

Антиоксидантные свойства некоторых радиозащитных препаратов

В.Ю. Сафонова, д.б.н., профессор, Оренбургский ГПУ

Согласно гипотезе «эндогенного фона повышенной радиорезистентности» устойчивость организма к облучению зависит от уровней эндогенных радиозащитных ресурсов и эндогенных радиосенсибилизаторов [1]. К первым относятся биогенные амины, катехоламины, тиолы; ко вторым — продукты перекисного окисления липидов. За последние десятилетия круг эндогенных радиозащитных ресурсов расширился, и сейчас понятие «эндогенный фон» включает в себя большую группу ферментативных и неферментативных, антирадикальных и антиокислительных процессов системы клеточной регуляции и детоксикации, которые моделируются с помощью различных радиозащитных средств. К ним относят радиопротекторы, адаптогены и сорбенты. В этом плане интерес заслуживают адаптогены. Адаптогены — это чаще всего препараты природного происхождения, противолучевые лекарственные препараты и средства, модулирующие общую неспецифическую реакцию организма и иммунную систему. Они, как правило, безвредны, их можно применять в качестве пищевых веществ постоянно, многие из них оказывают противолучевой эффект до и после облучения и обладают широким спектром биологического действия.

Радиация снижает неспецифические и специфические факторы защиты организма [2–4]. Поэтому облучённые в среднеталетальной дозе животные могут служить хорошей экспериментальной моделью для определения способности многих биологических препаратов оказывать антирадикальные, антиоксидантные и иммунокорректирующие свойства [5]. В связи с этим в задачу наших исследований входило изучение способности тимогена, эраконда и флоренты (пихты сибирской) влиять на перечисленные свойства.

Материал и методы исследования. В качестве подопытных животных использовали крыс (180–200 г). Животных подвергали общему воздействию гамма-излучения на установке для дистанционной гамма-терапии «Агат-С» (^{60}Co) при мощности дозы 0,6 Гр/мин в дозах 5–7 Грей (Гр). Крысам перед внешним воздействием гамма-излучения в указанных дозах облучения в течение 7–10 сут. с водой и кормом вводили 10-процентный раствор эраконда — 6–8 мл/кг; концентрированный экстракт пихты сибирской под названием флорента — 7–9 мл/кг на одну крысу и тимоген — 50–55 мкг/кг.

Картину периферической крови, содержание Т-В-лимфоцитов, а также интенсивность перекисного окисления липидов по накоплению малонового диальдегида (МДА) и состояние антиоксидант-

ной системы по активности глутатионредуктазы (ГР) в печени крыс определяли общепринятыми методами. Убой животных для исследования проводили через 1 и 7 сут. после облучения. Эти сроки соответственно характеризуют первичную реакцию на облучение и разгар болезни.

Результаты исследований. В наших опытах картина периферической крови крыс в период первичной реакции на облучение характеризовалась глубокой лейкопенией (количество лейкоцитов составляло $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$). Существенное снижение общего числа лейкоцитов было обусловлено выраженной лимфопенией. Количество эритроцитов на этот период снижалось до $3,1 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов до $414 \pm 9 \cdot 10^9/\text{л}$. На 7-е сут. после облучения у животных данной группы наблюдалась более выраженная лимфопения, эритропения, тромбоцитопения.

Показатели, полученные при воздействии внешнего облучения в дозе 6,0 Гр в наших исследованиях, являлись контролем для групп опытных животных, которые получали эраконд, флоренту и тимоген. Влияние изучаемых препаратов на состояние гемопоэза у облучённых животных было очевидным. Так, в группе животных, которым до воздействия γ -излучения вводили эраконд, флоренту и тимоген, общее число клеток периферической крови в период первичной реакции на облучение превосходило этот показатель группы облучённого контроля на 30–40%.

Можно предположить, что препараты купируют накопление радиотоксинов, вызывающих митотическую и интерфазную гибель клеток в костном мозге облучённых животных, обладают способностью защищать вещества, стимулирующие митоз, предотвращать нарушение проницаемости клеточных мембран и нарушение синтеза нуклеиновых кислот.

Результаты исследований показали, что в периферической крови здоровых крыс (группа биологического контроля) находится $45,5 \pm 3,8\%$ Т-лимфоцитов и $19,0 \pm 1,6\%$ В-лимфоцитов. Известно, что Т-лимфоциты являются клеточным звеном иммунитета, а В-лимфоциты — гуморальным звеном. Через одни сут. после облучения в дозе 5 Гр увеличивается число В-лимфоцитов. Увеличение В-лимфоцитов при воздействии указанной дозы радиации примерно на 20%, вероятно, происходит в результате стимуляции их «лучевыми» антигенами, т.е. модифицированными молекулярными субстанциями, которые возникают спустя некоторое время после воздействия радиации на организм в летальных дозах. В-лимфоциты способствуют размножению плазматических клеток, продуцирующих антитела к названным антигенам.

Содержание Т-лимфоцитов в этот период лучевой болезни остаётся в пределах физиологической нормы. На 7-е сут. содержание Т-лимфоцитов резко снижается, на 50% по отношению к биологическому контролю, а В-лимфоциты в этот период находятся выше физиологической нормы. Применение флоренты, эраконда и тимогена до облучения в указанных дозовых концентрациях и временных диапазонах способствует коррекции содержания Т- и В-лимфоцитов и их соотношения в период первичной реакции на облучение и на седьмые сутки. Так, количество В-лимфоцитов через сутки после воздействия гамма-квантами повышается, но процент этого повышения отстаёт от животных облучённого контроля наполовину. Следовательно, можно предположить, что в облучённом организме на фоне применения адаптогенов в значительно меньшем количестве образуются модифицированные молекулярные субстанции, стимулирующие гуморальное звено иммунитета, а в конечном итоге вызывающие иммунодефицитные состояния и приводящие организм, как известно, к лучевой патологии.

Спустя 7 сут. после облучения у животных на фоне применения препаратов динамика снижения Т-лимфоцитов прослеживалась, но, в отличие от облучённого контроля, не на 50%, а только на 20%.

Результаты исследований показали, что в период первичной реакции на облучение в печени крыс происходит накопление МДА с дальнейшей тенденцией к увеличению на седьмые сутки. Сравнительный анализ показал, что концентрация МДА у облучённых животных превосходила таковой показатель интактных аналогов в среднем на 30–40%. Одновременно с этим ослабевала антиоксидантная система, которая характеризовалась одним из компонентов антиоксидантной защиты организма – глутатионредуктазой. Так, активность ГР снижалась на 20–25% (1 сут.) и 27–30% (7 сут.). Данные исследований свидетельствуют о том, что однократное внешнее общее облучение крыс в дозе 5,0 Гр ($LD_{50/30}$) подавляет активность глутатионредуктазы (ГР), которая является одним из компонентов антиоксидантной защиты организма, обладает способностью катализировать химические реакции, в результате которых токсичные свободные радикалы и перекиси превращаются в безвредные соединения. Недостаток ГР способствует тому, что в местах присоединения перекисных радикалов жирные кислоты разрываются на фрагменты, на краях которых расположены альдегидные группы, обладающие высокой реакционной способностью. Если разрыв произошёл с двух сторон, образуется малоновый диальдегид, поэтому уровень МДА при лучевой патологии является информативным показателем процессов деградации липидов, свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот биомембран гепатоцитов. Следовательно, снижение активности антиоксидантного

фермента влечёт за собой достоверный прирост малонового диальдегида.

Применение эраконда в качестве радиозащитного средства показало, что данный препарат в этом плане заслуживает внимания. Накопление МДА в печени крыс, получавших эраконд в течение недели до воздействия γ -излучения в дозе 5 Гр, было достоверно ниже по сравнению с животными группы облучённого контроля. Такая особенность прослеживалась как в период первичной реакции на облучение, так и в разгар болезни. Компонент антиоксидантной защиты организма – глутатионредуктаза в этой группе животных имела значения, приближённые к таковым интактных животных. Исследуемые показатели крыс, которым препарат эраконд вводили после воздействия γ -излучения с терапевтической целью, свидетельствовали о менее выраженном его эффекте. Коррекция биохимических показателей после облучения оказалась не столь успешной, как до облучения (показания седьмых суток). Вероятно, это связано с необратимыми физико-химическими процессами, которые произошли уже в считанные минуты и часы после облучения и повлекли за собой химические и биохимические изменения на молекулярном и клеточном уровне. В данном случае для решения этой задачи необходимо применять комплекс лечебных средств, направленных на поддержание критических систем облучённого организма.

Введение крысам флоренты за 7 сут. до облучения способствовало коррекции показателей антиоксидантной системы. Прирост малонового диальдегида в подопытных группах достоверно снижался, а активность глутатионредуктазы достоверно повышалась по сравнению с контролем облучения. Так, через сутки и семь суток у защищённых животных активность антиоксидантного фермента ГР была достоверно выше по сравнению с животными группы облучённого контроля в 3,39 и 2,87 раза соответственно. При введении флоренты животным после облучения в течение 5–7 сут. эффект коррекции показателей антиоксидантной системы был явным, но несколько слабее эффекта приёма данного препарата перед облучением. Следовательно, у животных, которые получали флоренту, сохранялась активность глутатионредуктазы, которая не позволяла накапливаться малоновому диальдегиду в более высоких концентрациях, характерных для животных незащищённой группы. При этом установлено, что флорента обладает способностью снижать накопление малонового диальдегида и повышать активность глутатионредуктазы в печени крыс, подвергнутых воздействию радиации в указанной дозе. Одновременно с этим препарат регулирует развитие аутоиммунных реакций, определяемых титрами аутоантител к лизату собственных эритроцитов и количеством клеток, образующих бляшки лизиса в крови. Таким образом, применение флоренты в

течение недели до облучения, вероятно, купирует образование свободных радикалов и накопление перекисных соединений, вызывающих модификацию молекулярных субстанций клеток и тем самым способствует коррекции взаимоотношений между Т- и В-лимфоцитами, а следовательно, между клеточными и гуморальными факторами иммунитета у животных, подвергнутых общему тотальному внешнему воздействию радиации. Эраконд обладает способностью защищать антиоксидантную систему облучённых животных. Радиозащитные свойства эраконда, флоренты и тимогена проявляются в коррекции гемопоэза.

Можно считать, что применение исследуемых препаратов сдерживает реакцию цепного окисления липидов, инициируемую ионизирующим излучением и играющую важную роль в патологии и гибели клеток. В результате понижается значимость такой реакции, способствующей массовому накоплению избытка токсических продуктов окисления липидов. Доказательством тому служат полученные данные по относительной нормализации антиоксидантной защиты, характеризующейся оптимальным содержанием малонового диальдегида и глутатионредуктазы. В этом плане определённый интерес вызывает изучение способности препаратов влиять на общебиологические защитные ресурсы организма. К таковым в первую очередь относят нормальную работу гемопоэза, поскольку система кроветворения является наиболее чувствительной к любому виду воздействия ионизирующей радиации. Костный мозг, будучи основным источником регенерации клеток периферической крови, относится к первой группе критических органов у облучённых ионизирующим излучением животных. Поскольку биологическая сущность острого повреждения заключается в угнетении процессов клеточного обновления, то степень радиационного

поражения и темпы восстановления кроветворной ткани и обуславливают шансы на выживание организма. Коррекция гемопоэза у облучённых животных является одной из основополагающих задач современной радиобиологии. Можно заключить, что механизм радиозащитного эффекта эраконда, флоренты и тимогена обусловлен их иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Оказывает корригирующее действие на гуморальные и клеточные факторы иммунитета, нормализует процессы аутоиммунизации, сохраняет антиоксидантную систему организма и тем самым предотвращает развитие геморрагического синдрома.

Ко всему следует добавить, что животные, подвергнутые воздействию внешней радиации, являются удобной экспериментальной моделью для определения антиоксидантных и гемопоэтических свойств различных фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии и медицине. А изученные при этом препараты можно использовать в ветеринарной и биологической практике для повышения общей резистентности организма животных.

Литература

1. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности. М.: Изд-во МГУ. 1980. 176 с.
2. Сафонова В.А., Сафонова В.Ю. Влияние неблагоприятных экологических факторов физической природы на некоторые показатели специфической защиты у животных // Вестник Оренбургского государственного университета. 2003. № 6. С. 161–165.
3. Сафонова В.А., Сафонова В.Ю. Влияние ионизирующей радиации на показатели гуморального иммунитета животных // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. 2004. № 4. С. 22–24.
4. Сафонова В.Ю. К механизму формирования аутоантител в организме облучённых животных // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2005. № 2. С. 142–145.
5. Сафонова В.Ю. Показатели антиоксидантной системы у облучённых и защищённых животных: матер. междунар. конф. по патофизиологии животных. СПб., 2006. № 3. С. 165–167.