

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕССА

А.В. Перепелица, Т.В. Горбач, Л.Т. Киричек**

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины
Харьковский государственный медицинский университет

В условиях лапаротомии у крыс изучено защитное действие антиоксидантов, сравнительная активность которых (токоферола ацетат = мелатонин > ДМСО > эмоксипин = мексидол = тиотриазолин) зависит от механизма и спектра их антиоксидантного действия.

Ключевые слова: хирургический стресс, антиоксиданты, эффективность.

Хирургическое вмешательство и подготовка к нему являются отрицательными эмоционально-стрессовыми факторами, приводящими к нарушению прооксидантно-антиоксидантного равновесия [1], которое, являясь патогенетической основой разнообразной патологии, может провоцировать тяжелые осложнения в послеоперационном периоде. Вероятность этого особенно опасна при заболеваниях, осложненных кровотечением [2], в связи с чем в комплекс интенсивной терапии таких больных целесообразно включать препараты антиоксидантного действия [3].

Современные антиоксиданты – это сборная группа лекарственных средств, восстанавливающих биоокислительное равновесие в организме путем воздействия на разные его звенья, что обуславливает и разную степень их активности. Не исключено, что сила антиоксидантного действия отдельных препаратов может изменяться также в зависимости от характера экстремального воздействия, активирующего разные механизмы «оксидантного стресса».

В связи с изложенным целью настоящей работы было изучение в эксперименте сравнительной активности современных антиоксидантов в модельных условиях хирургического вмешательства.

Материал и методы. Опыты выполнены на 50 половозрелых крысах линии Вистар обоего пола массой 180–255 г. Моделью хирургического стресса служила лапаротомия, производимая у наркотизированных тиопенталом натрия (0,5%-ным 25 мг/кг) животных, с последующим послойным наложением швов. Препараты вводились однократно внутривентрально за 60 мин до операции в изотерапевтических дозах. Через час после ушивания брюшной стенки животных выводили из опыта, в сыворотке крови у них

определяли показатели ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС). О состоянии ПОЛ судили по количеству ТБК-активных продуктов: диеновых конъюгат (ДК) [4], малонового диальдегида (МДА) [5] и гидропероксидов липидов (ГПЛ) [4]. Показателями ферментативного звена АОС служили активность супероксиддисмутазы (СОД) [6] и каталазы (КТ) [7]; о неферментативном компоненте АОС судили по количеству восстановленного глутатиона [8] и антиокислительных субстратов крови: церулоплазмине [9] и гемоглобине ферроцианидным методом с помощью наборов АО «Реагент» (Украина).

Сравнительный анализ антиоксидантной активности проведен в ряду шести современных препаратов, отличающихся механизмом антиоксидантного действия: токоферола ацетата (АТ Ай си эн Октябрь, Россия), 150 мг/кг; эмоксипина (Таллинский фармзавод, Эстония), 50 мг/кг; мексидола (ООО МЦ «Эллара», Россия), 100 мг/кг; тиотриазолина (АТ «Галичфарм»), 125 мг/кг; мелатонина (АО «Киевский витаминный завод»), 10 мг/кг; диметилсульфоксида (ОАО «Луганский химфармзавод»), 1 г/кг. Полученные результаты оценивали с помощью общепринятого статистико-аналитического метода вариационного ряда по t-критерию Стьюдента, а также путем перевода результатов цифрового материала в баллы с учетом направленности эффектов и нахождения алгебраической суммы баллов [10], величина которой позволяет оценить степень выраженности изучаемой активности.

Результаты. Установлено, что использованная в исследовании модель хирургического стресса сопровождается нарушением соотношения процессов ПОЛ и АОС: содержание ТБК-активных продуктов возрастает в 1,8–3,1 раза, большинства показателей ан-

тиоксидантной защиты – в 1,2–2,0 раза, уровень церулоплазмина крови снижается в 2 раза, то есть оксидативное равновесие нарушается в сторону преобладания процессов свободнорадикального окисления при относительно низкой антиоксидантной активности как ферментных, так и неферментных компонентов АОС.

Установлено также, что не все из изученных антиоксидантов снижают увеличенное количество продуктов ПОЛ, однако каждый из них повышает активность разных компонентов АОС. Изменения со стороны ПОЛ, вызванные хирургическим стрессом, под влиянием предварительного ведения препаратов свидетельствуют о том, что их эффект существенно ослабляет силу стресса (табл. 1). Из

ют нормализации активности СОД (во всех опытах, кроме мексидола); содержание восстановленного глутатиона достигает уровня такового у контрольных животных в опытах с токоферолом, мелатонином и диметилсульфоксидом; уровень церулоплазмина нормализуется под влиянием тиотриазолина, диметилсульфоксида и мексидола.

Полученные результаты более отчетливо видны из табл. 2, где наблюдавшиеся эффекты хирургического стресса и эффекты препаратов на его фоне представлены в процентах. По выделенным жирным шрифтом цифрам можно судить и о спектре их антиоксидантного действия, и о его механизме. Наиболее широким спектром антиоксидантного действия обладают токоферола ацетат

Таблица 1. Антиоксидантный эффект исследованных препаратов при хирургическом стрессе (ХС) ($M \pm m$)

Условия опытов	ПОЛ			АОС				
	ДК, мкМ/л	МДА, мкМ/л	ГПЛ, мкМ/л	СОД, усл. ед.	КЛ, мккат/л	ГТв, мкМ/л	ЦП, мкМ/л	Нв, г/л
Контроль	33,7±1,2	7,3±0,4	2,1±0,3	1,6±0,1	3,1±0,3	0,8±0,03	1,8±0,1	137±3,6
ХС	59,2±1,2*	15,0±0,4*	6,6±0,5*	2,2±0,2*	5,6±0,3*	1,5±0,1*	0,9±0,1*	161±2,2*
ХС+ТФА	49,4±0,9**	11,1±0,6**	3,5±0,3**	2,9±0,3*	5,0±0,3*	1,8±0,1**	1,1±0,1**	129±2,4**
ХС+ЭП	65,2±1,0**	16,4±0,7*	5,4±0,5*	4,4±0,4**	3,9±0,3*	0,6±0,03**	0,9±0,04*	126±2,2**
ХС+МД	53,9±1,3**	14,6±1,0*	4,9±0,4*	1,3±0,1*	2,0±0,2**	0,8±0,04*	2,2±0,1**	111±3,4**
ХС+ТТЗ	55,1±1,0**	12,9±0,7**	8,2±0,5*	2,9±0,1*	3,7±0,4**	1,2±0,1*	3,6±0,3**	136±3,2**
ХС+МТ	42,3±0,5**	10,9±0,3**	2,0±0,5*	3,8±0,2**	4,7±0,3*	1,9±0,1**	1,3±0,1**	121±4,3**
ХС+ДМСО	62,1±0,9*	13,7±0,5*	8,3±1,0*	1,8±0,1	5,8±0,2*	1,7±0,1*	2,1±0,2**	151±1,7**

Примечания: 1. Здесь и в табл. 2–3. ТФА – токоферола ацетат; ЭП – эмоксилин; МД – мексидол; ТТЗ – тиотриазолин; МТ – мелатонин; ДМСО – диметилсульфоксид; ГПЛ – гидроперекиси липидов; КЛ – каталаза; ГТв – глутатион восстановленный; ЦП – церулоплазмин; Нв – гемоглобин.
2. * Разница, статистически достоверная с контролем; ** разница, статистически достоверная с ХС.

всех исследованных ТВК-активных продуктов наибольшей коррекции под влиянием использованных антиоксидантов подвергаются гидроперекиси липидов. Уровни ДК и МДА нормализуются только под влиянием токоферола ацетата и мелатонина. Оказалось, что изучаемые препараты способствуют даже увеличению отдельных компонентов ПОЛ по сравнению с их уровнем при стрессе: под влиянием эмоксилина возрастает содержание ДК и МДА, под влиянием тиотриазолина – гидроперекисей липидов, а под влиянием диметилсульфоксида – ДК и гидроперекисей липидов. Что касается показателей АОС, то статистически достоверной степени достигает не только увеличение активности антиоксидантных ферментов и количества неферментного и антиокислительного субстратов крови, но и снижения этих показателей. Следует отметить, что практически все изученные препараты способствуют

и мелатонин, которые снижают количество всех изученных продуктов ПОЛ и повышают активность СОД, уровень восстановленного глутатиона и церулоплазмина. Антиоксидантное действие этих препаратов обусловлено их влиянием на все основные компоненты защиты от оксидативного стресса. Следует отметить, что изученные препараты в большей степени влияют на активность СОД, чем каталазы, и на уровень церулоплазмина по сравнению с гемоглобином.

Другой характер антиоксидантного действия при хирургическом стрессе наблюдается у диметилсульфоксида, который, не изменяя интенсивности процессов ПОЛ, усиливает АОС путем повышения ферментативной активности каталазы, количества восстановленного глутатиона и церулоплазмина крови. Антиоксидантные свойства тиотриазолина проявляются тенденцией к повышению активности СОД и увеличению

Таблица 2. Антиоксидантный эффект исследованных препаратов при хирургическом стрессе, выраженный в процентах к контролю

Условия опытов	ПОЛ			АОС				
	ДК	МДА	ГПЛ	СОД	КЛ	ГТв	ЦП	Нв
ХС	176	205	309	141	177	197	50	117
ХС+ТФА	147	151	165	186	159	243	64	94
ХС+ЭП	194	224	254	279	123	81	48	21
ХС+МД	160	199	231	81	62	109	123	31
ХС+ТТЗ	164	176	386	183	118	160	201	99
ХС+МТ	126	148	93	243	150	255	73	33
ХС+ДМСО	184	188	390	114	185	220	118	110

Примечания: 1. Контроль – 100 %.

2. Жирный шрифт показателей ПОЛ – эффект, близкий к контролю; курсив – тенденция к восстановлению контрольного уровня. Жирный шрифт показателей АОС – усиление защитной активности; курсив – тенденция к усилению.

уровня церулоплазмина в крови; у мексидола эти свойства обусловлены существенным снижением гидроперекисей липидов и увеличением церулоплазмина в крови; эмоксипин, значительно повышая активность СОД, проявляет лишь тенденцию к снижению гидроперекисей липидов.

С широтой антиоксидантного спектра изученных препаратов связана и их сравнительная активность при хирургическом стрессе. В этом убеждают данные табл. 3, где проанализированные эффекты выражены в баллах.

кая эффективность которых как средств регуляции ПОЛ объясняется возможностью влиять как на агрессивность свободных радикалов, так и на усиление естественных факторов антиоксидантной защиты [11, 12]. В то же время наши данные расширяют представление о механизме антиоксидантного действия диметилсульфоксида, известного своим взаимодействием с ОН-радикалами [13]. Что касается эмоксипина, мексидола и тиотриазолина, то их антиоксидантный эффект, наряду с широкой поликомпонентной фармакодинамикой [14], может быть огра-

Таблица 3. Сравнительная активность исследованных антиоксидантов при хирургическом стрессе, выраженная в баллах

Препарат	ПОЛ			АОС					Всего положительных эффектов
	ДК	МДА	ГПЛ	СОД	КЛ	ГТв	ЦП	Нв	
ТФА	+1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	6
ЭП	-1	-1	+1	+1	-1	-1	-1	-1	2
МД	-1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	-1	2
ТТЗ	-1	-1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	2
МТ	+1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	6
ДМСО	-1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	3

Как видно, наиболее мощными антиоксидантами в условиях хирургического стресса оказались естественные регуляторы окислительных реакций организма – токоферола ацетат и мелатонин, которые по числу баллов не уступают друг другу (6), за ними следует диметилсульфоксид (3) и далее в одинаковой степени (по 2 балла) – эмоксипин, мексидол и тиотриазолин.

Сопоставляя полученные данные с данными литературы, следует отметить их совпадение по токоферолу и мелатонину, высоко-

ничен воздействием лишь на определенные звенья нарушенного биоокислительного равновесия в организме.

Выводы

1. Хирургический стресс в виде экспериментальной лапаротомии у крыс сопровождается нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону преобладания процессов ПОЛ над антиоксидантной защитой.

2. Токоферола ацетат (150 мг/кг) и мелатонин (10 мг/кг) при однократном внут-

рибрюшинном введенні проявляють найбільше виражене антиоксидантне действие, предупреждая развитие свойственных хирургическому стрессу оксидативных нарушений в результате широкого воздействия на основные звенья этого процесса.

3. Диметилсульфоксид (1 г/кг) в условиях хирургического стресса активизирует ос-

новные функциональные звенья антиоксидантной защиты. Эмоксилин (50 мг/кг), мексидол (100 мг/кг) и тиотриазолин (125 мг/кг) в этих условиях проявляют более узкий спектр антиоксидантного действия, усиливая одну из субстанций антикислородной защиты, что менее влияет на интенсивность процессов ПОЛ.

Список литературы

1. Макшанов И.Я., Абакумов Г.З., Цилиндзь И.Т. Антиокислительная активность плазмы крови при операционном стрессе. *Здравоохранение Белоруссии* 1992; 10: 34–36.
2. Утешев Н.С., Пахомова Г.В., Тверитнева Л.Ф. и др. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями при консервативном и оперативном лечении. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова* 1999; 6: 24–26.
3. Тихомирова Н.И., Олейников О.Н., Шведов С.Э. и др. Применение альфа-токоферола у гинекологических больных с хронической кровопотерей. *Рос. мед. журн.* 2001; 2: 31–33.
4. Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов. *Лаб. дело* 1983; 3:33–36.
5. Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г. Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения МДА в сыворотке крови методом флуориметрии. *Лаб. дело* 1983; 3: 25–28.
6. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Т.В. Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы мед. химии* 1990; 2: 88–91.
7. Королюк И.В., Иванова Л.И., Майорова Т.Г. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16–19.
8. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969: 315–318.
9. Подильгак М.Д. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови. *Клин. эндокринология*. К., 1967: 87.
10. Пат. 34784. Україна. Спосіб визначення ефективності фармакологічних засобів при стресі. Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О. Опубл. 15.03.2001. Бюл. № 2: 30.
11. Колосова Н.Г., Колпаков А.Р., Панин Л.Е. Содержание токоферола и перекисное окисление липидов в тканях крыс Вистар в динамике адаптации к холоду. *Вопросы мед. химии* 1995; 41, 6: 16–19.
12. Скочко-Волкова Т.А. Фармакологічний аналіз нейропротекторної дії мелатоніну, пірацетаму та кавінтону при гіпоксії і фізичному навантаженні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 23 с.
13. Левшина И.П., Гуляева Н.В., Обидин А.Б., Курочкина Е.В. Антистрессовый эффект диметилсульфоксида у крыс. *Журн. высш. нервн. деятельности* 1987; 37, 2:350–355.
14. Смирнов Л.Д. Фармакологические свойства и перспективы клинического применения антиоксидантов гетероароматического ряда. *Наука производству* 2002; 3: 53–55.

ПОРІВНЯЛЬНА АКТИВНІСТЬ СУЧАСНИХ АНТИОКСИДАНТІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО СТРЕСУ

А.В. Перепелиця, Т.В. Горбач, Л.Т. Киричок

В умовах лапаротомії у щурів вивчено захисну дію антиоксидантів, порівняльна активність яких (токоферола ацетат = мелатонін > ДМСО > емоксилін = мексидол = тиотриазолін) залежить від механізму та спектра їх антиоксидантної дії.

Ключові слова: хірургічний стрес, антиоксиданти, ефективність.

COMPARATIVE ACTIVITY OF MODERN ANTIOXIDANTS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL SURGICAL STRESS

A.V. Perepelitsa, T.V. Gorbach, L.T. Kirichuk

In the conditions of laparotomy at rats protective action of antioxidants comparative activity of which (tokoferola acetate = melatonin > DMSO > emoxypine = mexydol = thiotriazolin) depends on a mechanism spectrum of their antioxidant action is studied.

Key words: surgical stress, antioxidants, efficiency.

Поступила 19.08.05