

2. Выдержки из автореферата диссертации Дубовик Евгения Игоревна, 2009, 14.00.02 — Анатомия человека.
3. Бахарева Н.С., Шантыз Г.Ю. Некоторые аспекты асимметрии линейных размеров лицевого и мозгового черепа // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь (Гомель, 26-27 мая 2011 г.). - Республика Беларусь, 2011. - С. 16-19.
4. Бахарева Н.С., Шантыз Г.Ю., Ануприенко С.А. Сравнение линейных размеров лицевых отделов южных черепов с черепами северо-восточного региона // Морфология. - 2012. - Т. 141, № 3.

Петринич В.В., д.мед.н., проф. Власик Л.И.

Буковинский государственный медицинский университет, г.Черновцы, Украина

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА У КРЫС С РАЗНЫМ ТИПОМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ВЛИЯНИЯ МАРГАНЦА ХЛОРИДА

Резюме. Изучены показатели окислительной модификации белков (ОМБ), перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в крови и печени у половозрелых крыс при подостром воздействии марганца хлорида ($MnCl_2$) и профилактическом применении кверцетина с учетом типа ацетилирования. Установлено, что дополнительное использование кверцетина при подострой интоксикации $MnCl_2$ сопровождается снижением показателей ОМБ, ПОЛ, разнонаправленными изменениями АОЗ в крови и печени крыс с достоверно более весомыми изменениями у животных с "быстрым" типом ацетилирования.

Ключевые слова: ацетилирование; марганца хлорид; окислительная модификация белков; перекисное окисление липидов; кверцетин.

Key words: acetylation; manganese chloride; oxidative modification of proteins; lipid peroxidation; quercetin.

Вступление. В современной медицине широко исследуется и используется для лечения многих заболеваний группа низкомолекулярных лекарственных средств растительного происхождения, в химической структуре которых содержится два ароматических кольца, соединенных трехуглеродной цепью, – флавоноидов [11]. Среди клинико-фармакологических свойств флавоноидов – антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противоаллергические, иммуномодулирующие, противодиабетические, спазмолитические, гипотензивные, гипохолестеринемические, коронароразширяющие эффекты и т.п. [9].

Кверцетин – флавоноид, обладающий широким спектром фармакологических эффектов [10]. Для него характерна наиболее выраженная, по сравнению с другими флавоноидами, способность образовывать комплексы с тяжелыми металлами и способствовать их выведению из организма [9]. Исходя из этого, применение кверцетина в качестве детоксиканта организма от тяжелых металлов может быть перспективным, учитывая наличие у него как специфических свойств (способность к образованию комплексов с тяжелыми металлами), так и неспецифических (антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства).

Цель исследования. Изучить и оценить в динамике защитное влияние кверцетина у крыс с учетом типа ацетилирования в условиях подострого воздействия $MnCl_2$.

Материал и методы. Экспериментальные исследования проведены на белых конвенционных аутбредных половозрелых крысах-самцах, содержащихся на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде и в стабильных условиях вивария. Количество животных в статистической группе составило 6.

Определение ацетилирующей способности животных проводили с помощью амидопиринового теста [8]. По количеству выделенного с мочой N-ацетил-4-аминоантипирина опытных животных разделено на группы "быстрых" и "медленных" ацетиляторов. Интоксикацию $MnCl_2$ моделировали путем его внутрижелудочного (с помощью зонда) введения опытному животному в дозе 50 мг/кг (1/10 ДЛ₅₀) в течение 28 суток. Части животных за 1 час до введения $MnCl_2$ внутрижелудочно вводили раствор кверцетина в дозе 200 мг/кг. Контрольным группам животных вместо $MnCl_2$ вводили водопроводную воду. Эвтаназию крыс выполняли через 24 часа после последнего введения веществ путем декапитации.

Интенсивность окислительной модификации белков (ОМБ) в крови крыс определяли по методу О.Ю.Дубининой и соавт. [3] в модификации И.Ф. Мещишена [7]. Содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового альдегида (МА) плазмы и эритроцитов – определяли по методам Ю.А.Владимирова, А.И.Арчакова [2], диеновых конъюгатов (ДК) – по методу И.А.Волчегорского и соавт. [5]. Состояние АОЗ в крови оценивали по показателям глутатионпероксидазы (ГП) [6] и каталазы [4]. В гомогенате печени по стандартным методикам определяли интенсивность ОМБ по показателям альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов основного характера (АКДНФГОХ) и альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов нейтрального характера (АКДНФГНХ), содержание диеновых конъюгатов (ДК), МА, активность ГП и каталазы [10].

Экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента. Различие между выборками считалась вероятным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Показатели ОМБ, ПОЛ и АОЗ в крови крыс с разным типом ацетилирования при введении $MnCl_2$ в дозе 50 мг/кг (1/10 ДЛ₅₀) при применении кверцетина приведены в таблице 1. Результаты нашего исследования указывают на положительный эффект кверцетина по снижению показателей ОМБ и ПОЛ. В крови "медленных" и "быстрых" ацетиляторов профилактическое использование кверцетина привело к достоверно низшим уровням АКДНФГНХ (на 25% и 27,3% соответственно), АКДНФГОХ (на 16,9% и 28% соответственно), МА в эритроцитах (на 22,5% и 33,1% соответственно) и плазме (на 14,3% и 19,2% соответственно), каталазы (на 12,2% и 24,2% соответственно), высшей активности ГП (на 17,7 % только в "быстрых") по сравнению с подгруппами животных, которым вводили только $MnCl_2$. Кроме того, выше оказались содержание общего белка (на 7,88% и 6,73% соответственно) и гемоглобина (только в "быстрых" ацетиляторов на 3,84%).

Можно предположить, что кверцетин нивелировал негативное влияние $MnCl_2$ в дозе 1/10 ДЛ₅₀ относительно уровня АКДНФГНХ, активности ГП, содержания гемоглобина в "медленных" ацетиляторов, уровня МА в эритроцитах и активности ГП в "быстрых" животных, поскольку перечисленные показатели достоверно не отличались с таковыми в контрольных группах.

Влияние кверцетина на показатели ОМБ, ПОЛ и АОЗ в печени крыс с разным типом ацетилирования при введении $MnCl_2$ в дозе 50 мг/кг (1/10 ДЛ₅₀) приведены в таблице 2. Наблюдалось достоверное снижение показателей ОМБ и ПОЛ у крыс, которым до введения $MnCl_2$ в дозе 1/10 ДЛ₅₀ дополнительно применяли кверцетин. У таких животных как с "медленным" так и с "быстрым" типами ацетилирования достоверно меньше были содержание АКДНФГНХ (на 59% и 61% соответственно), АКДНФГОХ (на 60,6% и 62,4% соответственно), ДК (на 25,3% и 27,5% соответственно), МА (на 48,5% и 50,9% соответственно) по сравнению с крысами, которым вводили только $MnCl_2$. Активность каталазы у "медленных" и "быстрых" ацетиляторов, которая при введении $MnCl_2$ в дозе 1/10 ДЛ₅₀ компенсаторно возрастала, при профилактическом использовании кверцетина, наоборот, была меньше (на 36,2% и 46,7% соответственно) по сравнению с крысами, которым вводили только $MnCl_2$.

Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу влияния кверцетина на системы про- и антиоксидантной защиты. Кроме того известно, что антиоксидантное действие флавоноидов, в т.ч. кверцетина, обусловлено их способностью нейтрализовать активные формы кислорода и разрывать цепные свободнорадикальные реакции. Протекторные эффекты флавоноидов могут быть результатом их действия не только на ферментативные системы, но и на процессы прямого обезвреживания свободных радикалов и взаимодействия с

энзимами. Показано, что данные вещества стабилизируют свободные радикалы, взаимодействуя непосредственно с реактивным компонентом радикала и таким образом превращая его в стабильный и менее активный [1].

Существует предположение, что маркером предрасположенности к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности солей тяжелых металлов, может быть "быстрый" тип ацетилирования. Поэтому представляло интерес изучение защитного влияния кверцетина с учетом типа ацетилирования. В данном исследовании дельта (Δ) (разница между соответствующими показателями у крыс, получавших только $MnCl_2$, с крысами, которым дополнительно вводили кверцетин) у "быстрых" крыс достоверно отличалась с Δ у "медленных" крыс для показателей АКДФНГОХ в крови, МА в эритроцитах, каталазы в крови, МА и каталазы в печени. Кроме того, только в "быстрых" животных наблюдались достоверные изменения активности ГП и уровня гемоглобина в крови. Итак, более чувствительными к кверцетину можно считать животных с "быстрым" типом ацетилирования.

Выводы

Применение кверцетина при подострой интоксикации $MnCl_2$ в дозе $1/10$ ДЛ₅₀ у "медленных" и "быстрых" ацетилаторов сопровождается снижением показателей ОМБ, ПОЛ, разнонаправленными изменениями АОЗ в крови и печени крыс, что достоверно весомее у животных с "быстрым" типом ацетилирования.

Перспективы дальнейших исследований. Заключаются в дальнейшем изучении защитного влияния средств биопрофилактики в условиях подострого воздействия $MnCl_2$ на экспериментальных биологических моделях с разным типом ацетилирования.

Литература

1. Василенко С.О., Раецька Я.Б., Степанов Ю.В., Остапченко Л.І., Чайка В.О. Вплив кверцетину на стан антиоксидантної системи і процесів ПОЛ при експериментальній моделі геморагічного інсульту у щурів // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С.116-119.
2. Владимиров Ю.А., А.И.Арчаков. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
3. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.
4. Королюк М.А., Иванова Л.Н., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
5. Магальяс В.М., Міхєсєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: методичний посібник. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.
6. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // В кн.: Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135-136.
7. Мещишен И.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.
8. Попов Т.А., Леоненко О.Б. Метод оценки активности оксидаз печени // Гигиена и санитария. – 1977. – № 9. – С. 56-59.
9. Стежка В.А. Науково обґрунтовані принципи і підходи до вторинної медико-біологічної профілактики екологічно обумовленої та професійної патології, пов'язаної з впливом на людину сполук свинцю. Частина II. Фармакологічні засоби профілактики розвитку інтоксикації та детоксикації організму від важких металів // Сучасні проблеми токсикології. – 2006. – № 2. – С. 83-89.
10. Усенко В.Ф., Подпужников Ю.В., Безуглая Н.П., Зупанец И.А., Шаламай А.С. Клиническое изучение фармакокинетических свойств кверцетина с углеводным комплексом при пероральном введении // Ліки України. – 2011. – № 1. – С. 65-68.
11. Чекман І.С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект // Фармакотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 3-5.