



КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТАМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

УДК 615.015.11:616.155.194.8.001.6-08

Кузин В. Б. – Нижегородская государственная медицинская академия, кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

Ловцова Л. В. – Нижегородская государственная медицинская академия, кафедра общей и клинической фармакологии, доцент, к.м.н., доцент

Соловьева Т. И. – Нижегородская государственная медицинская академия, Центральная научно-исследовательская лаборатория, и.о. заведующего отделом биохимии, к.б.н., доцент

Аннотация

Представлены результаты экспериментальных исследований по коррекции антиоксидантами (водо- и жирорастворимым) показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне введения препаратов железа (двух- и трехвалентного) в условиях смоделированной алиментарной железодефицитной анемии (ЖДА). Полученные результаты свидетельствуют о возможности коррекции процесса перекисного окисления липидов с помощью антиоксидантов различных групп и необходимости назначения препаратов железа с антиоксидантами с учетом их наибольшей комплементарности. Обсуждается возможность использования предложенного способа коррекции в восстановительной медицине.

Введение

Клиническая картина ЖДА характеризуется анемическим и сидеропеническим синдромами [1]. При данной патологии основой фармакотерапии являются препараты железа [2]. Развитие побочных эффектов при их применении в значительной степени связано с тем, что железо относится к металлам-переносчикам и является катализатором образования активных форм кислорода [3]. При этом само железодефицитное состояние сопровождается развитием тканевой гипоксии, при которой также происходит резкая активация свободнорадикальных процессов на фоне снижения антиоксидантной защиты организма [4]. Таким образом, при лечении ЖДА возникает необходимость коррекции изменений процесса свободнорадикального окисления, обусловленных как проводимой ферротерапией, так и явлениями гипоксии.

Указанная задача может быть решена за счет обоснованного выбора антиоксидантов, наиболее комплементарных используемым препаратам железа.

Цель исследования – изучение коррекции показателей перекисного окисления липидов водо- и жирорастворимым антиоксидантами на фоне назначения препаратов двух- и трехвалентного железа в условиях смоделированной ЖДА.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 290 белых нелинейных крысах-самцах с исходной массой 70–75 г, у которых в течение трех месяцев создавалась модель алиментарной железодефицитной анемии (снижение гемоглобина на 35% от исходного уровня) [5]. Для подтверждения ее железодефицитного характера часть животных забивали и определяли концентрацию сывороточного железа.

Формирование экспериментальных групп осуществляли методом случайной выборки. Изучаемые лекарственные препараты назначались в эквивалентных дозах [6]. В 1-й группе препарат двухвалентного железа сульфата/серин («Актиферрин») давали животным перорально в дозе 17,14 мг/кг с одновременным введением им этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) внутримышечно в дозе 25,71 мг/кг в течение 5 суток; во 2-й группе – перорально «Актиферрин» в дозе 17,14 мг/кг и внутримышечно витамин Е (токоферола ацетат) в дозе 8,57 мг/кг в

течение 5 суток; в 3-й группе – перорально препарат трехвалентного железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) в дозе 17,14 мг/кг и внутримышечно мексидол в дозе 25,71 мг/кг в течение 5 суток; в 4-й группе – перорально мальтофер в дозе 17,14 мг/кг и внутримышечно токоферола ацетат в дозе 8,57 мг/кг в течение 5 суток. Все серии экспериментов выполнялись параллельно.

Показатели ПОЛ определяли до, через одни и пять суток комплексного назначения препаратов железа и антиоксидантов. Забой животных осуществлялся методом декапитации. Объектом исследования являлась кровь и свежеприготовленная плазма экспериментальных животных.

Показатель максимальной интенсивности хемилюминесцентного (ХЛ) свечения (I_{max}) плазмы, характеризующий ее свободнорадикальную активность, а также светосуммы ХЛ (S), обратно пропорциональный антиоксидантной активности (АОА), определяли методом индуцированной биохемилюминесценции на биохемилюминиметре БХЛ-06 [7]. Содержание малонового диальдегида (МДА) исследовали по методу Smith J. B. [8], активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу Nischikimi M. [9], каталазы – по методу Aebi Y. [10]; концентрацию церулоплазмина определяли иммуно-турбидиметрическим методом с использованием биохимического автоматического анализатора Olympus AU640.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием лицензионного статистического пакета «STADIA 7.0/prof» (№ копии 1434) и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев.

Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что сочетанное применение препаратов «Актиферрин» / мексидол через 1 сутки обуславливает тенденцию к снижению показателей максимальной интенсивности и светосуммы ХЛ свечения плазмы экспериментальных животных по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). При этом концентрация МДА снижается на 56,79% по сравнению с исходной величиной ($P < 0,001$), а активность СОД, напротив, повышается на 40,53% ($P < 0,001$) (табл. 2). Через 5 суток комбинация «Актиферрин»/мексидол вызывает увеличение показателя максимальной интенсивности ХЛ свечения плазмы на 12,06% по сравнению с исходным значением ($P < 0,05$), а также незначительное повышение светосуммы ХЛ (табл. 1), что сопровождается снижением содержания МДА на 48,15% ($P < 0,001$) и активности СОД на 27,66% ($P < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Концентрация церулоплазмина снижается существенно относительно исходного значения – на 25,63% ($P < 0,05$) (табл. 2).

Сочетание препаратов «Актиферрин»/токоферола ацетат через 1 сутки введения вызывало увеличение показателя максимальной интенсивности ХЛ свечения плазмы экспериментальных животных по сравнению с исходной величиной на 14,76% ($P < 0,01$) (табл. 1). На этом же этапе исследования указанное сочетание препаратов снижает активность СОД, каталазы, а также концентрацию церулоплазмина относительно исходного уровня соответственно

Таблица 1. Динамика показателей индуцированной биохемилюминесценции при введении препаратов железа с антиоксидантами ($M \pm m$)

Этап исследования	Группы экспериментальных животных			
	«Актиферрин»/мексидол	«Актиферрин»/токоферол	мальтофер/мексидол	мальтофер/токоферол
максимальная интенсивность ХЛ (I_{\max}), mV				
Исх.уровень	6,30±0,22	6,30±0,22	6,30±0,22	6,30±0,22
1 сутки	6,28±0,28	7,23±0,13 **	6,28±0,16	4,65±0,23 ***
5 суток	7,06±0,21 *	6,45±0,14	5,67±0,13 *	5,52±0,21 *
светосумма ХЛ (S), mV				
Исх.уровень	47,33±1,40	47,33±1,40	47,33±1,40	47,33±1,40
1 сутки	42,59±1,93	45,09±0,98	44,15±0,99	37,24±1,21 ***
5 суток	49,50±1,45	43,61±1,04 *	43,31±0,98 *	44,42±1,40

Примечания: ХЛ – хемилюминесценции; *, **, *** – статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

Таблица 2. Динамика эндогенных антиоксидантов при введении препаратов железа с антиоксидантами ($M \pm m$)

Этап исследования	Группы экспериментальных животных			
	«Актиферрин»/мексидол	«Актиферрин»/токоферол	Мальтофер/мексидол	Мальтофер/токоферол
активность супероксиддисмутазы (СОД), ед. акт./гНбмин				
Исх.уровень	57,98±2,53	57,98±2,53	57,98±2,53	57,98±2,53
1 сутки	81,48±1,87 ***	38,05±0,91 ***	32,25±1,36 ***	49,05±2,06 *
5 суток	41,94±0,89 ***	41,07±1,32 ***	50,92±3,35	40,93±1,21 ***
активность каталазы, ед. акт./гНбсек				
Исх.уровень	104,40± 12,06	104,40± 12,06	104,40± 12,06	104,40± 12,06
1 сутки	79,03±10,31	56,51±4,67 **	59,49±10,00 **	51,50±3,93 ***
5 суток	97,19±9,64	39,85±0,97 ***	38,22±1,44 ***	48,97±3,33 ***
концентрация церулоплазмина, мг/л				
Исх.уровень	19,20±1,46	19,20±1,46	19,20±1,46	19,20±1,46
1 сутки	18,90±3,53	15,23±1,21 *	19,77±2,30	15,50±0,73 *
5 суток	14,28±1,20 *	20,55±0,37	18,53±1,18	24,13±5,71

Примечание: *, **, *** – статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

на 34,37% ($P < 0,001$), 45,87% ($P < 0,01$) и 20,68% ($P < 0,05$) (табл. 2).

Некоторое увеличение показателя I_{\max} относительно исходного уровня регистрируется и через 5 суток введения комбинации «Актиферрин»/токоферола ацетат. При этом показатель S снижается на 7,86% ($P < 0,05$) (табл. 1). Активность СОД и каталазы уменьшается по сравнению с исходной величиной на 29,17% ($P < 0,001$) и 61,83% ($P < 0,001$) соответственно (табл. 2).

Сочетание мальтофер/мексидол через 1 сутки введения обуславливает снижение активности СОД и каталазы по сравнению с исходным уровнем на 44,38% ($P < 0,001$) и 43,02% ($P < 0,01$) соответственно (табл. 2). Через 5 суток введения комбинация мальтофер/мексидол вызывает снижение показателей максимальной интенсивности и светосуммы ХЛ свечения плазмы экспериментальных животных относительно исходного значения соответственно на 10,00% ($P < 0,05$) и 8,49% ($P < 0,05$) (табл. 1). Активность каталазы при этом также снижается на 63,39% ($P < 0,001$) (табл. 2).

Сочетанное введение препаратов мальтофер/токоферола ацетат уже через 1 сутки приводит к снижению показателей максимальной интенсивности и светосуммы ХЛ свечения плазмы экспериментальных животных соответственно на 26,19% ($P < 0,001$) и 21,32% ($P < 0,001$) (табл. 1), а также к уменьшению концентрации МДА на 22,22% ($P < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. При этом снижается активность СОД, каталазы и содержание церулоплазмина на 15,40% ($P < 0,05$), 50,67% ($P < 0,001$) и 19,27% ($P < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Через 5 суток введения препаратов мальтофер/токоферола ацетат эффект снижения показателя максимальной интенсивности ХЛ свечения плазмы экспериментальных животных по сравнению с исходным уровнем также регистрируется (на 12,38%; $P < 0,05$) (табл. 1). Однако при этом увеличивается концентрация МДА на 14,81% ($P < 0,05$) и снижается активность СОД на 29,41% ($P < 0,001$), а также каталазы – на 53,09% ($P < 0,001$) (табл. 2).

Обсуждение

При анализе полученных данных было отмечено, что мексидол именно в комбинации с препаратом двухвалентного железа («Актиферрин») уже через 1 сутки, то есть на ранних этапах введения, когда данный препарат железа активирует ПОЛ [11], обуславливая тенденцию к снижению свободнорадикальной активности плазмы экспериментальных животных и повышению ее антиоксидантной активности, позволяет уменьшить концентрацию малонового диальдегида, а также повысить активность супероксиддисмутазы. Указанные эффекты, по-видимому, обусловлены механизмом действия мексидола, взаимодействующего с ионами Fe^{2+} и за счет этого снижающего эффективную концентрацию катализатора свободнорадикального процесса, кроме этого, повышающего активность антиоксидантной системы за счет действия на ферментные системы [12].

Токоферола ацетат в сочетании с препаратом трехвалентного железа (мальтофер) уже через 1 сутки введения позволяет уменьшить свободнорадикальную активность плазмы и содержание малонового диальдегида, а также увеличить антиоксидантную активность указанного биологического объекта. Данный факт может быть обусловлен

тем, что за счет вводимого экзогенного токоферола увеличивается емкость эндогенной антиоксидантной системы, но при этом по принципу обратной связи несколько уменьшается ее активность, в частности, составляющих ее ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы). Вместе с тем вводимого токоферола достаточно, чтобы снизить свободнорадикальную активность и концентрацию МДА [13].

Заключение

Таким образом, при коротком курсе применения водорастворимый антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) наиболее комплементарен с препаратом двухвалентного железа – железа сульфат/серин («Актиферрин»). О наибольшей эффективности указанной комбинации по сравнению с другими изученными сочетаниями препаратов свидетельствует динамика таких показателей, как концентрация вторичного продукта перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и активность фермента первого этапа антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы). Это связано с особенностями

ми механизма действия и фармакокинетики данного антиоксиданта [14, 15].

Жирорастворимый антиоксидант витамин Е (токоферола ацетат) при коротком курсе применения наиболее комплементарен с препаратом трехвалентного железа – железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер), о чем свидетельствует показатель максимальной интенсивности хемилюминесцентного свечения плазмы, а также концентрация малонового диальдегида, что может быть обусловлено особенностями распределения токоферола, который в наибольших концентрациях обнаруживается в ретикулоэндотелиальной системе, то есть там же, где и гидроксид полимальтозный комплекс железа [16].

Полученные результаты позволяют рекомендовать при назначении препаратов железа с антиоксидантами учитывать их наибольшую комплементарность; при проведении ферротерапии железодефицитной анемии проводить контроль динамики показателей перекисного окисления липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П. А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 168 с.
2. Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2009. – 976 с.
3. Mozuraityte R., Rustad T., Storro I. The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes // *J. Agric Food Chem.* – 2008. – Vol. 23, № 56(2). – P. 537–543.
4. Бегова С. В., Османова З. М., Омаров Н. С. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 23–27.
5. МУК 2.3.2.721-98. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. – М., 1998. – 30 с.
6. Freireich E. J., Gehan E. A., Rall D. P. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man // *Cancer Chemother. Rep.* – 1966. – Vol. 50, № 4. – P. 219–244.
7. Кузьмина Е. Н., Нелюбин А. С., Щенникова М. К. Применение индуцированной ХЛ для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах // *Биохимия и биофизика микробиологов.* – Горький, 1983. – С. 41–48.
8. Smith J. B., Jngerma C. M., Silver M. I. Malondialdehyde formation as an indication of prostaglandin production by human platelets // *I. Lab. Clin. Med.* – 1976. – Vol. 88, № 4. – P. 167–172.
9. Nischikimi M., Roo A., Xagi K. The occurrence of superoxide anion in the reactions of reduced phenoxide metasulfate and molecular oxygen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1972. – Vol. 146, № 2. – P. 849–854.
10. Aebi Y. Methoden der enzymatischen analyses // *Verlag Chemie. Academic Press Inc.* – 1970. – Vol. 2. – P. 636–647.
11. Кузин В. Б., Ловцова Л. В., Соловьева Т. И. Динамика показателей перекисного окисления липидов при воздействии препарата двухвалентного железа по данным эксперимента // *Современные технологии в медицине.* – 2010. – № 2. – С. 17–21.
12. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия // *Психофармакология, биологическая наркология.* – 2001. – № 1. – С. 2–12.
13. Федорчук А. С., Гоженко А. И., Роговый Ю. Е. Защитное воздействие α-токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // *Вестник РАМН.* – 1998. – № 7. – С. 35–37.
14. Андреева Н. Н., Мухина И. В. Коррекция мексидолом пострениционных изменений липидного обмена мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 37–40.
15. Середенин С. Б., Кравцова О. Ю., Сариев А. К., и др. Биотрансформация мексидола у мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/C // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2005. – Т. 68, № 2. – С. 40–44.
16. Наумов В. З., Ющенко А. А., Теплый Д. Л., и др. Сравнительное изучение антиоксидантного действия солюсульфона и α-токоферола // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 2000. – № 1. – С. 48–49.

Резюме. Исследование посвящено изучению возможности коррекции антиоксидантами показателей перекисного окисления липидов на фоне введения препаратов двух- и трехвалентного железа в условиях смоделированной алиментарной железодефицитной анемии. Эксперимент проведен на 290 крысах-самцах. В ходе исследования определяли показатели индуцированной биохемилюминесценции, содержание малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы и каталазы, концентрацию церулоплазмينا в сыворотке крови экспериментальных животных. Полученные данные свидетельствуют, что при коротком курсе применения водорастворимый антиоксидант мексидол наиболее комплементарен с препаратом двухвалентного железа («Актиферрин»), а жирорастворимый антиоксидант токоферола ацетат – с препаратом трехвалентного железа (мальтофер). Рекомендовано назначать препараты железа сочетанно с антиоксидантами, с учетом их наибольшей комплементарности; при проведении ферротерапии железодефицитной анемии осуществлять контроль за динамикой показателей перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препараты железа, перекисное окисление липидов, антиоксиданты.

Abstract. The research is dealt with the investigation of the possibility of correction by the antioxidants of the indices of the peroxide oxidation of the lipids during the injection of the two- and trivalent iron preparations under the modelled alimentary iron-deficiency anemia. The experiment has been carried out on 290 male rats. The indices of induced biokhemilyuminestsensia, the content of malonic dialdehyde, the activity of superoxidisedismutase and catalase, the concentration of ceruloplasmin in the blood serum of experimental animals were determined in the course of the study. The obtained data testifies, that the water-soluble antioxidant of mекsидol is most complementary with the preparation of bivalent iron ("Aktiferrin"), and the fat-soluble antioxidant of tocopherol acetate - with the preparation of trivalent iron (maltofer) with the short course of application. There have been rec-

ommended to provide the iron supplementation combined with antioxidants, taking into account their greatest complementarity, and to monitor the dynamics of the indices of the peroxide oxidation of the lipids while the ferro-therapy of iron-deficiency anemia is being conducted.

Key words: [iron deficiency anemia](#), [iron preparation](#), [lipid peroxidation](#), [antioxidants](#)

Контакты

Ловцова Любовь Валерьевна. Домашний адрес: 603043, г. Нижний Новгород, ул. Комсомольская, д. 17, кв. 30, тел. дом. (831) 298-07-00, тел. моб. 8-960-1968658. Служебный адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1, ГОУ ВПО НижГМА, кафедра общей и клинической фармакологии, тел. раб. (831) 436-54-01. E-mail: farmnnov@mail.ru

Кузин Владимир Борисович. Домашний адрес – 603024, г. Нижний Новгород, ул. Белинского, д. 83, кв. 152, тел. дом: (831) 421-10-32, моб. 8-910-3810506. Служебный адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1, ГОУ ВПО НижГМА, кафедра общей и клинической фармакологии, тел. раб. (831) 436-54-01. E-mail: farmnnov@mail.ru

Соловьева Татьяна Ивановна. Домашний адрес: 603159, г. Нижний Новгород, ул. К. Маркса, д. 18, кв. 107, тел. дом. (831) 247-31-50, тел. моб. 8-920-2997191. Служебный адрес: 603000, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 70, ГОУ ВПО НижГМА, ЦНИЛ, тел. раб. (831) 465-42-81. E-mail: tis_27@mail.ru