

*А.М. Бондарук, Н.И. Мельнова\*, В.Г. Цыганков,  
В.Н. Гапанович\*, В.А. Климкович\**

## **СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУММАРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ФЛАВОНОИДОВ ГОРЦА САХАЛИНСКОГО**

По своей химической структуре флавоноиды являются полифенолами и поэтому могут выступать в качестве классических антиоксидантов, взаимодействуя со свободными радикалами с образованием неактивных феноксильных радикалов [1,2]. С другой стороны, свойство гидроксильированных флавоноидов связывать металлы переменной валентности, образуя стабильные комплексы, особенно важно для антиоксидантной активности флавоноидов в связи с важной ролью ионов железа в иницировании свободно-радикальных процессов [3, 4]. Следовательно, флавоноиды могут быть эффективными ингибиторами свободно-радикальных процессов на всех стадиях их развития, и, таким образом, могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов для лечения или профилактики некоторых патологических состояний [5, 6].

В клинической практике флавоноиды применяются для снижения проницаемости капиллярных стенок и уменьшения их хрупкости. Существует мнение, что этот эффект обусловлен способностью флавоноидов предохранять стенки капилляров от повреждающего действия свободных радикалов. Действительно, было показано, что кверцетин и рутин способны ингибировать ферментативное и аскорбатзависимое перекисное окисление липидов в микросомах и митохондриях печени и защищать мембраны эритроцитов от фотосенсибилизированного окисления [3].

Исходя из выше изложенного, при изучении хронической токсичности суммарных комплексов флавоноидов горца сахалинского дополнительно к общепринятым методам, нами были проведены биохимические исследования оценки возможного влияния разрабатываемого препарата на состояние перекисного окисления липидов. Контролем на препарат служили крысы, которым вводили традиционно применяемый в клинике рутин.

Исследовалась динамика изменений содержания в плазме крови крыс триеновых (ТК) и диеновых (ДК) конъюгатов и малонового диальдегида (МДА) (соответственно промежуточных и конечных продуктов) – показателей, отражающих интенсивность и направленность перекисно-радикальных реакций с участием липидов в организме. Рассчитывался также индекс окисления (ИО) плазмы, представляющий собой отношение концентраций диеновых конъюгатов и неокисленных липидов (НЛ). В связи с известной лабильностью уровня ПОЛ в зависимости от сезона, в качестве интактного

\* ГУ НИИ гематологии и переливания крови, г. Минск, Республика Беларусь.

контроля для временных отметок “1, 2 и 3 месяца введения”, “4 месяца введения” и “1 и 3 месяца окончания введения” были взяты отдельные серии животных. Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1 – 5.

Как следует из таблиц, у интактных животных содержание продуктов ПОЛ в плазме крови составляло (сезонный контроль к 1, 2 и 3 месяцам введения и сезонный контроль к 4 месяцам введения, сезонный контроль к 1 и 3 месяцам после окончания срока введения, соответственно): для малонового диальдегида (МДА) –  $3,36 \pm 0,140$ ,  $5,15 \pm 0,275$  и  $5,05 \pm 0,201$  нМ/мл, для триеновых конъюгатов (ТК) –  $0,37 \pm 0,002$ ,  $0,52 \pm 0,004$  и  $0,49 \pm 0,005$  опт.ед./мл, для диеновых конъюгатов (ДК) –  $0,83 \pm 0,002$ ,  $1,19 \pm 0,005$  и  $1,18 \pm 0,011$  опт.ед./мл, для неокисленных липидов –  $2,64 \pm 0,003$ ,  $2,05 \pm 0,005$  и  $1,94 \pm 0,005$  опт.ед./мл; окисления (ИО) плазмы крови равнялся  $0,31 \pm 0,002$ ,  $0,58 \pm 0,005$  и  $0,61 \pm 0,004$  соответственно для трех серий интактных животных.

Содержание триеновых конъюгатов в плазме крови крыс, получавших препарат аналог, достоверно повышалось через 1, 2 и 3 месяца введения (139,9 %, 137,2 % и 127,9 % от условной нормы, соответственно). В эти же сроки в опытной серии животных данный показатель составлял 143,7%, 138,8%, 130,1%, соответственно). К окончанию срока введения обоих препаратов (4 месяца) уровень триеновых конъюгатов равнялся 98,1 % для серии сравнения и 99,2 % для опыта, не имея достоверных различий с аналогичным показателем интактной серии, и далее, вплоть до окончания срока наблюдений, не повышался в обеих сериях (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание ТК (ед. ОП/мл) в плазме крови крыс при исследовании хронической токсичности суммарных комплексов флавоноидов (СКФ)**

Условия эксперимента	Интактные (контроль)	Рутин (серия сравнения)	СКФ (опытная серия)
1 месяц введения	$0,37 \pm 0,002$	$0,51 \pm 0,004^*$	$0,53 \pm 0,002^*, **$
2 месяца введения	$0,37 \pm 0,002$	$0,50 \pm 0,002^*$	$0,51 \pm 0,002^*$
3 месяца введения	$0,37 \pm 0,002$	$0,47 \pm 0,005^*$	$0,48 \pm 0,005^*$
4 месяца введения	$0,52 \pm 0,004$	$0,51 \pm 0,000$	$0,52 \pm 0,005$
1 месяц после окончания введения	$0,52 \pm 0,004$	$0,45 \pm 0,009^*$	$0,46 \pm 0,005^*$
3 месяца после окончания введения	$0,49 \pm 0,005$	—	$0,44 \pm 0,006^*$

Примечания: \* – достоверность различий по отношению к интактным животным при уровне значимости  $P < 0,05$ ; \*\*, достоверность различий по отношению к серии сравнения при уровне значимости  $P < 0,05$ ; (–) – исследования не проводились.

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении диеновых конъюгатов. Их содержание в плазме крови животных, которым вводили препарат-аналог рутин, повышалось через 1, 2 и 3 месяца введения (136,6 %, 132,9% и 120,1 % от условной нормы, соответственно). У животных опытной серии данный показатель составлял 145,8%, 133,9 % и 120,8 %, соответственно. К окончанию срока введения уровень диеновых конъюгатов равнялся 100,0%

для серии сравнения и 100,7 % для опытной. В дальнейшем концентрация ДК не повышалась вплоть до окончания периода наблюдений (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание ДК (ед. ОП/мл) в плазме крови крыс при исследовании хронической токсичности суммарных комплексов флавоноидов (СКФ)**

Условия эксперимента	Интактные (контроль)	Рутин (серия сравнения)	СКФ (опытная серия)
1 месяц введения	0,83±0,002	1,13±0,005*	1,20±0,002*,**
2 месяца введения	0,83±0,002	1,10±0,006*	1,11±0,002*
3 месяца введения	0,83±0,002	0,99±0,007*	1,00±0,010*
4 месяца введения	1,19±0,005	1,19±0,005	1,20±0,004
1 месяц после окончания введения	1,18±0,011	0,99±0,009*	1,07±0,017*,**
3 месяца после окончания введения	1,18±0,011	—	1,11±0,011*,**

Примечание см. табл. 1

Уровень неокисленных липидов в течение первых трех месяцев введения обоих исследуемых препаратов несколько возрастал в обеих исследуемых сериях в одинаковой степени (на 5–10 %), а к 4 месяцам также синхронно снижался до условной нормы и далее практически не менялся (табл. 3).

Таблица 3

**Содержание НЛ (ед. ОП/мл) в плазме крови крыс при исследовании хронической токсичности суммарных комплексов флавоноидов**

Условия эксперимента	Интактные (контроль)	Рутин (серия сравнения)	СКФ (опытная серия)
1 месяц введения	2,64±0,003	2,90±0,006*	2,89±0,012*
2 месяца введения	2,64±0,003	2,89±0,004*	2,89±0,004*
3 месяца введения	2,64±0,003	2,79±0,004*	2,79±0,004*
4 месяца введения	2,05±0,005	2,03±0,002*	2,04±0,004
1 месяц после окончания введения	1,94±0,005	2,01±0,003*	1,99±0,006*
3 месяца после окончания введения	1,94±0,005	—	1,90±0,010*

Примечание: см. табл. 1

Индекс окисления плазмы крови, представляющий собой отношение ДК/НЛ, по окончании первого месяца введения препарата-аналога возрастал (125,1 % и 134,7 %, соответственно). В последующие два месяца введения препаратов индекс окисления в обеих исследуемых сериях постепенно снижался, хотя и отличался от условной нормы (123 – 115 %), нормализовавшись лишь к окончанию срока введения обоих препаратов. При дальнейшем наблюдении индекс окисления в обеих сериях не повышался (табл. 4).

**Индекс окисления плазмы крови крыс при исследовании хронической токсичности суммарных комплексов флавоноидов**

Условия эксперимента	Интактные (контроль)	Рутин (серия сравнения)	СКФ (опытная серия)
1 месяц введения	0,31±0,002	0,39±0,000*	0,42±0,000* **
2 месяца введения	0,31±0,002	0,38±0,000*	0,38±0,002*
3 месяца введения	0,31±0,002	0,36±0,002*	0,36±0,002*
4 месяца введения	0,58±0,005	0,59±0,003	0,59±0,002
1 месяц после окончания введения	0,61±0,004	0,49±0,003*	0,53±0,009*,**
3 месяца после окончания введения	0,61±0,004	—	0,58±0,005*

Примечания: см. табл. 1

**Содержание МДА (нМ/мл) в плазме крови крыс при исследовании хронической токсичности суммарных компонентов флавоноидов**

Условия эксперимента	Интактные (контроль)	Рутин (серия сравнения)	СКФ (опытная серия)
1 месяц введения	3,36±0,140	7,28±0,405*	7,07±0,860*
2 месяца введения	3,36±0,140	8,57±0,403*	7,28±0,226*
3 месяца введения	3,36±0,140	4,90±0,247*	3,99±0,262**
4 месяца введения	5,15±0,275	4,34±0,205*	5,21±0,304**
1 месяц после окончания введения	5,05±0,201	6,06±0,26*	4,67±0,27**
3 месяца после окончания введения	5,05±0,201	—	5,28±0,287

Примечания: см. табл. 1

Уровень накопления в плазме крови крыс конечного продукта ПОЛ-малонового диальдегида в процессе длительного ежедневного введения исследуемых препаратов менялся следующим образом (табл. 5). Через 1 месяц введения как препарата-аналога, так и опытного препарата, уровень МДА резко (более чем вдвое) повысился, через 2 месяца в серии сравнения он возрос до 255,0 % от условной нормы, в то время как в опытной – всего до 216,7%. После 3 месяцев введения рутина данный показатель составлял полторы условных нормы, при введении СКФ он уже не отличался от контрольных значений. К окончанию срока введения исследуемый показатель в группе сравнения несколько снижился, в опытной же составлял 101,1 %. Через 1 месяц после окончания введения содержание МДА в серии животных с введением препарата-аналога равнялось 120,0 % от условной нормы, в опытной же составляло 92,4 %. В сроке 3 месяца после окончания введения данный показатель в опытной серии был равен 104,4 %, по-прежнему достоверно не отличаясь от нормы.

Проведенные исследования показали, что в результате ежедневного длительного (в течение 4 месяцев) введения крысам разрабатываемого препарата в дозе 20 мг/кг массы тела и в течение 3 месяцев после окончания введения, уровень содержания продуктов ПОЛ в плазме крови крыс, несмотря на некоторое повышение в период 1-3 месяцев введения (обусловленное, очевидно, длительным введением повышенной – в размере 5-кратной терапевтической – дозы экзогенного антиоксиданта), к окончанию срока введения (4 месяца) нормализуется, причем в отношении конечного продукта ПОЛ – МДА – в опытной группе (флавоноиды) ранее, нежели в серии сравнения (рутин). В отдаленном же периоде наблюдений рутин вызывал достоверное повышение данного показателя на 20% по сравнению с исходной нормой, в отличие от флавоноидов, где уровень МДА более не возрастал вплоть до 4 месяцев наблюдения после окончания введения.

Таким образом, результаты данного сравнительного исследования позволяют оценить влияние, оказываемое суммарным комплексом флавоноидов при его длительном введении в дозе 20 мг/кг массы тела на состояние системы перекисного окисления организма, как более мягкое и не вызывающее, в отличие от рутина, негативных эффектов в отдаленном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sorata Y., Tokahama M. // Biochem. Biophys. Acta. – 1984. – v. 799. – P. 313-317.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Харьков, 1997. – издание тринадцатое, т. 2. – С.90.
3. Clark W.G., MacKay E.M., Jordan A.B. // J. Allergy. – 1950. – v.21, N2. – P. 133.
4. Ахметова Б.Х., Лазарева Д.Н. – Фармакология и токсикология. – 1970. – т. 33, №2. – С. 191.
5. Дербенцева И.О., Мишенкова С.Л., Гарагуля О.Д. – Микробиологический журнал. – 1972. – т. 34, № 6. – С. 768.
6. Оболенцева Г.В., Хаджай Я.И. / В кн. Вопросы изучения и использования солодки в СССР. – М.: Наука, 1966. – С. 163.

УДК 351.78

*А.Ю. Борбот\*, И.С. Асаенок\**

## СТРЕСС КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ РИСКА ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТРАВМАТИЗМА

Одной из актуальных задач современной медицины является сохранение здоровья и высокого уровня работоспособности людей, снижение риска производственного травматизма. Труд – основа существования и развития общества, трудовая деятельность занимает значительную часть времени

---

\* Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, г. Минск.