



В.И. Коржов, В.Н. Жадан, Б.О. Осипенко

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Влияние мексидола на некоторые показатели крови при экспериментальной эмфиземе легких

Цель работы — изучить влияние сукцинатсодержащего препарата мексидола на активность каталазы и сорбционную емкость эритроцитов при экспериментальной эмфиземе легких.

Материалы и методы. Исследования проведены на 64 половозрелых белых крысах массой 180–200 г. Модель папаиновой эмфиземы легких у животных была воспроизведена путем однократного интратрахеального введения папаина, растворенного в 0,9 % солевом растворе NaCl из расчета 50 и 100 мг/кг. В течение 2 и 3 нед после введения животным папаина им вводили мексидол в дозе 25 мг/кг внутримышечно ежедневно. Определяли активность каталазы и сорбционную емкость эритроцитов.

Результаты и обсуждение. Установлено, что эмфизема легких сопровождается угнетением активности каталазы и существенным снижением сорбционной емкости эритроцитов вне зависимости от дозы папаина. Введение животным мексидола в течение 2 и 3 нед в дозе 25 мг/кг приводит к восстановлению активности каталазы и повышению сорбционной емкости эритроцитов. Полного восстановления сорбционной емкости эритроцитов по сравнению с контрольной величиной не выявлено. В то же время у животных, получавших мексидол, сорбционная емкость достоверно выше по сравнению с группой животных, не получавших препарат.

Выводы. Эмфизематозный процесс в легких приводит к угнетению активности каталазы и снижению сорбционной емкости эритроцитов. Мексидол, вводимый животным в течение 2 и 3 нед, реактивирует активность каталазы и повышает сорбционную емкость эритроцитов.

Ключевые слова

Эмфизема легких, мексидол, активность каталазы, сорбционная емкость, эритроциты.

Эмфизема легких (ЭЛ) наряду с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой относится к группе хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ). Она занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов дыхания (более 4 %) как по распространенности, так и по тяжести проявлений. Заболеваемость ЭЛ постоянно растет, особенно у лиц пожилого возраста [8, 11].

ЭЛ сопровождается постепенным разрушением эластического остова легких, патологическим расширением воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол, деструктивными изменениями альвеолярных стенок, что приводит к гипоксии, нарушению кис-

лотно-основного состояния, к сердечной недостаточности и другим серьезным последствиям.

Выделяют следующие патоморфологические формы эмфиземы:

- 1) центроацинарная, или центрлобулярная;
- 2) панацинарная, или панлобулярная;
- 3) периацинарная, или парасептальная;
- 4) иррегулярная (околорубцовая);
- 5) буллезная, или буллезная болезнь легкого;
- 6) интерстициальная [2].

Среди причин, приводящих к развитию первичной диффузной ЭЛ, следует отнести прежде всего факторы, нарушающие эластичность и прочность элементов структуры легких. Это патологическая микроциркуляция, изменение свойств сурфактанта, врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина, газообразные вещества (соединения кадмия, окислы азота и др.), а также

табачний дим, пылевые частицы во вдыхаемом воздухе. Важную роль в развитии вторичной ЭЛ играет обструкция дыхательных путей, возникающая при хроническом обструктивном бронхите, способствующая повышению давления в респираторном отделе легких и усиливающая растяжение альвеол, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол [1].

Важную роль в патогенезе эмфиземы легких играет и оксидативный стресс [12, 13].

К сожалению, многие аспекты патогенеза ЭЛ остаются недостаточно ясными. Следует отметить также, что арсенал лекарственных средств, входящих в базовые схемы лечения ЭЛ, ограничен.

Работа выполнена за счет государственного бюджета.

Цель работы — изучить влияние содержащего сукцинат препарата мексидол на активность каталазы и сорбционную емкость эритроцитов при экспериментальной ЭЛ.

Материалы и методы

Исследования проведены на 64 половозрелых белых крысах массой 180–200 г, которые содержались на стандартной диете вивария. Модель папаиновой эмфиземы легких у животных была воспроизведена путем одноразового интратрахеального введения папаина (SigmaChemical, St. Louis, MO), растворенного в 0,9 % солевом растворе NaCl из расчета 50 мг/кг и 100 мг/кг. В течение 2 и 3 нед после введения папаина им вводили мексидол в дозе 25 мг/кг внутримышечно ежедневно.

Забор крови осуществляли при строгом соблюдении правил работы с экспериментальными животными. Крыс выводили из опыта путем декапитации под легким эфирным наркозом [9].

Активность каталазы, играющей важную роль в предотвращении накопления пероксида водорода, образующейся при дисмутации супероксиданиона, определяли в эритроцитах крови при длине 410 нм [4].

Для оценки способности эритроцитов осуществлять транспорт и нейтрализацию токсинов исследовали их сорбционную емкость (СЕЭ) методом А.А. Тойгабаевой в модификации Т.В. Копытовой [5].

Наличие ЭЛ у экспериментальных животных было подтверждено гистологическим исследованием ткани легких [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютера с использованием пакета прикладных программ Excel. Достоверно разными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования, касающегося активности каталазы эритроцитов при ЭЛ через 2 нед после введения животным папаина в дозе 50 мг/кг, свидетельствует о достоверном снижении (на 13 %) ее активности (таблица). Через 3 нед происходит еще большее снижение ее активности (на 45 %).

Увеличение дозы папаина до 100 мг/кг через 2 и 3 нед приводит к достоверному снижению активности каталазы, аналогичному через 3 нед после введения папаина в дозе 50 мг/кг.

Таким образом, ЭЛ сопровождается угнетением активности каталазы в эритроцитах вне зависимости от дозы папаина.

При этом существенно снижается и сорбционная емкость эритроцитов после дозы папаина 50 мг/кг через 2 и 3 нед на 28 и 31 % соответственно (см. таблицу).

Аналогичные изменения в сорбционной емкости эритроцитов установлены и после введения животным папаина в дозе 100 мг/кг.

Таким образом, дозозависимых изменений данной функции мембран эритроцитов не выявлено.

В целях коррекции описанных выше изменений при ЭЛ нами был использован сукцинатсодержащий препарат «Мексидол» (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат).

Введение животным мексидола в течение 2 и 3 нед при ЭЛ, которая была смоделирована путем введения папаина в дозе 50 мг/кг, способствовало восстановлению активности каталазы. Аналогичные данные получены и при ЭЛ после введения животным папаина в дозе 100 мг/кг (см. таблицу).

Что касается сорбционной емкости эритроцитов, то полного ее восстановления по сравнению с контрольной величиной не было выявлено у животных с экспериментальной эмфиземой легких, получавших мексидол. Однако установлено, что этот показатель у животных с эмфиземой легких, получавших мексидол, достоверно выше по сравнению с группой животных с ЭЛ, которых не лечили данным препаратом.

Каталаза является важным компонентом ферментативного звена антиоксидантной защиты клеток, регулирующим в организме процесс перекисного окисления липидов, способствуя сохранению целостности мембран различных клеток, в том числе и эритроцитарной мембраны, выполняющей рецепторную, барьерную, транспортную и ряд других функций [10].

Механизм действия каталазы заключается в разрушении пероксида водорода, образующегося в клетках в результате действия ряда флавопротеиновых оксидаз — ксантинооксидазы, глюко-

Таблица. Влияние мексидола на активность каталазы и сорбционную емкость эритроцитов при экспериментальной эмфиземе легких ($M \pm m$; $n = 8$)

Группа животных	Время исследования	Показатели	
		Каталаза эритроцитов, мкмоль · (с/л) ⁻¹	Сорбционная емкость эритроцитов, %
I (интактные животные)		61,04 ± 2,46	89,29 ± 0,99
II (эмфизема легких):			
Папаин в дозе 50 мг/кг	ч/з 2 нед	52,92 ± 2,60*	64,72 ± 6,40*
Папаин в дозе 50 мг/кг + мексидол	ч/з 2 нед	65,95 ± 1,39 [†]	79,80 ± 1,51**
Папаин в дозе 50 мг/кг	ч/з 3 нед	33,85 ± 3,09*	66,92 ± 6,04*
Папаин в дозе 50 мг/кг + мексидол	ч/з 3 нед	62,80 ± 2,53 [†]	79,99 ± 1,61**
Папаин в дозе 100 мг/кг	ч/з 2 нед	38,54 ± 3,32*	60,64 ± 4,93*
Папаин в дозе 100 мг/кг + мексидол	ч/з 2 нед	68,41 ± 2,47 [†]	72,50 ± 2,09**
Папаин в дозе 100 мг/кг	ч/з 3 нед	44,19 ± 4,32*	61,83 ± 2,73*
Папаин в дозе 100 мг/кг + мексидол	ч/з 3 нед	66,66 ± 1,22 [†]	70,47 ± 0,93**

Примечание. * Разница относительно показателей интактных животных достоверна ($p < 0,05$); [†]разница относительно показателей животных без введения мексидола достоверна ($p < 0,05$).

зооксидазы, моноаминоксидазы и др., а также защите клеточных структур от деградаци.

Активность каталазы является важным показателем устойчивости мембраны эритроцитов к стрессам различного происхождения, в том числе и оксидативному. В условиях оксидативного стресса при ЭЛ существенно возрастает уровень окислительной нагрузки на данный фермент и снижается его активность. Вероятнее всего, с этим связано и нарушение сорбционной емкости мембран эритроцитов, способности их адсорбировать токсические продукты эндогенного или экзогенного происхождения и частично инактивировать их.

Нормализация активности каталазы под влиянием мексидола при ЭЛ является фактором, способствующим, хотя и не в полной мере, восстановлению сорбционной емкости мембран эритроцитов.

Данные литературы свидетельствуют, что механизм действия мексидола обусловлен его анти-

оксидантным, антигипоксантичным и мембрано-протекторным свойствами. Он ингибирует процесс перекисного окисления липидов, повышает активность супероксидоксидазы, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть [6].

Учитывая, что мексидол является сукцинатсодержащим препаратом, следует отметить, что эффект его действия, по-видимому, в значительной степени обусловлен сукцинатом, который используется организмом в качестве энергетического и пластического материала, обладает выраженными антиоксидантными и противогипоксическими свойствами [7].

Выводы

Эмфизематозный процесс в легких приводит к угнетению активности каталазы и снижению сорбционной емкости эритроцитов. Мексидол, вводимый животным в течение 2 и 3 нед, восстанавливает активность каталазы и повышает сорбционную емкость эритроцитов.

Конфликт интересов нет. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В.И. Коржов, В.Н. Жадан; сбор и статистическая обработка данных — Б.О. Осипенко; написание текста — В.И. Коржов; редактирование — В.И. Коржов, В.Н. Жадан.

Список литературы

1. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких: этиология, патогенез, классификация // Новости медицины и фармации.— 2008.— № 256.— 18 с.
2. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах // Современные технологии в медицине.— 2011.— № 1.— С. 112–116.
3. Коржов В.И., Лискина И.В., Жадан В.Н. и др. Возможность коррекции показателей крови при экспериментальной эмфиземе легких // Медична наука України.— 2016.— Т. 12, № 3–4.— С. 11–15.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабор. дело.— 1988.— № 1.— С. 16–18.
5. Копытова Т.В. Исследование сорбционной емкости эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах // Клини. лаб. диагностика.— 2006.— № 1.— С. 18–19.
6. Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А., Грибоедова Т.В. и др. Эффективность применения мексидола при эксперимен-

- тальної ішемії головного мозга // Бюл. експер. биол. і мед.— 2006.— Приложение 1.— С. 224–229.
7. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспер. и клин. фармакол.— 2009.— № 4.— С. 61–64.
 8. Хрупенкова-Пивень М.В., Проскурина М.Ф., Юдин А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике эмфиземы и облитерирующего бронхолита // Мед. визуализация.— 2008.— № 1.— С. 77–81
 9. Червонская, Г.П., Панкратова Г.П., Миронова Л.А. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях // Токсикол. вестн.— 1998.— № 3.— С. 2–8.
 10. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Особенности структуры и функций эритроцитарной мембраны // Успехи современного естествознания.— 2015.— № 1–2.— С. 328–331.
 11. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J.— 2006.— Vol. 28.— P. 523–532.
 12. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease // COPD.— 2010.— Vol. 7, N 4.— P. 291–306.
 13. Vucević D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of pulmonary emphysema // Med. Pregl.— 2005.— Vol. 58, N 9–10.— P. 472–477.

В.І. Коржов, В.М. Жадан, В.О. Осипенко

ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Вплив мексидолу на деякі показники крові при експериментальній емфіземі легень

Мета роботи — вивчити вплив сукцинатвмісного препарату мексидолу на активність каталази і сорбційну ємність еритроцитів при експериментальній емфіземі легень.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 64 статевозрілих білих щурах масою 180–200 г. Модель папаїнової емфіземи легень у тварин було відтворено шляхом одноразового введення інтратрахеально папаїну, розчиненого в 0,9 % розчині NaCl з розрахунку 50 і 100 мг/кг. Протягом 2 і 3 тиж після введення тваринам папаїну їм вводили мексидол у дозі 25 мг/кг внутрішньом'язово щодня. Визначали активність каталази і сорбційну ємність еритроцитів.

Результати та обговорення. Доведено, що емфізема легень супроводжується пригніченням активності каталази і істотним зниженням сорбційної ємності еритроцитів незалежно від дози папаїну. Введення тваринам мексидолу протягом 2 і 3 тиж у дозі 25 мг/кг сприяє відновленню активності каталази і підвищенню сорбційної ємності еритроцитів. Повного відновлення сорбційної ємності еритроцитів порівняно з контрольною величиною не було. Водночас у тварин, які отримували мексидол, сорбційна ємність вірогідно вища порівняно з групою тварин, які не отримували препарат.

Висновки. Емфізематозний процес у легенях призводить до пригнічення активності каталази та зниження сорбційної ємності еритроцитів. Мексидол, який вводили тваринам протягом 2 і 3 тиж, відновлює активність каталази і підвищує сорбційну ємність еритроцитів.

Ключові слова: емфізема легень, каталаза, сорбційна ємність, еритроцити.

V.I. Korzhov, V.N. Zhadan, V.O. Osypenko

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The effect of mexidol on certain blood counts in experimental lung emphysema

Objective — to study the effect of succinate containing mexidol on catalase activity and sorption capacity of erythrocytes in experimental pulmonary emphysema.

Materials and methods. Studies were performed on 64 mature, white rats weighing 180–200 g. The model of papainic emphysema in animals was reproduced by a single-dose intratracheal administration of papain, dissolved in 0.9 % NaCl solution at the rate of 50 mg/kg and 100 mg/kg. Mexidol was administered at a dose of 25 mg/kg intramuscularly daily within 2 and 3 weeks after administration of papain. The catalase activity and the sorption capacity of erythrocytes were determined.

Results and discussion. It was found that emphysema is accompanied by inhibition of catalase activity with a significant decrease of erythrocytes sorption capacity, regardless of the dose of papain. Administration of Mexidol to animals within 2 and 3 weeks at a dose of 25 mg/kg leads to the restoration of catalase activity and increase the sorption capacity of erythrocytes. There was no complete restoration of the

sorption capacity of erythrocytes in comparison with the control value. At the same time, in animals receiving mexidol, the sorption capacity was significantly higher than that of non-treated animals.

Conclusions. Emphysematous process in the lungs leads to inhibition of catalase activity, accompanied by a decrease of the erythrocyte's sorption capacity. Mexidol, administered to the animal during 2 and 3 weeks, restores catalase activity and increase sedimentation of erythrocytes.

Key words: pulmonary emphysema, catalase, sorption capacity, erythrocytes.

Контактна інформація:

Жадан Вікторія Миколаївна, к. біол. н., ст. наук. співр. лабораторії мікробіології і біохімії
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-40-00
E-mail: vikki.nik@i.ua

Стаття надійшла до редакції 6 березня 2018 р.