

УДК: 616-018.2-088.9-092.9-099:543.395

## ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 НА ОКСИДАНТНО-Антиоксидантные процессы в условиях применения антирадикального и антиперекисного нутритивного комплекса

*Кучерявченко М.А., Резуненко Ю.К., Жуков В.И., Николаева О.В.*

*Харьковский национальный медицинский университет;*

*e-mail: Shevtsova\_marina@ukr.net*

Целью исследования явилось изучение длительного субтоксического влияния эпоксидсодержащих олигоэфиров на состояние свободнорадикальных процессов, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему в условиях применения антиперекисного, антирадикального и мембранопротекторного нутритивного комплекса. Установлено, что длительное субтоксическое воздействие Лапроксида Л-303 в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> стимулирует свободнорадикальные процессы, ПОЛ и антиоксидантную систему в начальные сроки токсификации и вплоть до 40-х суток перорального поступления в организм. В последующие сроки наблюдения, на фоне продолжающейся активации свободнорадикальных процессов и ПОЛ, наблюдалось существенное ингибирование антиоксидантной системы. Дополнительное использование антиоксидантного нутритивного комплекса значительно подавляло свободнорадикальные процессы, ПОЛ и стимулировало систему антирадикальной и антиперекисной защиты, что сопровождалось стабилизацией биологических мембран и модуляцией взаимодействия оксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой антиоксидантной активности антирадикального, антиперекисного и мембранопротекторного нутритивного комплекса, который может быть использован как профилактическое антиоксидантное средство в условиях оксидативного стресса.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, мембранная патология, антиоксиданты, нутритивный комплекс.

### Введение

Сегодня перед человечеством остро стоит большой круг вопросов, которые тесно сопряжены с химическим и физическим загрязнением окружающей среды, формированием многих экологически обусловленных заболеваний и патологических состояний. В последние десятилетия структура заболеваемости и смертности в различных странах принципиально изменилась. Инфекционные заболевания, за исключением некоторых вирусных болезней, отодвинулись на второй план. В настоящее время главное место заняли злокачественные новообразования, ишемическая болезнь сердца, гипертония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психические болезни, сахарный диабет,

псориаз и др. При всем разнообразии этих, так называемых, эндогенных болезней в их этиологии и патогенезе имеются общие черты, сопровождающиеся развитием мембранной патологии. Индукторами формирования мембранной патологии могут быть разнообразные физические (ультрафиолетовое излучение, электромагнитное волновое воздействие, шум, вибрация и др.), химические вещества экзогенного и эндогенного происхождения и биологические факторы инфекционной и неинфекционной природы, которые индуцируют образование оксидативного стресса. По мнению многих авторов [1, 2, 3] мембранная патология характеризуется нарушением барьерных и физических свойств клеточных мембран – проницаемости,

вязкости, заряда, полярности, гидрофобного объема и др. Это относится ко всем мембранам клетки – плазматической, эндоплазматической сети, митохондрий, лизосом, пероксисом, ядерной, аппарата Гольджи, повреждение которых сопровождается нарушением активности специфических мембраноструктурированных ферментов и внутриклеточного метаболизма. Так, физико-химические изменения свойств плазматической мембраны сопровождаются нарушением со стороны активности транспортных ферментных систем, процессов эндоцитоза и экзоцитоза, что влечет за собой дисфункцию внутриклеточного обмена, а изменение физико-химических свойств мембран эндоплазматического ретикула может привести к нарушению электронно-транспортной, детоксикационной, синтетической функции, активации свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов. При изменении физико-химических свойств митохондриальных мембран отмечаются нарушения дыхания и окислительного фосфорелирования, окислительно-восстановительных и биоэнергетических процессов. Аналогично, в условиях изменения физико-химических и структурно-метаболических процессов в других внутриклеточных мембранах структурно-функциональных единиц клетки, могут развиваться признаки характерные молекулярной мембранной патологии [1].

Многими авторами было убедительно показано о невозможности формирования вторичных манифестных признаков экологически обусловленных болезней без нарушения структурно-метаболического состояния биологических мембран [1].

Предыдущие наши исследования показали, что эпоксидсодержащие олигоэфиры марок Л-303, Л-503, Л-512 и Л-703 в условиях длительного субтоксического воздействия на организм в 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> активируют на фоне оксидативного стресса свободнорадикальные процессы, перекисное окисление

липидов, белков, истощают антиоксидантную систему, ингибируют тканевое дыхание и окислительное фосфорелирование, которые лежат в основе развития мембранной свободнорадикальной патологии. При этом, отмечалось нарушение процентного содержания фракций фосфолипидов, ионной проницаемости, гидрофобного объема, вязкости и текучести мембран, их электрической емкости и сопротивления [2]. Исследования обнаружили, что процессы окислительного радикалообразования и антиокислительная активность являются ведущими патогенетическими звеньями формирования гипоксии и развития дистрофических и деструктивных процессов в различных органах и тканях. Учитывая вышесказанное, актуальным является поиск способов ингибирования свободнорадикальных процессов, ПОЛ, механизмов развития мембранной патологии и коррекции метаболических нарушений, которые возникают при действии на организм химических антропогенных факторов, в том числе и эпоксидсодержащих олигоэфиров.

**Целью настоящей работы являлось** изучение длительного субтоксического влияния эпоксидсодержащих олигоэфиров на состояние свободнорадикальных процессов, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему в условиях применения антиперекисного, антирадикального и мембранопротекторного нутритивного комплекса.

#### **Материалы и методы исследования**

Выбор группы эпоксидсодержащих олигоэфиров был обоснован большими объемами их производства, широким контактом с населением в производственных условиях и в быту, а также необходимостью обоснования патофизиологических механизмов развития структурно-метаболических нарушений, составления прогноза потенциальной опасности для человека, окружающей среды и разработки способов антирадикальной, антиперекисной и мембранопротекторной коррекции в условиях дли-

тельного субтоксического воздействия на организм. В работе был использован наиболее токсичный эпоксидсодержащий олигоэфир, имеющий товарное название – Лапроксид 303, молекулярной массы 300 и представляющий собой вязкую жидкость на основе трехатомного спирта глицерина (химическое название – триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола – Л-303). На основании параметров острой токсичности данный ксенобиотик относится к малотоксичным соединениям (IV класс опасности), обладающим слабыми кумулятивными свойствами. Среднесмертельная доза ( $ДЛ_{50}$ ) была установлена на уровне 5,75 и 5,63 г / кг массы белых крыс и мышей, соответственно. В условиях длительного субтоксического воздействия использовалась 1/100  $ДЛ_{50}$ .

Опыты проводились на половозрелых белых крысах популяции Вистар, массой 180-190 г, которые подвергались ежедневному пероральному воздействию водными растворами ксенобиотика. Вводились водные растворы внутривентрикулярно с помощью металлического зонда утром натощак. Продолжительность подострого воздействия олигоэфира составляла 60 суток. При постановке эксперимента руководствовались правилами гуманного отношения к животным и требованиями „Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в научном эксперименте”. – Страсбург, 1986 г. Программа исследования предусматривала изучение влияния ксенобиотика на свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов (ПОЛ), белков и систему антиоксидантной защиты в условиях нутритивной поддержки опытных животных и без таковой, сравнивая результаты с группой контрольных крыс. В первую группу были включены животные (60 шт), которые подвергались затравке Л-303 в 1/100  $ДЛ_{50}$ . Во вторую группу входили животные дополнительно получившие нутритивный комплекс (60 шт). Третья группа – интактные крысы, слу-

жили контролем (30 шт). Все животные находились на стандартном рационе вивария, в котором белки обеспечивали 18 %, жиры – 26 %, углеводы – 56 % энергетической ценности. Вторая группа белых крыс, получала в качестве антирадикального комплекса дополнительно к рациону 1500 МЕ ретинола, 4,5 мг токоферола, по 15 мг метионина, глутаминовой, лимонной и аскорбиновой кислот, 15 мг зеленого чая и 75 мг фосфатидного концентрата в сутки на животное [1, 2, 3]. Наблюдение за состоянием животных велось на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки эксперимента. В каждой опытной и контрольной группе насчитывалось по 10 животных.

Изучение гомеостатической функции организма осуществлялось по наиболее информативным и критериально значимым показателям, характеризующим состояние свободнорадикальных процессов, ПОЛ и антиоксидантной системы токсифицированных животных, которые позволяют судить о наличии оксидативного стресса. Об относительном уровне вторичных продуктов перекисного окисления липидов судили по накоплению малонового диальдегида (МДА), который определяли по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой [4]. Диеновые конъюгаты (ДК) определяли спектрофотометрическим методом, который основан на характерном их поглощении в ультрафиолетовой области спектра 233 нм [5]. Активность фермента каталазы оценивали по скорости реакции утилизации  $H_2O_2$  из инкубационной среды в цветной реакции с молибдатом аммония, основанной на способности перекиси водорода образовывать стойкий окрашенный комплекс с молибдатом аммония [6]. Активность антиперекисного фермента глутатионпероксидазы (ГПО) изучали по убыли субстрата – восстановленного глутатиона (Г-SH) в цветной реакции на сульфгидрильные группы с реактивом Элмана при 412 нм [7]. Супероксиддисмутаза

(СОД) исследовалась по степени торможения реакции спонтанного окисления кверцетина сывороткой крови [8]. Сывороточная оксидаза – церулоплазмин (ЦП) определялся по методу Равина в модификации Мошкова К.А. [9]. Восстановленный глутатион определяли спектрофотометрическим методом, сущность которого состоит в том, что в реакции тиолдисульфидного обмена реактив Элмана легко восстанавливается SH-веществами, образуя окрашенный в желтый цвет тионитробензоат,  $\lambda_{\max} = 412$  нм [10]. Сульфгидрильные группы (SH-группы) в крови определялись спектрофотометрическим методом с реактивом Элмана [10]. Состояние свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов изучалось так же с использованием сверхслабого свечения хемилюминесцентным методом на медицинском хемилюминометре ХЛМЦ1-01. При этом регистрировалась интенсивность  $H_2O_2$  индуцированной люминол-зависимой биохемилюминесценции сыворотки крови ( $H_2O_2$ -ИЛЗ БХЛ) [10]. Состояние окислительно-восстановительных процессов исследовалось по интенсивности продукции углекислого газа животными экспресс методом по П.А. Чайка [10].

Учитывая наличие у Лапроксидов слабых аллергенных свойств, нами была изучена выраженность трех иммунологических реакций: реакция специфического повреждения базофилов (РСПБ), специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) в соответствии с методическими рекомендациями МЗ СССР М.: 1981. — № 2185 – 80., «Изучение аллергенного действия при обосновании предельно допустимой концентрации вредных веществ в воде водоемов».

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с оценкой достоверности по Стьюденту-Фишеру.

### Результаты исследования и их обсуждение

Преыдушие наши исследования показали, что Лапроксид Л-303 обладает слабыми аллергенными свойствами. При этом, порог аллергенного действия, который был установлен нами в условиях подострого опыта, оказался на порядок ниже от общетоксического действия. В этой связи, нами были использованы, для оценки эффективности нутритивной коррекции метаболических нарушений, иммунологические высокочувствительные показатели диагностики аллергических проявлений.

Результаты исследований обнаружили, что Л-303 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки токсификации животных, повышал реакцию специфического лизиса лейкоцитов, соответственно в 1,35; 2,19; 3,07; 4,01; 4,92 и 6,1 раза по сравнению с группой интактных животных. Сходная динамика была характерна и для реакции специфического повреждения базофилов, которая увеличивалась в 1,06; 2,40; 2,80; 3,70; 4,50 и 6,70 раза, соответственно на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки подострого опыта (табл. 1.). Оценка реакции специфической агломерации лейкоцитов выявила в динамике наблюдения повышение данного показателя в 1,3; 2,05; 2,8; 3,8; 4,3 и 4,9 раза по сравнению с контролем (табл. 1.). Эти результаты позволяют судить, что Лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> способен нарушать структурно-метаболическое состояние плазматических мембран клеток белой крови – лейкоцитов и базофилов.

Анализ динамики выделения экспериментальными животными  $CO_2$  выявил увеличение его продукции на 10-е, 20-е, 30-е и 40-е сутки опыта, соответственно на 39,8 %; 44,06 %; 49,15 % и 54,66 %. В последующие сроки отмечалось снижение выделения углекислого газа на 38,09 % и 39,83, соответственно на 50-е и 60-е сутки токсификации животных по сравнению с контролем



(табл. 1.). Оценка динамики данного показателя свидетельствует о том, что в начальном периоде и до 40-х суток наблюдения, отмечается повышение окислительно-восстановительных процессов, которые сопряжены с усилением процессов декарбоксилирования, тогда как в последующие сроки, установлено ингибирование выделения  $\text{CO}_2$ . Эти результаты позволяют судить о том, что действие Лапроксида Л-303 сопровождается активацией защитно-приспособительных механизмов, которые к окончанию подострого опыта значительно ослабевают, что может рассматриваться как срыв адаптационных и защитно-приспособительных механизмов.

Изучение содержания МДА в сыворотке крови опытных животных выявило повышение его уровня на 33,01 %; 74,04 %; 131,68 %; 190,07 % и 212,02 %, соответственно на 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки опыта. Содержание малонового диальдегида на 10-е сутки токсификации животных достоверно не отличалось от уровня группы сравнения (табл. 1.). Диеновые конъюгаты повышались на 25,1 %; 33,01 %; 74,04 %; 131,68 %; 190,07 % и 212,02 % в динамике наблюдения, по сравнению с контрольной группой. Исследования показывают, что увеличение содержания МДА и ДК могут указывать на активацию свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, которые сопряжены с накоплением активных форм кислорода, что неизбежно в условиях длительного субтоксического воздействия способно привести к развитию оксидативного стресса и молекулярно-мембранной патологии [1, 2, 3]. Этим процессам в организме препятствует система антирадикальной и антиперекисной защиты.

Исследования выявили повышение активности фермента антиперекисной защиты – каталазы на 80,95 %; 116,66 %; 144,04 %; 189,52 %, соответственно на 10-е, 20-е, 30-е и 40-е сутки наблюдения. В последующие сроки активность

каталазы снижалась на 50 % и 65,96 %, что свидетельствует о срыве антиперекисной защиты к окончанию подострого опыта у животных токсифицированных Л-303 (табл. 1). Сходную динамику активности имела и глутатионпероксидаза: на 10-е, 20-е, 30-е и 40-е сутки ее активность была повышена на 51,04 %; 116,86 %; 142,38 %; 173,88 %, а на 50-е и 60-е сутки снижена на 38,06 % и 53,74 % по сравнению с контролем. Иную динамику активности имел фермент супероксиддисмутаза, которая была повышена во все сроки динамического наблюдения. Ее активность на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки наблюдения увеличивалась, соответственно на 100 %; 166,87 %; 201,87 %; 231,25 %; 241,25 % и 251,87 %. Сходную динамику активности с СОД имела сывороточная оксидаза – церулоплазмин. Уровни активности ЦП повышались на 50,43 %; 71,74 %; 92,60 %; 143,47 %; 157,39 % и 176,08 %, соответственно на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки (табл. 1).

Результаты исследования показывают, что Лапроксид Л-303 в дозе 1/100  $\text{ДЛ}_{50}$  стимулирует как свободнорадикальные процессы, так и перекисное окисление липидов, которые к окончанию подострого опыта приводят к истощению ферментативной системы антиоксидантной защиты.

Оценка неферментативной системы антиоксидантной защиты выявила повышение уровня восстановленного глутатиона на 41,89 % и 87,83 %, соответственно на 10-е и 20-е сутки наблюдения, тогда как на 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки содержание глутатиона в крови снижалось на 18,25 %; 29,63 %; 37,84 % и 52,03 % (табл. 1). Следует отметить иную динамику содержания в крови свободных сульфгидрильных групп, которая характеризовалась снижением их содержания на 24,15 %; 37,42 % и 53,24 %, соответственно на 10-е, 20-е, 30-е и 40-е сутки опыта. В последующие сроки наблюдения уровень SH-

Таблица 1

Влияние субтоксической дозы 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на состояние свободнорадикальных процессов, ПОЛ, антиоксидантную систему и иммунологические показатели в условиях подострого опыта

Показатели, ткани	Сутки наблюдения, М ± m						
	Контроль, n = 10	10 n = 10	20 n = 10	30 n = 10	40 n = 10	50 n = 10	60 n = 10
РСЛЛ ( %), сыворотка	7,6 ± 1,46	10,3 ± 1,8	16,7 ± 1,4*	23,4 ± 1,7*	30,5 ± 2,3*	37,4 ± 1,6*	46,4 ± 3,7*
РСПБ ( %), сыворотка	9,7 ± 1,62	11,3 ± 1,3	18,3 ± 1,2*	21,7 ± 1,4*	28,2 ± 1,6*	34,8 ± 1,5*	50,8 ± 2,2*
РСАЛ ( %), сыворотка	7,2 ± 1,31	9,4 ± 1,5	14,8 ± 1,6*	20,3 ± 1,5*	27,4 ± 1,3*	31,2 ± 1,4*	35,6 ± 1,8*
СО <sub>2</sub> (мг / 100 г массы тела • 1 мин)	2,36 ± 0,25	3,30 ± 0,29*	3,40 ± 0,32*	3,52 ± 0,37*	3,65 ± 0,43*	1,65 ± 0,13*	1,42 ± 0,11*
МДА (мкмоль / л), сыворотка	5,24 ± 0,37	5,63 ± 0,44	6,97 ± 0,46*	9,12 ± 0,65*	12,14 ± 0,88*	15,20 ± 0,94*	16,35 ± 0,97*
ДК (мкмоль / л), сыворотка	23,5 ± 1,62	29,4 ± 1,53*	32,6 ± 1,76*	44,38 ± 2,65*	55,96 ± 3,70*	68,17 ± 4,13*	77,14 ± 3,65*
Каталаза (мк кат / г Hb), кровь	4,20 ± 0,43	7,60 ± 0,54*	9,10 ± 0,63*	10,25 ± 0,84*	12,16 ± 0,96*	2,10 ± 0,23*	1,85 ± 0,17*
ГПО (мк кат / г Hb), кровь	6,70 ± 0,36	10,12 ± 0,67*	14,53 ± 0,73*	16,24 ± 0,85*	18,35 ± 1,24*	4,15 ± 0,32*	3,10 ± 0,27*
СОД (ЕД / мл сыворотки • 1 мин)	1,60 ± 0,15	3,20 ± 0,26*	4,27 ± 0,35*	4,83 ± 0,38*	5,30 ± 0,42*	5,46 ± 0,54*	5,63 ± 0,48*
ЦП (мкмоль / л), сыворотка	2,30 ± 0,24	3,46 ± 0,24*	3,95 ± 0,36*	4,43 ± 0,46*	5,60 ± 0,48*	5,92 ± 0,63*	6,35 ± 0,72*
Г-SH (моль / л), кровь	1,48 ± 0,11	2,10 ± 0,14*	2,78 ± 0,26*	1,21 ± 0,11*	1,04 ± 0,07*	0,92 ± 0,05*	0,71 ± 0,05*
SH-группы, (моль / л), кровь	29,4 ± 1,86	22,3 ± 1,26*	18,4 ± 1,35*	16,47 ± 1,22*	13,75 ± 1,12	40,16 ± 2,74*	46,83 ± 3,16*
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -ИБХЛ (имп / сек), сыворотка	770,3 ± 35,4	1570,4 ± 38,6*	1635,7 ± 42,4*	1680,3 ± 50,4*	1695,4 ± 57,3*	560,3 ± 27,8*	435,6 ± 20,8*

Примечание: \* различия достоверные, p < 0,05

групп повышался на 36,59 % и 59,28 %, соответственно на 50-е и 60-е сутки эксперимента (табл. 1). Анализ динамики неферментативного звена антиоксидантной защиты позволяет судить о том, что в начальные сроки токсикологического опыта отмечается активация, а в последующие ингибирование данной системы. Многие авторы показывают, что повышение в крови свободных сульфгидрильных групп может быть результатом развития дистрофических процессов, которые сопряжены с высвобождением из структурных молекул, в том числе белков, гормонов, ферментов данного антиоксиданта [1, 2, 3].

Полученные результаты дают основание судить о том, что Лапроксид Л-303 в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> стимулирует свободнорадикальные процессы, ПОЛ, которые при длительной токсификации организма приводят к ингибированию

системы антирадикальной и антиперекисной защиты, что сопровождается срывом защитно-компенсаторных механизмов обеспечения гомеостатической функции организма. Эти суждения нашли свое подтверждение в динамике интенсивности сверхслабого свечения – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной люминол-зависимой биохемиллюминесценции. Было отмечено повышение интенсивности H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ИБХЛ на 10-е, 20-е, 30-е и 40-е сутки, соответственно на 103,86 %; 112,34 %; 118,13 %; 120,10 % и снижение ее уровней на 27,27 % и 43,45 % на 50-е и 60-е сутки наблюдения. Эти результаты хорошо согласуются с показателями ферментативной и неферментативной системами антирадикальной и антиперекисной защиты.

Результаты изучения влияния субтоксической дозы 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на состояние свободнорадикальных процессов,

ПОЛ, систему антиоксидантной защиты и иммунологические показатели в условиях применения антирадикального и антиперекисного нутритивного комплекса выявили динамические изменения всех исследуемых параметров. Вместе с тем следует отметить, что пероральное применение нутритивного антирадикального, антиперекисного комплекса приводило к менее выраженным нарушениям уровней системно-антисистемного взаимодействия у животных подвергавшихся токсификации ксенобиотиками. Изменения уровней мониторинговых критериально-значимых показателей, характеризующих свободнорадикальные процессы, ПОЛ, антиоксидантную активность и иммунологическую выраженность наступали в более поздние сроки субтоксического воздействия (табл. 2).

Так, сравнение иммунологических показателей первой и второй группы на 60-е сутки наблюдения, выявило существенное снижение РСЛЛ, РСПБ и РСАЛ под воздействием нутритивного комплекса, соответственно на 38,63 %; 39,57 % и 29,90 %. Эти данные свидетельствуют о том, что исследуемый комплекс ингибирует ПОЛ и радикалообразование, препятствует развитию РСЛЛ, РСПБ и РСАЛ на фоне стабилизации цитоплазматических мембран лейкоцитов и базофилов. Во все сроки наблюдения у групп животных, которые получали нутритивный комплекс, отмечалось существенное снижение продукции углекислого газа, что свидетельствует об угнетении общего обмена по сравнению с группой, которая не получала антирадикальной и антиперекисной защиты.

Таблица 2

**Влияние субтоксической дозы 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на состояние свободнорадикальных процессов, ПОЛ, антиоксидантную систему и иммунологические показатели в условиях применения антирадикального и антиперекисного нутритивного комплекса в подостром опыте**

Показатели, ткани	Сутки наблюдения, М ± m						
	Контроль, n = 10	10 n = 10	20 n = 10	30 n = 10	40 n = 10	50 n = 10	60 n = 10
РСЛЛ (%), сыворотка	7,6 ± 1,46	8,4 ± 1,35	10,2 ± 1,26	15,8 ± 1,24*	20,3 ± 1,65*	23,7 ± 1,58*	28,60 ± 1,76*
РСПБ (%), сыворотка	9,7 ± 1,62	10,3 ± 0,97	12,5 ± 1,46	17,4 ± 1,35*	21,6 ± 1,57*	24,3 ± 1,62*	30,7 ± 1,84*
РСАЛ (%), сыворотка	7,2 ± 1,31	8,0 ± 0,68	9,2 ± 0,87	13,5 ± 1,16*	18,3 ± 1,24*	21,40 ± 1,38*	24,6 ± 1,72*
СО <sub>2</sub> (мг / 100 г массы тела • 1 мин)	2,36 ± 0,25	2,47 ± 0,22	2,85 ± 0,20*	3,10 ± 0,27*	3,40 ± 0,31*	3,35 ± 0,26*	1,70 ± 0,16*
МДА (мкмоль / л), сыворотка	5,24 ± 0,37	5,38 ± 0,46	6,30 ± 0,38*	7,15 ± 0,54*	7,68 ± 0,62*	8,10 ± 0,76*	8,20 ± 0,65*
ДК (мкмоль / л), сыворотка	23,5 ± 1,62	25,4 ± 1,65	28,36 ± 1,74*	34,50 ± 2,30*	36,74 ± 2,80*	42,53 ± 3,10*	44,80 ± 3,48*
Каталаза (мк кат / г Hb), кровь	4,20 ± 0,43	5,40 ± 0,36*	5,84 ± 0,43*	6,12 ± 0,47*	6,24 ± 0,49*	6,85 ± 0,54*	3,32 ± 0,24*
ГПО (мк кат / г Hb), кровь	6,70 ± 0,36	7,60 ± 0,42*	8,15 ± 0,37*	8,25 ± 0,45*	8,67 ± 0,54*	8,96 ± 0,63*	5,34 ± 0,42*
СОД (ЕД / мл сыворотки • 1 мин)	1,60 ± 0,15	2,40 ± 0,18*	2,56 ± 0,21*	2,63 ± 0,27*	2,70 ± 0,19*	2,84 ± 0,32*	3,10 ± 0,26*
ЦП (мкмоль / л), сыворотка	2,30 ± 0,24	2,96 ± 0,18*	3,20 ± 0,22*	3,44 ± 0,28*	3,65 ± 0,32*	3,76 ± 0,27*	4,15 ± 0,36*
Г-SH (моль / л), кровь	1,48 ± 0,11	2,10 ± 0,16*	2,25 ± 0,17*	2,33 ± 0,24*	2,38 ± 0,28*	2,48 ± 0,22*	1,14 ± 0,09*
SH-группы, (моль / л), кровь	29,4 ± 1,86	24,3 ± 1,52*	22,4 ± 1,46*	19,7 ± 1,33*	17,6 ± 1,38*	16,9 ± 1,24*	35,72 ± 2,14*
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -ИБХЛ (имп / сек), сыворотка	770,3 ± 35,4	1152,6 ± 40,3*	1185,7 ± 50,3*	1210,4 ± 38,6*	1274,5 ± 40,3*	1295,6 ± 50,8*	670,4 ± 27,2*

Примечание: \* различия достоверные, p < 0,05

Изучение мониторинговых показателей оценки состояния ПОЛ, выявило во все сроки наблюдения, увеличение уровней ДК и МДА. Однако на 60-е сутки подострого опыта их содержание во второй группе животных было меньшим на 49,85 % и 41,93 % по сравнению с крысами не получавшими нутритивный комплекс, что свидетельствует об ингибировании процессов перекисного окисления липидов.

Изучение состояния ферментативной антиоксидантной системы, обнаружило повышение активности каталазы на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е сутки наблюдения и снижение данного показателя только на 60-е сутки опыта на 20,96 %, тогда как у первой группы наблюдения этот показатель снижался на 65,96 % и активация продолжалась до 40 суток. Глутатионпероксидаза у крыс второй группы была повышена на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е сутки и снижена на 60-е сутки на 20,30 %, тогда как у первой группы животных этот показатель снижался на 53,74 %. Супероксиддисмутаза во все сроки токсификации повышалась: 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки, соответственно на 50 %; 60 %; 64,37 %; 68,75 %; 77,50 % и 93,75 %. Сравнение данного параметра у животных первой и второй групп показало, что нутритивный комплекс снижает активность СОД на 60-е сутки опыта на 44,94 %. Сходная динамика активности отмечалась и для церулоплазмينا. Уровни его активности на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки повышались, соответственно на 28,69 %; 39,13 %; 49,56 %; 58,69 %; 63,47 % и 80,43 % при использовании нутритивного антирадикального комплекса, тогда как у первой группы крыс этот показатель в установленные сроки повышался на 50,43 %; 71,74 %; 92,60 %; 143,47 %; 157,39 % и 176,08 %. Исследования обнаружили на 60-е сутки наблюдения у второй группы экспериментальных животных снижение активности ЦП по сравнению с первой группой на 95,65

%.

Изучение состояния ферментативной антиоксидантной защиты выявило повышение восстановленного глутатиона на 41,89 %; 52,02 %; 57,43 %; 60,81 %; 67,56 % и снижение на 22,98 %, соответственно на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки наблюдения. Исследования выявили, что на 60-е сутки опыта Г-SH во второй группе снижался на 22,98 %, тогда как у животных первой группы этот показатель был снижен на 52,03 %. Свободные сульфгидрильные группы в крови на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е, 50-е сутки, снижались на 17,35 %; 23,81 %; 33,0 %; 40,14 %; 42,52 % и повышались на 60-е сутки на 21,49 %, тогда как в первой группе этот показатель был увеличен на 59,28 %.

Оценка интенсивности сверхслабого свечения выявила усиление интенсивности  $H_2O_2$ -ИБХЛ на 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки, соответственно на 49,63 %; 53,92 %; 57,13 %; 65,45 %; 68,19 % и снижение данного показателя на 60-е сутки на 12,97 %.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что нутритивный комплекс значительно ингибирует развитие свободнорадикальных процессов, существенно подавляет перекисное окисление липидов на фоне активации ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты. Это нашло подтверждение в сбалансированном кооперативном взаимодействии оксидантно-антиоксидантных процессов, менее выраженном повреждении лейкоцитов и базофилов, что указывает на мембранопротекторные свойства исследуемого нутритивного комплекса. Вместе с тем результаты исследования показали, что нутритивный комплекс усиливает защитно-приспособительные механизмы, продлевает время наступления дезадаптации и снижает повреждающее действие Лапроксида Л-303 на мембраны.

Таким образом, длительное субток-



сическое воздействие Лапроксида Л-303 в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> стимулирует свободнорадикальные процессы, ПОЛ и антиоксидантную систему в начальные сроки токсификации и вплоть до 40-х суток перорального поступления в организм. В последующие сроки наблюдения, на фоне продолжающейся активации свободнорадикальных процессов и ПОЛ, наблюдалось существенное ингибирование антиоксидантной системы на 50-е и 60-е сутки опыта. Дополнительное использование антиоксидантного нутритивного комплекса значительно подавляло свободнорадикальные процессы, ПОЛ и в меньшей мере систему антирадикальной и антиперекисной защиты, сопровождалось стабилизацией биологических мембран и модуляцией взаимодействия оксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

#### Вывод

Полученные данные позволяют сделать вывод о достаточно высокой антиоксидантной активности антирадикального, антиперекисного и мембранопротекторного нутритивного комплекса, который может быть использован как профилактическое антиоксидантное средство в условиях развития оксидативного стресса.

#### Литература

1. Powers S.K., Nelson W. B., Hudson M. B. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — Vol. 51, № 5. — P. 942-950.
2. Гудков С.В., Бусков В.И., Куликов А.В. Биоантиоксиданты. // *Альманах клинической медицины.* — 2014. — № 31. — С. 61-65.
3. Курашвили В.А., Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса. // *Журнал натуральной медицины.* — 2001. — № 1. — С. 7-14.
4. Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флуорометрии. // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 25-28.
5. Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. СФ — метрическое определение содержания

- ГПЛ в плазме крови. // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-36.
6. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Сафронова Л.Н. Методы определения активности каталазы. // *Лабораторное дело.* — 1988. — № 8. — С. 16-19.
7. Меин В.М. Простой и специфический метод определения активности ГПО в эритроцитах. // *Лабораторное дело.* — 1986. — № 2. — С. 724-727.
8. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина. // *Вопросы мед. химии.* — 1990. — Т. 36, — № 2. — С. 28-35.
9. Мошков К.А. Определение ферментативной активности и иммунореактивности церулоплазмينا в сыворотке крови человека. // *Лабораторное дело.* — 1985. — № 7. — С. 390-395.
10. Северин С.Е., Соловьева Т.А. Практикум по биохимии. — Москва: МГУ, 1989. — 509 с.

#### References

1. Powers, S.K., Nelson, W. B., Hudson, M. B. 2011, «Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences», *Free Radic. Biol. Med.*, Vol. 51, no 5, pp. 942-950.
2. Gudkov, S.V., Buskov, V.I., Kulikov, A.V. 2014, «Bioantioxidants», *Clinical Medicine Almanac*, no. 31, pp. 61-65. (in Russian).
3. Kurashvyly, V.A., Maylem, L. 2001, «New possibilities of oxidative stress prevention», *Natural Medicine Journal*, no. 1, pp. 7-14. (in Russian).
4. Phedorova, T.K., Korshunova, T.S., Larskaya, E.T. 1983, «Reaction with thiobarbituric acid for determination of blood malondialdehyde by fluorometry», *Laboratory science*, no. 3, pp. 25-28. (in Russian).
5. Gavrilo, B.V., Mishkorudnaya, M.I. 1983, «Spectrophotometric detection of lipid hydroperoxide contents in blood plasma», *Laboratory science*, no. 3, pp. 33-36. (in Russian).
6. Dubinina, E.E., Efimova, L.Ph., Safronova, L.N. 1988, «Methods of catalase activity determination», *Laboratory science*, no. 8, pp. 16-19. (in Russian).
7. Mayn, V.M. 1986, «Simple and specific method of glutathione peroxidase activity assessment in erythrocytes», *Laboratory*

- science, no. 2, pp. 724-727. (in Russian).
8. Kostuk, V.A. 1990, «Simple and sensitive method of superoxide dismutase activity assessment, based on quercetine oxidation reaction», Medical Chemistry Issues, Vol. 36, no. 2, pp. 28-35. (in Russian).
  9. Moshkov, K.A. 1985, «Ceruleoplasmin enzyme activity and immunoreactivity detection in human blood serum», Laboratory science, no. 7, pp. 390-395. (in Russian).
  10. Severin, S.E., Solovyova, T.A. 1989, Biochemistry manual. Moscow: Moscow State University, 509 p. (in Russian).

### Резюме

#### ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ Л-303 НА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІ ПРОЦЕСИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИРАДИКАЛЬНОГО ТА АНТИПЕРЕКИСНОГО НУТРИТИВНОГО КОМПЛЕКСУ

*Кучерявченко М.О., Резуненко Ю.К.,  
Жуков В.І., Николаєва О.В.*

Метою дослідження було вивчення тривалого субтоксичного впливу епоксидвмісних олігоефірів на стан вільнорадикальних процесів, перекисне окислення ліпідів і антиоксидантну систему в умовах застосування антиперекисного, антирадикального мембранопротекторного нутритивного комплексу. Тривалий субтоксичний вплив Лапроксиду Л-303 у 1/100 ДЛ<sub>50</sub> стимулює вільно радикальні процеси, ПОЛ і антиоксидантну систему на початкових строках токсифікації і до 40-х діб перорального надходження до організму. В наступні терміни спостереження, на тлі триваючої активації вільнорадикальних процесів і ПОЛ, спостерігалось суттєве інгібування антиоксидантної системи. Додаткове використання антиоксидантного нутритивного комплексу значно пригнічувало вільнорадикальні процеси, ПОЛ і стимулювало систему антирадикального та антиперекисного захисту, що супроводжувалось стабілізацією біологічних мембран і модуляцією взаємодії оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Отримані данні свідчать про достатньо високу антиоксидантну активність антирадикального, антиперекисного і мембранопротекторного нутритив-

ного комплексу, який може використовуватись як профілактичний антиоксидантний засіб в умовах оксидативного стресу.

**Ключові слова:** ксенобіотика, мембранна патологія, антиоксиданти, нутритивний комплекс.

### Summary

#### THE EFFECT OF LAPROXIDE L-303 ON OXIDANT-ANTIOXIDANT PROCESSES IN ANTIRADICAL AND ANTIOXIDATIVE NUTRITIONAL COMPLEX EMPLOYMENT

*Kucheriavchenko M., Rezunenko U.,  
Zhukov V., Nikolaeva O.*

The aim of this research was to study prolonged subtoxic effect of epoxide-containing oligo-ethers on free radical processes, lipid peroxidation and anti-oxidant system in antioxidative, antiradical membrane protective nutrition complex employment. Prolonged subtoxic exposure to Laproxide L-303 in the dosage of 1/100 DL<sub>50</sub> induces free radical processes, lipid peroxidation and anti-oxidant system at initial stages of toxification and up to the 40<sup>th</sup> day of peroral administration. At later stages secondary to persistent activation of free radical processes and lipid peroxidation, antioxidant system was found to be significantly inhibited. Additional administration of antioxidant nutritional complex resulted in a profound suppression of free radical processes, lipid peroxidation and to a lesser extent the system of antiradical and antioxidative protection, which was accompanied by stabilization of biologic membranes and modulation of oxidant-antioxidant homeostasis relationship. The data obtained in the study are indicative of a rather high activity of antiradical, antioxidative and membrane protective nutritional complex, which can be employed as a preventive antioxidant means.

**Key words:** xenobiotics, membrane pathology, antioxidants, nutritional complex.

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*