

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

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА РЕМАКСОЛА В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-09, г. Благовещенск*

Резюме

Представлены результаты исследований, направленных на решение важнейшей проблемы – защиты организма от стресса и экологически неблагоприятных факторов окружающей среды. Исследована возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран введением ремаксола. Показана эффективность изучаемого препарата при повышении устойчивости организма в условиях стресса. Изучены антиоксидантные свойства ремаксола в условиях холодового воздействия. Проведенными биохимическими исследованиями крови лабораторных животных показано, что применение ремаксола при воздействии на организм низких температур снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов биомембран на фоне повышения активности основных компонентов антиокислительной системы организма.

Ключевые слова: антиоксиданты, ремаксол, холодовой стресс, перекисное окисление липидов, эксперимент.

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

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF REMAXOL UNDER THE CONDITIONS OF COLD STRESS

Amur State Medical Academy, Blagoveshensk

Summary

The results of investigations aimed at the solution of the important problem – protection of the organism from stress and ecologically unfavorable factors of the environment are presented. Possibility of correction of free radical lipid oxidation of membranes by introduction of remaxol was studied. Efficiency of the investigated drug for the increase of the organism resistance in the stress conditions is shown. Antioxidant properties of remaxol under the conditions of cold stress were studied. The conducted biochemical investigations of the laboratory animals blood have shown that application of remaxol under the influence of low temperature on the organism decreases the intensity of lipid peroxidation processes of biomembranes against the background of the increase of the main components of antioxidation system of the organism.

Key words: antioxidants, remaxol, cold stress, lipid peroxidation, experiment.

На всех уровнях регуляции гомеостаза существуют системы надежности, предназначенные для восполнения утраченных при болезни функций [1]. В метаболических путях такими системами могут быть альтернативные источники получения энергии – анаэробный гликолиз и процесс образования фосфорилированных углеводов. Без существенных последствий для организма анаэробный гликолиз может покрывать кратковременные энергетические нагрузки, даже субмаксимальные [4]. При заболеваниях, тем более при критических состояниях, анаэробный гликолиз не обеспечивает расхода энергии, и развивается накопление кислот [5, 7].

Гипоксия сопровождается практически все повреждения тканей и, нарушая процесс передачи электронов, приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и нарушению синтеза АТФ на фоне усиленного распада фосфолипидов и белков, приводящего к деструкции клеточных структур, повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот и интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4]. По однотипности реакции организма гипоксию можно сравнить со стрессорным повреждением. Одним из триггерных механизмов ответа клеток на гипоксическое воздействие является инициирование продукции эритропоэтина, который играет важную роль в формировании механизмов транспорта O_2

кровью, образования большого количества красных клеток крови, согласования механизмов легочной вентиляции и сердечного выброса, барьеров O_2 , диффузии, контроля местной тканевой микроциркуляции и изменения сродства гемоглобина к кислороду [9].

Холодовое воздействие, являясь стресс-фактором, приводит к увеличению образования тепла на фоне уменьшения синтеза АТФ, что является основой формирования гипоксии тканей, ацидоза, накопления продуктов ПОЛ [9]. Поэтому важным аспектом в регуляции воздействия низких температур на организм является назначение антигипоксантных препаратов, стимуляторов геномного опосредованного инициирования продукции эритропоэтина, антиоксидантных препаратов [6, 8]. К сожалению, уменьшая повреждающее действие холода на клеточные мембраны и образование продуктов ПОЛ, эти препараты незначительно сокращают сроки холодовой адаптации. Перспективным направлением в коррекции холодового воздействия является, на наш взгляд, использование препаратов на основе янтарной кислоты, поскольку окисление последней занимает важное место в «выходе» энергии из цикла Кребса благодаря выраженному влиянию сукцината на систему обратного транспорта электронов в митохондриальные АТФазы, что, в свою очередь, регулирует скорость фосфорилирования [1, 2].

Научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» разработаны, а на клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования подвергнуты клинической апробации различные модификации препаратов, содержащих янтарную кислоту: реамберин, ремаксол, цитофлавин и другие, открывающие перспективы регуляции различного рода стрессовых воздействий, в том числе и холодового. Входящая в состав полиионного инфузионного препарата «Ремаксол» янтарная кислота является продуктом пятой и субстратом шестой реакции цикла Кребса (ЦК), выступает регулятором функций живых систем, обладает мощной энергопродукцией, антигипоксическим, кардиопротекторным, дезинтоксикационным действием, демонстрирует нетипично высокий терапевтический эффект при наличии патологического процесса, усиливает процессы аэробного гликолиза и снижает степень окислительных процессов в ЦК [1, 5].

Принимая во внимание вышеперечисленное, целью исследования явилось изучение влияния ремаксола на интенсивность ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (АОС) в условиях холодового стресса.

Материалы и методы

Для изучения действия ремаксола на организм экспериментальных животных (белые крысы-самцы) была смоделирована холодовая модель эксперимента [3], в котором участвовало 3 группы животных массой 200 г по 30 крыс в каждой: 1 – *интактная группа*, животные находились в стандартных условиях вивария; 2 – *контрольная группа*, животные подвергались длительному охлаждению в климатоканере «Fentron» (Германия) при температуре -15°C по 3 часа ежедневно в течение 21 дня на фоне ежедневного внутрибрюшинного введения животным непосредственно перед охлаждением эквивалентного вводимому препарату «Ремаксол» (3-я группа) количества раствора натрия хлорида 0,9 % (2 мл/100 г массы животного); 3 – *подопытная группа*, животным непосредственно перед охлаждением в течение 21 дня внутрибрюшинно вводили ремаксол в дозе 100 мг/кг. Исследование проводилось одновременно во всех группах в течение 21 дня, забой животных производился путем декапитации на 7, 14, 21 дни эксперимента. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов (по методикам, разработанным И.Д. Стальной), малонового диальдегида (по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой) и основных компонентов АОС (церулоплазмина по методике В.Г. Колба, В.С. Камышникова, витамина Е по методике Р.Ж. Киселевич, С.И. Скварко, каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по методикам в модификации Е.А. Бородина) в сыворотке крови крыс. Статистическую обработку биохимических данных проводили с помощью параметрического метода с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1, 2. Было установлено, что воздей-

ствие низких температур на крыс сопровождается активацией ПОЛ и накоплением продуктов перекисидации в крови охлаждаемых животных. Доказано, что активация ПОЛ при холодовом воздействии на крыс развивается на фоне напряжения и истощения АОС крови, характерные изменения которой включают снижение активности каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также уменьшение содержания витамина Е и церулоплазмينا.

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ (нмоль/мл) в крови крыс при длительном холодовом стрессе на фоне применения ремаксола в дозе 100 мг/кг

Показатели	Группа Сроки эксперимента	Группа 1, интактная, n=30	Группа 2, холод (контроль), n=30	Группа 3, ремаксол, + холод, n=30
Диеновые конъюгаты	7-й день	35,2±4,3	48,7±3,3*	37,8±1,9*
	14-й день	35,4±3,0	49,2±2,6*	35,1±1,4*
	21-й день	31,2±2,6	48,1±3,4*	36,8±1,1*
Гидроперекиси липидов	7-й день	26,0±1,8	33,6±1,8*	27,9±2,0 P _{2,3} >0,05
	14-й день	25,0±2,7	35,1±1,8*	26,4±1,3*
	21-й день	28,6±1,5	33,3±1,3*	28,6±1,2*
Малоновый диальдегид	7-й день	3,8±0,1	4,9±0,3*	4,0±0,1*
	14-й день	3,8±0,2	5,8±0,2*	4,1±0,2*
	21-й день	4,4±0,3	5,6±0,2*	4,4±0,3*

Примечание. * и ** – различия, достоверные по отношению к интактной (*) и контрольной (**) группам животных.

Таблица 2

Содержание компонентов АОС в крови крыс при длительном холодовом стрессе на фоне применения ремаксола в дозе 100 мг/кг

Показатели	Группа Сроки эксперимента	Группа 1, интактная, n=30	Группа 2, холод (контроль), n=30	Группа 3, ремаксол, + холод, n=30
Церулоплазмин (мкг/мл)	7-й день	30,0±1,9	20,5±1,8*	26,6±2,8 P _{2,3} >0,05
	14-й день	28,8±1,4	19,1±1,2*	27,7±2,5*
	21-й день	26,8±1,4	20,3±1,0*	27,7±2,1*
Витамин Е (мкг/мл)	7-й день	48,7±3,6	37,4±1,6*	44,8±1,7*
	14-й день	47,5±2,2	38,5±1,3*	44,7±1,5*
	21-й день	45,8±2,0	37,5±1,2*	44,8±1,4*
ГЛ-6-ФДГ (мкмоль НАДФН л ⁻¹ с ⁻¹)	7-й день	6,9±0,2	5,7±0,2*	5,8±0,2 P _{2,3} >0,05
	14-й день	6,8±0,2	5,7±0,3*	6,6±0,2 P _{2,3} >0,05
	21-й день	6,7±0,3	5,7±0,3*	6,4±0,2 P _{2,3} >0,05
Каталаза (мкмоль Н ₂ О ₂ г ⁻¹ с ⁻¹)	7-й день	93,0±2,7	82,0±3,4*	85,2±6,4 P _{2,3} >0,05
	14-й день	95,2±3,2	83,8±8,0*	86,8±4,8 P _{2,3} >0,05
	21-й день	97,0±3,5	84,8±3,0*	91,0±5,7 P _{2,3} >0,05

Примечание. *Впервые экспериментально подтверждена возможность коррекции холодового стресса введением лекарственного препарата «Ремаксол», содержащего янтарную кислоту.

Внутрибрюшинное введение ремаксола лабораторным животным (крысам) в дозе 100 мг/кг снижает интенсивность процессов ПОЛ биомембран, инду-

цированных длительным холодовым воздействием, восстанавливая стационарный уровень продуктов перекисидации на фоне достоверного увеличения активности основных компонентов АОС (церулоплазмина и витамина Е).

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

Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей. – СПб., 2005. – 44 с.
2. Власов А.П., Бунятян Н.Д., Шибитов В.А. и др. Патогенетические основы профилактики дисрегуляционных токсических поражений // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – № 1. – С. 60–63.
3. Доровских В.А., Коршунова Н.В., Красавина Н.П. и др. Адаптогены и холодовой стресс: вчера, сегодня, завтра. – Благовещенск: АГМА, 2006. – 206 с.
4. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 3. – С. 22–23.
5. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации. – СПб., 2003. – 23 с.
6. Островская Р.У. Антиоксиданты и ноотропы. – СПб.: Знание, 2005. – С. 101–113.
7. Поварова О.В. Антиоксиданты как нейропротекторы при ишемическом инсульте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 3. – С. 69–73.
8. Deventer S.J. Intestinal endotoxemia. Clinical significance // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 94. – № 3. – P. 825–831.
9. Naper G., Genazzani E., Martignoni F., Petraglia A. (eds). Stress and the Aging Brain, Integrative Mechanisms. – New York: Raven Press. – 1990. – Vol. 230.
10. Wang Z.H. Increased pancreatic metallothionein and glutathione levels: protecting against cerulein and tauracholate-induced acute pancreatitis in rats // Pancreas. – 1996. – № 13. – P. 173–183.

Координаты для связи с авторами: Доровских Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор, зав. кафедрой фармакологии АГМА, тел. 8-(4162)-31-90-11; Ли Ольга Николаевна – канд. мед. наук, старший лаборант кафедры фармакологии АГМА, тел. +7-924-848-23-44; Штарберг Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ АГМА; Симонова Наталья Владимировна – д-р биол. наук, доцент кафедры фармакологии АГМА, тел. 8-(4162)-31-90-15, e-mail: simonova.agma@yandex.ru.

