
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков

НИИ фармакологии ВолГМУ, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕДИНЕНИЙ РГПУ-147 И РГПУ-195 В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

УДК 547.466.3:615.27:616.89-008.441.13

Структурные аналоги ГАМК-соединения — РГПУ-147 и РГПУ-195 оказывают антиоксидантное действие в условиях хронической алкогольной интоксикации, о чем свидетельствует более высокая активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы у животных опытных групп по сравнению с контрольной. Препараты сравнения фенибут и пирацетам не влияют на активность ферментов.

Ключевые слова: структурные аналоги ГАМК, хроническая алкогольная интоксикация, антиоксидантные ферменты.

V. N. Perfilova, I. N. Tjurenkov

ANTIOXIDANT EFFECT OF GABA STRUCTURAL ANALOGS RGPU-147 AND RGPU-195 COMPOUNDS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC ALCOHOLIZATION

GABA structural analogs RGPU-147 and RGPU-195 compounds have an antioxidant effect under conditions of chronic alcoholization, which is indicated by a higher activity of SOD enzymes, catalysis and GPO in the studied group of animals in comparison with the control group. Phenibut and piracetam, rugs to be compared, do not influence enzymatic activity.

Key words: GABA structural analogs, chronic alcoholization, antioxidant enzymes.

В настоящее время признается важная роль хронической алкоголизации в поражении различных органов и, в первую очередь, сердца, мозга, печени и др. В ряде работ указывается на отягчающую роль перекисного окисления липидов в патогенезе повреждающего действия этанола на миокард, в результате чего снижается емкость ферментов антиоксидантной системы.

Kannan M. и соавт. (2004), Saravanan R. и соавт. (2006) и Kasdallah-Grissa A. и соавт. (2006) выявили, что введение мышам этилового спирта в дозе 5 г/кг и крысам в дозе 7,9 г/кг/день в течение 60 дней приводит к уменьшению активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, а также количества восстановленного глутатиона. В работе Chicco A. J. и соавт. (2006) показано снижение индекса антиоксидантного потенциала в сердце крыс линии Sprague-Dawley в условиях хронической алкогольной ин-

токсикации. У больных с хроническим алкоголизмом II степени обнаружено статистически достоверное уменьшение концентрации трансферрина и общей железосвязывающей способности [3]. В работах Oba T. (2005) и Li Q. и соавт. (2006) показано, что острая и хроническая алкогольная интоксикация способствует развитию дисфункции миокарда и алкогольной кардиомиопатии, при этом патологические изменения в миокарде связаны с альтерацией кардиомиоцитов активными формами кислорода.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ГАМК и ее аналоги обладают антиоксидантной активностью [2, 7, 10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния новых производных ГАМК-соединений — РГПУ-147 и РГПУ-195, оказывающих

выраженное кардио- и нейропротекторное действие, на активность антиоксидантных ферментов в условиях хронической алкогольной интоксикации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 260—280 г. Животные были поделены на 6 групп по 6 особей в каждой. 1-я группа — группа позитивного контроля (интактные животные, не получавшие этанол); 2-я группа — алкоголизованные животные (негативный контроль), которые за 40 минут до введения этанола получали физраствор внутривнутрибрюшинно в эквивалентных исследуемым препаратам объемах; 3, 4, 5 и 6-я группы — опытные животные, которые за 40 минут до введения этанола получали соединения РГПУ-147 (50 мг/кг), РГПУ-195 (25 мг/кг) и препараты сравнения фенибут (50 мг/кг) и пирацетам (200 мг/кг) 1 раз в день внутривнутрибрюшинно. Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали путем интрагастрального введения 50%-го раствора этанола 8 г/кг 1 раз в день в течение 30 дней. Содержание животных осуществлялось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 750, Рекомендациями Комитета при Минздраве России, рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по экспериментальной работе с использованием животных [1, 8, 17] на базе научно-исследовательского института фармакологии и кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолГМУ.

Через месяц после алкоголизации животных под нембуталовым наркозом декапитировали и забирали сердце для биохимического исследования.

Спектрофотометрически измеряли активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП) [4, 5].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA с использованием t-критерия Стьюдента и представлена в виде $M \pm S$, где M — средняя арифметическая, S — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая 30-дневная алкогольная интоксикация 50%-м раствором этанола 8 г/кг приводит к снижению активности ферментов СОД, каталазы и глутатионпероксидазы по сравнению с таковой группы интактных животных на 55,2 ($p < 0,05$); 13,3 ($p < 0,05$) и 36 % соответственно (рис. А, В, С).

В группе алкоголизованных животных, получавших соединение РГПУ-147, активность ферментов СОД и каталазы увеличивалась по сравнению с контрольной группой алкоголизованных животных незначительно и недостоверно на 8,5 и 7,3 % соответственно, ГП — на 45,9 % (рис. А, В, С).

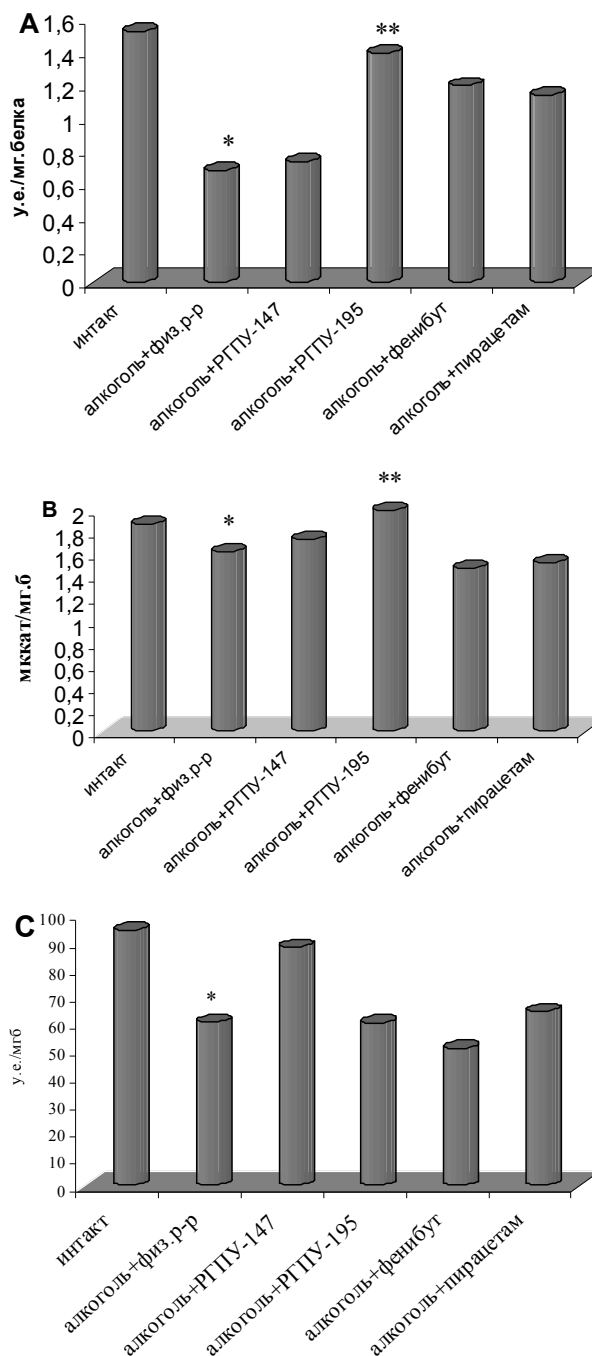


Рис. Влияние соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препаратов сравнения фенибута и пирацетам на активность супероксиддисмутазы (А), каталазы (В), глутатионпероксидазы (С) кардиомиоцитов алкоголизованных животных

* $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента по сравнению с показателями группы интактных животных;

** $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента по сравнению с показателями группы алкоголизованных животных

Соединение РГПУ-195 более выражено повышало активность антиоксидантных ферментов в сердце у животных в условиях ХАИ, а именно: СОД — на 105 % ($p < 0,05$), каталазы — на 24,2 % ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми контрольной

группы животных. На активность ГП соединение не влияло (рис. А, В, С).

Введение препаратов сравнения фенибута и пирацетама внутривенно один раз в день за 40 мин до приема алкоголя способствовало повышению активности СОД — на 77,9 и 68,9 % соответственно. Активность каталазы у этих групп животных не отличалась от таковой контрольной группы алкоголизованных животных. Под влиянием фенибута активность глутатионпероксидазы алкоголизованных животных снижалась на 16 %, препарат сравнения пирацетам не влиял на активность данного фермента (рис. А, В, С).

Введение препаратов сравнения фенибута и пирацетама внутривенно один раз в день за 40 мин до приема алкоголя способствовало повышению активности СОД — на 77,9 и 68,9 % соответственно. Активность каталазы у этих групп животных не менялась, а активность глутатионпероксидазы ингибировалась на 16 % у животных, получавших фенибут. Пирацетам не влиял на активность ГП (рис. А, В, С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые соединения РГПУ-147 и, в большей степени, РГПУ-195 повышают антиоксидантный статус кардиомиоцитов алкоголизованных животных, что проявляется в увеличении активности СОД, каталазы и ГП. Антиоксидантный эффект соединения РГПУ-195 превышает таковой препаратов сравнения фенибута и пирацетама, а также соединения РГПУ-147. Данный эффект производных ГАМК связан, вероятно, с их стресспротективным действием. Известна способность этанола и ацетальдегида оказывать мощное влияние на катехоламинергические структуры, при алкогольной интоксикации всегда регистрируется увеличение уровня норадреналина и адреналина в крови [6]. Чрезмерная стресс-реакция приводит к инициации процессов ПОЛ и снижению активности антиоксидантных ферментов. Ограничение стресс-реакции в организме осуществляется стресс-лимитирующими системами, к основным из которых относится ГАМК-ергическая.

Можно предполагать, что исследуемые соединения — производные ГАМК, активируя ГАМК-ергическую систему, ограничивают повреждающее действие чрезмерного выброса катехоламинов на сердце. Результатом этого является снижение интенсивности процессов ПОЛ и сохранение резервов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовская И. В. // Ланималогия. — 1993. — № 1. — С. 42—43.
2. Гречко О. Ю. Кардиоваскулярные свойства новых производных фенибута и карфедона: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Волгоград. — 2000. — 320 с.
3. Золотая Р. Д., Варфоломеев В. Н., Евсеев Л. С. // Сов. медицина. — 1987. — № 4. — С. 36—38.
4. Костюк В. А. // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 2. — С. 88—91.
5. Моин В. М. // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 12—16.
6. Нужный В. П., Забирова И. Г., Абдрашитов А. Х. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1989. — № 3. — С. 36—39.
7. Хан В. В. Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной и янтарной кислот на коронарное кровообращение в условиях ишемизированного миокарда: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д. — 1990. — 26 с.
8. Червонская Г. П., Панкратова Г. П., Миронова Л. Л. и др. // Токсикол. вестн. — 1998. — № 3. — С. 2—8.
9. Chicco A. J., McCarty H., Reed A. H., Story R. R., et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 74—79.
10. Harrison P. // Br. J. Haemat. — 2000. — Vol. 111, № 7. — P. 733—744.
11. Higo K., Sano J., Karasawa A., Kubo K. // Arch. int. pharmacodyn. et ther. — 1993. — Vol. 323. — P. 32—49.
12. Kannan M., Wang L., Kang Y. J. // Exp. Biol. Med (Maywood). — 2004. — Vol. 229, № 6. — P. 553—559.
13. Kasdallah-Grissa A., Mornagui B., Aouani E., et al. // Alcohol. — 2006. — Vol. 41, № 3. — P. 236—239.
14. Li Q., Ren. J. // Cardiovasc. Toxicol. — 2006. — Vol. 6, № 3—4. — P. 173—182.
15. Oba T., Maeno Y., Ishida K. // Curr. Pharm. Des. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 791—780.
16. Saravanan R., Pugalendi V. // Pharmacol. Rep. — 2006. — Vol. 58, № 1. — P. 41—47.
17. Zutphen L. F., Baumans V., Beynen A. C. Principles of laboratory animal science. — Amsterdam: Elsevier, 1993. — 389 p.