

УДК 615.275:547.823]:616.152.21-08

С. П. ПАСЕВИЧ, І. І. ЗАМОРСЬКИЙ

Буковинський державний медичний університет

АНТИОКСИДАНТНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПОХІДНИХ 3-ОКСИПІРИДИНУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

В експерименті з моделюванням хронічної гіпоксичної гіпоксії виявлено суттєве погіршення стану про-оксидантно-антиоксидантного балансу в нирках дорослих самців білих щурів (за показниками малонового альдегіду (МА), окисно-модифікованих білків (ОМБ) та активністю каталази (КТ)). Встановлено, що одноразове введення мексидолу (100 мг/кг в/оч) сприяло зменшенню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і білків (зниженню вмісту МА, ОМБ) та суттєвій активації ферментативного антиоксидантного захисту – КТ в тканині нирок щурів, проте антиоксидантна активність емоксипіну (100 мг/кг в/оч) виявилася значно меншою.

Ключові слова: хронічна гіпоксична гіпоксія; прооксидантно-антиоксидантний баланс; емоксипін, мексидол

ВСТУП

Вільнорадикальне окиснення – найважливіший регулятор метаболізму ліпідів і білків – процесів, що лежать в основі пластичного і енергетичного забезпечення функції клітини. Відомо, що найбільш інтенсивне і тривале підвищення процесів вільнорадикального окиснення в ліпідному шарі біологічних мембран спостерігається при гіпоксії [9]. Наслідки впливу гіпоксії двоякі і протилежно спрямовані: гіпоксія викликає патологічні зміни на тканинному, клітинному та молекулярному рівнях, а розлади метаболізму спостерігаються не тільки при її безпосередньому впливі, але й у віддаленому постгіпоксичному періоді, відіграючи велику роль у патогенезі багатьох захворювань [5, 6, 8]. Незважаючи на наявність великого арсеналу лікарських засобів для корекції гіпоксичних станів, одними з найбільш актуальних і тих, що привертають до себе підвищену увагу, стали препарати, здатні за допомогою різних механізмів згладжувати енергетичний дефіцит, захищати клітини на зворотній стадії від пошкодження та активувати становлення структури і функції, тобто антигіпоксанти [7]. Вони поєднують у собі властивості мембраностабілізатора та антиоксиданта, адже дефіцит енергії спричиняє різноманітні метаболічні порушення, у тому числі активує вільнорадикальне окиснення в клітині. Отже, з'ясування антиоксидантної потужності цих засобів за умов різноманітних гіпоксичних розладів є актуальним.

Уведення екзогенної бурштинової кислоти малоефективне внаслідок її поганої проникності через

біологічні мембрани, тому найперспективнішим напрямком в активації сукцинатоксидазного окиснення – одного з основних компенсаторних метаболічних шляхів при гіпоксії є введення різних органічних сукцинатвмісних сполук, які полегшують його проникність в клітину. Особливу увагу в цьому питанні привертають похідні 3-оксипіридину: мексидол та емоксипін, які є структурними аналогами вітаміну В₆ [2, 4].

Метою дослідження є вивчення впливу мексидолу та емоксипіну на процеси пероксидації ліпідів і білків та активність антиоксидантної системи (АОС) у тканині нирок дорослих самців білих щурів за умов хронічної гіпоксичної гіпоксії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на білих лабораторних безпородних щурах-самцях репродуктивного віку середньою масою 140-180 г, які утримувались на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Тварин, попередньо відібраних як середньостійких до гіпоксії, розподілили на 4 групи: першу склали інтактні тварини, тварин другої групи піддавали впливу хронічної гіпоксичної гіпоксії. Гіпоксичну гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 4000 м над рівнем моря (тобто дана модель гіпоксичної гіпоксії максимально наближена до природних умов киснепостачання у високогірних регіонах з постійним проживанням людей і тварин) зі швидкістю 24 км/год. На цій висоті тварин утримували 2 год щоденно впродовж 2 тижнів, сенси гіпоксії здійснювалися в ранішні години доби.

**ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАНУ У ТКАНИНІ НИРОК ЩУРІВ
ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ МЕКСИДОЛУ І ЕМОКСИПІНУ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОЇ
ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ($x \pm Sx$, $n=7$)**

Показники	Вміст МА, мкмоль/г тканини	Вміст ОМБ, о.о.г./г тканини	Активність каталази, мкмоль/хв·г тканини
Контроль	34,24 ± 1,931	16,51 ± 0,975	24,28 ± 1,087
Гіпоксія (2 тижні)	53,59 ± 1,603 $p_1 < 0,001$	22,91 ± 1,787 $p_1 < 0,01$	14,36 ± 1,089 $p_1 < 0,001$
Гіпоксія (2 тижні) + емоксипін	48,26 ± 1,262 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	20,84 ± 1,083 $p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,18$	26,67 ± 1,007 $p_1 = 0,08$ $p_2 < 0,001$
Гіпоксія (2 тижні) + мексидол	43,99 ± 2,352 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	18,79 ± 0,715 $p_1 = 0,06$ $p_2 < 0,05$	28,07 ± 0,659 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_1 – вірогідність відмінностей порівняно з контролем; p_2 – вірогідність відмінностей порівняно з гіпоксією (2 тижні).

Тваринам третьої групи після останнього сеансу гіпоксії одноразово вводили мексидол внутрішньоочеревинно у дозі 100 мг/кг, а щурам четвертої групи, відповідно, одноразово – емоксипін внутрішньоочеревинно у тій же самій дозі [1].

Забій тварин здійснювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Стан пероксидації ліпідів і білків вивчали за вмістом МА та ОМБ, АОС – за рівнем КТ у тканині нирок щурів [3]. Статистична обробка отриманих даних здійснювалась методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали статистично вірогідною при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені експериментальні дослідження, результати яких наведені в таблиці, показали, що на другому тижні впливу екзогенної хронічної гіпобаричної гіпоксії спостерігається істотне погіршення стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у тканині нирок щурів.

Класичним маркером окиснювального стресу у відношенні ліпідів вважається рівень МА, показник якого у відповідний період впливу хронічної гіпоксії зріс у 1,6 рази порівняно з інтактними тваринами, що вказувало на інтенсифікацію процесів ліпопероксидації та відсутність компенсації шляхом збільшення утилізації цих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Про виражене окиснювальне руйнування білків на другому тижні експерименту свідчило зростання вмісту у плазмі крові щурів ОМБ в 1,2 рази порівняно з контролем. Одержані нами результати вказували на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів при дії хронічної гіпоксії та надмірне накопичення їх токсичних метаболітів у тканині нирок щурів на другому тижні впливу хронічної гіпоксії, які в подальшому реалізують пошкоджувальні ефекти оксидативного стресу на клітину в цих умовах. Поряд з цим у ході експерименту виявлено динамічне

зниження активності КТ у тканині нирок щурів в 1,7 рази менше за показник інтактних тварин. Враховуючи те, що вільнорадикальні продукти є субстратами антиоксидантів, можна стверджувати, що надмірно високий рівень активних форм кисню, крім прямої атаки ферментів АОС, здатен знижувати їх активність так як і будь-якого іншого ферменту за принципом зворотного інгібування субстратом.

Застосування емоксипіну за умов хронічної гіпоксії сприяло зниженню вмісту МА у тканині нирок щурів в 1,1 рази порівняно з тваринами, які піддавались впливу гіпоксії, і в 1,2 рази зменшився цей показник при введенні мексидолу, що вказує на здатність мексидолу та меншою мірою емоксипіну зменшувати інтенсивність ПОЛ у тканині нирок шляхом ефекту «гасіння» радикалів, адже дія мексидолу спрямована, у першу чергу, на процеси вільнорадикального окиснення в біомембранах і всередині клітин. На протипагу емоксипіну використання мексидолу при хронічній гіпоксії призвело до зниження вмісту ОМБ у тканині нирок щурів, причому показник лікованих щурів був в 1,2 рази меншим, ніж у тварин з гіпоксією, що підтверджує виражену здатність цього препарату активно реагувати з первинними і гідроксильними радикалами пептидів. Поряд з цим використання емоксипіну при хронічній гіпоксії збільшувало активність КТ практично в 1,9 рази, а введення мексидолу – в 2 рази.

Таким чином, мексидол та меншою мірою емоксипін виявили виражену антиоксидантну активність за умов хронічної гіпоксичної гіпоксії, стабілізуючи механізм підтримки балансу між антиоксидантною і прооксидантною системами тканини нирок щурів, що особливо важливо при окиснювальному стресі, який розвивається при всіх захворюваннях. Більш виражений корегуючий вплив мексидолу можна пояснити тим, що мексидол інтенсивно інгібує вільнорадикальні процеси окиснення ліпідів, зв'язуючи їх пероксидні радикали, активно реагує з гідроксильними радика-

лами пептидів і білків, активує ферментативний антиоксидантний захист, здатний значно активізувати енергосинтезуючу функцію мітохондрій, що, ймовірно, зупиняє каскад незворотніх функціонально-метаболічних зрушень при гіпоксії.

Похідні 3-оксипіридину – мексидол та емоксипін становлять значний інтерес для подальших поглиблених досліджень на предмет створення потужних засобів у боротьбі з різними видами гіпоксичного стресу.

ВИСНОВКИ

В умовах хронічного гіпоксичного стресу (2 тижні) у тканині нирок статевозрілих щурів спостерігається надмірне утворення і накопичення продуктів пероксидації ліпідів та білків (МА, ОМБ), що поглиблює виснаження резервів ферментативного антиоксидантного захисту – активності КТ. Застосування як мексидолу, так і емоксипіну за умов хронічної гіпоксичної гіпоксії сприяло зниженню інтенсивності вільнорадикальних процесів окиснення ліпідів і білків та активації ферментативного антиоксидантного захисту. При цьому антиоксидантний потенціал мексидолу за умов хронічної гіпоксичної гіпоксії виявився більш вираженим, ніж у емоксипіну.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Важнича О. М. Антистресорна активність мексидолу і роль структурних компонентів препарату в її реалізації / О. М. Важнича // Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 60-63.
2. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологічних ефектів / Т. А. Воронина // Журн. неврол. и психиатрии. – 2012. – № 12. – С. 86-90.
3. Магальяс В. М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії БДМА / В. М. Магальяс, А. О. Михеев, Ю. Є. Роговий. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.
4. Яснецов В. В. Исследование влияния сукцинатсодержащих препаратов на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс / В. В. Яснецов, Е. П. Просвинова, Е. Г. Цублова // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 7. – С. 8-10.
5. Araújo A. P. Infection by *Leishmania amazonensis* in mice: A potential model for chronic hypoxia / A. P. Araújo, W. W. Arrais-Silva, S. Giorgio // Acta Histochemica. – 2012. – Vol. 114, № 8. – P. 797-804.
6. Chan C. K. Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium / C. K. Chan, P. M. Vanhoutte // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-7.
7. Kornienko V. I. The dependence of antihypoxic activity on the chemical structure in a series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinyl)-8-piperazine ammonium salts / V. I. Kornienko, B. A. Samura, N. I. Romanenko // Curierul Medical. – 2013. – Vol. 56, № 2. – С. 78-81.
8. Lokmic Z. Chapter three – Hypoxia and Hypoxia Signaling in Tissue Repair and Fibrosis / [Z. Lokmic, J. Musyoka, T. D. Hewitson et al.] // Intern. Review of Cell and Molecular Biol. – 2012. – Vol. 296, № 2. – P. 139-185.
9. Tissot van Patot M. C. Enhanced leukocyte HIF-1alpha and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m / [M. C. Tissot van Patot, N. J. Serkova, M. Haschke et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 46, № 11. – P. 51-7.

УДК 615.275:547.823]:616.152.21-08**С. П. Пасевич, И. И. Заморский****АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

В эксперименте с моделированием хронической гипоксической гипоксии выявлено существенное ухудшение состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса ткани почек взрослых самцов белых крыс (по показателям малонового альдегида (МА), окислительно-модифицированных белков (ОМБ) и активностью каталазы (КТ)). Установлено, что однократное введение мексидола (100 мг/кг в/бр) способствовало уменьшению интенсивности пероксидного окисления липидов и белков (снижению содержания МА, ОМБ) и существенной активации ферментативной антиоксидантной защиты – КТ в ткани почек крыс, однако антиоксидантная активность эмоксипина оказалась значительно меньшей.

Ключевые слова: хроническая гипоксическая гипоксия; прооксидантно-антиоксидантный баланс; эмоксипин; мексидол

UDC 615.275:547.823]:616.152.21-08**S. P. Pasevych, I. I. Zamorskii****THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE 3-OXYPIRIDINE DERIVATIVES UNDER THE CONDITIONS OF THE CHRONIC HYPOBARIC HYPOXIA**

The significant deterioration of the prooxidant-antioxidant balance has been detected in the kidneys of the sexually mature male rats (according to malondialdehyde (MDA), oxidation-modified proteins (OMP) and catalase (CAT) indices) in the experiment with simulation of the chronic hypobaric hypoxia. It was established, that a single administration mexidol (100mg/kg i.p.) promotes the decrease of the lipid and protein peroxidation (decrease of the MDA and OMP indices) and activates the enzymatic antioxidant defense – CAT of the rats' kidneys tissue. At the same time antioxidant activity of emoxipin (100mg/kg i.p.) was significantly lesser.

Key words: chronic hypobaric hypoxia; prooxidant-antioxidant balance; emoxipin; mexidol

Адреса для листування:

58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

E-mail: svetlana-pasevich@jandex.ru.

Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 23.05.2014 р.