Примечание. ** — значения, достоверно отличающиеся от интактных и контрольных групп животных ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ в ткани легких крыс, подвергнутых длительному охлаждению на фоне введения арабиногалактана в дозе 200 мг/кг в/м

Группы животных	ГПЛ	ДК	Вит. Е
Интактная	51,6±1,8	23,5±1,1	60,5±1,7
Контроль	78,7±2,6*	44,4±1,7*	44,6±1,1**
Арг+холод, 7 дн.	72,2±2,3	37,3±0,6**	61,6±2,1**
Арг+холод, 14 дн.	65,4±0,5**	34,8±1**	58,6±1,3**
Арг+холод, 21 дн.	66,0±3,8**	32,9±1,6**	57±1,5**

Примечание. ** — значения, достоверно отличающиеся от интактных и контрольных групп животных ($p < 0,05$).

зы на 20; 16 и 16% и гл-6-ф-дг — на 18%. Все данные в группе «арабиногалактан в дозе 200 мг/кг + холод» достоверно не отличались от контрольной группы.

В ткани легких у крыс группы «арабиногалактан в дозе 200 мг/кг + холод» содержание витамина Е по сравнению с группой «контроль» увеличилось на 38%, диеновых конъюгат уменьшилось на 26%, уровень гидроперекисей уменьшился на 17%. Все показатели вернулись к значениям нормы (кроме витамина Е) и статистически не отличались от них.

В плазме крови группы «арабиногалактан в дозе 500 мг/кг + холод» по сравнению с группой «контроль» наблюдалось увеличение уровня церулоплазмينا на 15; 29 и 32%; снижение количества диеновых конъюгат на 27; 50 и 53%; снижение количества МДА на 22; 40 и 17%; уменьшение уровня гидроперекисей на 49; 48 и 54%; повышение количества витамина Е в 2,2; 2,3 и 2,3 раза; повышение уровня каталазы на 39; 37 и 41% и гл-6-ф-дг на 12%. Все параметры достоверно приближались к контрольным значениям. В ткани легких у крыс группы «арабиногалактан в дозе 500 мг/кг + холод» содержание витамина Е по сравнению с группой «контроль» увеличилось на 24%, диеновых конъюгат уменьшилось на 36%, уровень гидроперекисей уменьшился на 33%. Все параметры достоверно приближались к контрольным значениям.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о накоплении в крови и ткани легкого продуктов ПОЛ при длительном холодом воздействии на крыс. Холодовой стресс индуцирует усиление процессов пере-

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови крыс, подвергнутых длительному охлаждению на фоне введения арабиногалактана в дозе 500 мг/кг в/м

Группы животных	Церулоплазмин	МДА	ГПЛ	ДК	Вит. Е	Ката-лаза	Гл-6-ф-дг
Интактная	46,7 ±4,7	5,0 ±0,1	27,1 ±0,8	39,0 ±1,1	26,1 ±1,7	70,8 ±1,8	18,8 ±0,7
Контроль	30,3 ±2,7*	6,5 ±0,1*	34,7 ±1,6*	62,4 ±6,4*	20,0 ±0,6*	60,8 ±1,6*	16,4 ±0,4*
Арг+холод, 7 дн.	38,5 ±2,5	5,1 ±0,1**	18,2 ±0,7**	45,5 ±5,2	43,8 ±0,8**	84,7 ±1,6**	16,5 ±0,7
Арг+холод, 14 дн.	40,1 ±2,5	4,8 ±0,2**	19,5 ±1,5**	40,4 ±5,6	43,7 ±1,1**	83,3 ±1,0**	16,6 ±0,3
Арг+холод, 21 дн.	41,1 ±2,5**	5,4 ±0,4**	16,2 ±0,3**	28,2 ±2,7**	45,3 ±1,3**	85,8 ±1,5**	18,5 ±0,3**

Примечание. ** — значения, достоверно отличающиеся от интактных и контрольных групп животных ($p < 0,05$).

Таблица 4

Содержание продуктов ПОЛ в ткани легких крыс, подвергнутых длительному охлаждению на фоне введения арабиногалактана в дозе 500 мг/кг в/м

Группы животных	ГПЛ	ДК	Вит. Е
Интактная	51,6±1,8	23,5±1,1	60,5±1,7
Контроль	78,7±2,6*	44,4±1,7*	44,6±1,1**
Арг+холод, 7 дн.	68,5±1,4**	37,8±1,8	49,6±0,7**
Арг+холод, 14 дн.	68,3±1,3**	38,9±1,8	48,4±1,9
Арг+холод, 21 дн.	53,5±1,6**	28,7±1,3**	55,7±1,6**

Примечание. ** — значения, достоверно отличающиеся от интактных и контрольных групп животных ($p < 0,05$).

кисного окисления липидов, что приводит к нарушению структуры клеточных мембран, снижению функциональной активности клеток и их гибели. Содержание основных компонентов АОС в сыворотке крови экспериментальных животных, получавших арабиногалактан в дозе 200 и 500 мг/кг в/м, достоверно указывает на антиоксидантную активность арабиногалактана, который снижает повышенную интенсивность ПОЛ в результате холодого стресса. Следует отметить, что эффект антиоксидантного воздействия не имеет прямой зависимости от дозы введения препарата в организм.

Впервые показано, что АГ обладает выраженной антиоксидантной активностью в холодной модели эксперимента. Его антиокислительный эффект был сравним с антиокислительным эффектом альфа-токоферола и более выражен, чем у витамина Е. Полученные в ходе работы результаты указывают на то, что АГ является эффективным АО. Лекарственный препарат на основе АГ «Ловитол» может быть включен в комплексную терапию заболеваний, протекающих на фоне липидной перексидации.

Выводы

1. Применение арабиногалактана в дозе 200-500 мг/кг в/м облегчает адаптацию животных к длительному хроническому холодому воздействию, восстанавливая при этом ряд функциональных и биохимических показателей организма, эффективно предупреждает последствия холодого воздействия.

2. Эффект антиоксидантного воздействия арабиногалактана не имеет прямой зависимости от дозы введения препарата в организм.

3. Арабиногалактан относительно сильнее ингибирует выработку продуктов перекисного окисления липидов в условиях холода, чем общепризнанный и распространенный антиоксидант токоферол.

Л и т е р а т у р а

1. Доровских В.А., Коршунова Н.В., Красавина Н.П. и др. Адаптогены и холодовой стресс: вчера, сегодня, завтра. - М., 2006. - С. 206.

2. Медведева С.А., Александрова Г.П., Сайботалов М.Ю. и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: V Междун. съезд. - СПб., 2001. - С. 104.

3. Медведева С.А., Александрова Г.П., Дубровина В.И. и др. Арабиногалактан лиственницы — полимерная матрица для биогенных металлов // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. - 2002. - №7. - С. 45-49.

4. Дубровина В.И., Голубинский Е.П. и др. Изучение влияния арабиногалактана на протективные свойства YERSINIA PESTIS EV // Сибирь-Восток. - 2002. - №3. - С. 8-9.

5. Дубровина В.И., Медведева С.А. и др. Иммуномодулирующие свойства арабиногалактана лиственницы сибирской. - М.: Фармация, 2001. - С. 26-27.

6. Молодавкин Г.М., Воронина Г.А., Рамхин Е.Я. и др. Изменение антиконфликтного действия анксиолитиков под влиянием стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. - №4. - С. 3-6.

7. Пшенникова М.Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - №2. - С. 24-31.

8. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Гордейчук Т.Н. и др. Стресс-протективное действие диприма // Экспери-

ментальная и клиническая фармакология. - 2004. - №1. - С. 44-48.

9. Украинская Л.А. Стресс-индуцированная альтерация легких и ее коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск: Б.И., 2002. - 17 с.

10. Datta M., Kaviraj A. Ascorbic acid supplementation of diet for reduction of deltamethrin induced stress in freshwater catfish *Clarias gariepinus* // Department of Zoology, University of Kalyani, - 741235, West Bengal, Kalyani, India. 1: Chemosphere. - 2003. Dec, Vol. 53 (8). - P. 883-888.

11. Kikugama K., Yasuhara Y., Ando K. et al. Protective Effect of Supplementation of Fish Oil with High n-3 Polyunsaturated Fatty Acids against Oxidative Stress-Induced DNA Damage of Rat liver in Vivo // 1: J Agric Food Chem. - 2003.

12. Lieber C.S., Leo M.A., Cao Q. et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons // 1: Clin Gastroenterol. - 2003. - №4. - P. 9.

13. Nakahira K., Takahashi T., Shimizu H. et al. Protective role of heme oxygenase-I induction in carbon tetrachloride induced hepatotoxicity // 1: Biochem Pharmacol. - 2003.

14. Ochea J.J., Quiles J.L., Ibanez S. et al. Aging-related oxidative stress depends on dietary lipid source in rat postnatal tissues // 1: J. Bioenerg Biomembr. - 2003.

15. Irshad M., Chaudhuri P.S. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body // Clinical Biochemistry Division, Department of laboratory Medicine, ALL India Institute Medical Sciences. New Delhi, India. - 2000.

Координаты для связи с авторами: Ли Ольга Николаевна — аспирант очного обучения кафедры фармакологии, тел.: 8(4162)-44-52-10; Доровских Владимир Анатольевич — засл. деятель науки РФ, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии АГМА; Штарберг Михаил Анатольевич — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ АГМА.

