

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА И КСИДИФОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС, ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАВШИХ ПРЕДНИЗОЛОН

И. Х. Валеева¹, Л. Е. Зиганшина², З. А. Бурнашова¹, А. У. Зиганшин¹

На модели экспериментального остеопороза, вызванного преднизолоном (50 мг/кг внутрь в течение 14 дней) показано, что последний разнонаправлено влияет на активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС). Ксидифон (45 мг/кг внутрь в течение 14 дней) оказывает прооксидантное действие. Димефосфон (208 мг/кг внутрь в течение 14 дней) проявляет антиоксидантное действие: повышает активность каталазы, содержание церулоплазмينا и глутатиона, снижает содержание ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ в сыворотке крови и в ткани печени. Результаты сочетанного применения преднизолона и фосфонатов обосновывают целесообразность использования димефосфона для коррекции нарушений системы ПОЛ – АОС при длительном применении глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, глюкокортикостероиды, димефосфон, ксидифон (этидронат), остеопороз

ВВЕДЕНИЕ

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается при различных патологических состояниях, требующих применения глюкокортикостероидов (ГКС): стрессе, шоке различной этиологии, хронических воспалительных процессах, аутоиммунных заболеваниях, канцерогенезе, токсических поражениях [3, 9, 13]. Однако в литературе нет единства мнений о действии ГКС на ПОЛ [9 – 13]. Ранее была показана эффективность монофосфоната димефосфона и бифосфоната ксидифона (этидронат) при моделировании стероидного остеопороза у крыс [8].

Димефосфон стабилизирует мембраны клеток, активирует эндогенные антиоксидантные механизмы, подавляя ПОЛ, оказывает противовоспалительное действие, стимулирует процессы регенерации [5 – 7]. Совокупность свойств димефосфона определила цель исследования — изучение коррекции фосфонатами (димефосфоном и ксидифоном) изменений ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС), вызванных преднизолоном, и сравнение их эффективности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах с массой тела 150 – 200 г. Животные были разделены на 6 групп, по 8 крыс в каждой. Эксперимент длился

14 дней. Изучаемые препараты вводили ежедневно в желудок с помощью зонда. Животным первой (контрольной) группы вводили физиологический раствор в объеме 1 мл/100 г. Животные второй группы получали преднизолон (50 мг/кг). Крысам третьей группы вводили димефосфон в средней терапевтической дозе — 208 мг/кг (1 ммоль/кг), четвертой группы — ксидифон в дозе 45 мг/кг, рекомендованной в качестве терапевтической для экспериментальных животных [2]. Животным пятой группы вводили димефосфон и преднизолон в тех же дозах, а крысам шестой группы — ксидифон и преднизолон в тех же дозах с интервалом между введениями препаратов как минимум в один час для исключения их взаимодействия на этапе всасывания. Животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Определяли каталазную и пероксидазную активность в эритроцитах, содержание церулоплазмينا, диеновых конъюгатов ненасыщенных высших жирных кислот и ТБК-взаимодействующих продуктов (продукты, взаимодействующие с тиобарбитуровой кислотой) ПОЛ в крови и гомогенатах печени [4]. Уровень глутатиона (суммарного, восстановленного и окисленного) измеряли в ткани печени спектрофотометрически [4]. Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кровь. После 14-дневного курса преднизолон повышал содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови на 139% относительно контроля, не оказывая значимого влияния на уровень ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ (табл. 1). При этом преднизолон снижал активность каталазы крови на 87%, повышая активность пероксидазы на 221%; содержание церулоплазмينا увеличивалось на 27% (табл. 2). Ксидифон повышал содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови на 39% при отсутствии влияния на уровень ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ (см. табл. 1). Ксидифон снижал активность каталазы

¹ ЦНИЛ (зав. — проф. А. П. Киясов) Казанского государственного медицинского университета, Казань, 420012, ул. Бутлева, 49.

² Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л. Е. Зиганшина) Казанской государственной медицинской академии, Казань, 420012, ул. Муштары, 11.

крови на 24% и пероксидазы — на 64% от контроля, содержание церулоплазмينا в сыворотке крови повышалось на 57% (см. табл. 2). Димефосфон после двухнедельного введения интактным крысам снижал содержание в сыворотке крови ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ на 43%, при повышении содержания диеновых конъюгатов на 124% (см. табл. 1), повышал активность каталазы на 17%, увеличивал содержание церулоплазмينا на 61%, не влияя на пероксидазную активность крови (см. табл. 2).

На фоне действия преднизолона ксидифон повышал активность каталазы относительно сниженного преднизолоном уровня, но не доводил ее до показателей контроля. Ксидифон и на фоне преднизолона ингибировал активность пероксидазы почти в 10 раз (см. табл. 2). При введении ксидифона в комбинации с преднизолоном содержание ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ и диеновых конъюгатов в сыворотке крови не отличалось от показателей у крыс, которым вводили только преднизолон (см. табл. 1). При введении димефосфона на фоне преднизолона показатели активности каталазы и пероксидазы крови не отличались от контрольных значений. Активность каталазы крови животных этой группы более чем в 7 раз превышала таковую при введении только преднизолона, а

активность пероксидазы была в 3 раза ниже, чем у крыс, которым вводили только преднизолон. Димефосфон на фоне преднизолона снижал содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови на 38% от уровня, повышенного преднизолоном, не изменяя значительно содержание ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ (см. табл. 1).

Печень. Преднизолон после двухнедельного введения увеличивал содержание восстановленного глутатиона в печени на 47% от контроля, ксидифон — на 124%, димефосфон — на 66% (табл. 3). Преднизолон повышал содержание в ткани печени окисленного глутатиона на 38%. Оба фосфоната увеличивали уровень окисленного глутатиона в ткани печени: ксидифон — на 88% от контроля, что на 36% выше показателей у крыс, которым вводили преднизолон; димефосфон — на 63% от контроля и на 18% от показателей у крыс, которым вводили преднизолон. Преднизолон повышал суммарное содержание глутатиона в ткани печени на 49%, ксидифон — на 103%, димефосфон — на 71% от нормального уровня. При сочетанном введении преднизолона с каждым из фосфонатов содержание глутатиона печени не отличалось как от контрольного уровня, так и от показателей у крыс, которым вводили только преднизолон. Преднизолон и димефосфон не

Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови крыс после 14-дневного внутрижелудочного введения преднизолона (50 мг/кг), ксидифона (45 мг/кг), димефосфона (208 мг/кг) и их сочетаний

Группы животных	Диеновые конъюгаты, мкмоль/л				ТБК взаимодействующие продукты, мкмоль/л			
	М	м	% к К	% к Пр	М	м	% к К	% к Пр
Контроль	2,48	0,2	100		5,15	0,53	100	
Преднизолон	5,93	0,5*	239	100	3,46	0,35	67	100
Ксидифон	3,44	0,37#*	139	58	3,88	0,47	75	112
Димефосфон	5,55	1,4*	224	94	2,93	0,07#*	57	85
Преднизолон + ксидифон	5,27	1,17*	213	89	6,06	1,19	118	175
Преднизолон + димефосфон	3,6	0,52#	148	62	3,29	0,56*	64	95

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 разница достоверна при сравнении: * — с контролем; # — с показателями крыс, которым вводили преднизолон. К — контрольная группа; Пр — преднизолон.

Таблица 2. Показатели активности ферментов антиоксидантной системы и церулоплазмينا в крови крыс после 14-дневного внутрижелудочного введения преднизолона (50 мг/кг), ксидифона (45 мг/кг), димефосфона (208 мг/кг) и их сочетаний

Группы животных	Каталаза, мккатал/л				Пероксидаза, мкмоль/мин/л				Церулоплазмин, мг%			
	М	м	% к К	% к Пр	М	м	% к К	% к Пр	М	м	% к К	% к Пр
Контроль	852090	67363	100		63,42	0,53	100		42,73	0,42	100	
Преднизолон	107596	17316*	13	100	203,5	7,81*	321	100	54,5	2,3*	127	100
Ксидифон	644420	7350*	76	599	22,51	2,09*	36	11	66,95	2,61*	157	123
Димефосфон	1000656	6545*	117	930	56,23	3,84	89	28	68,58	1,41*	131	126
Преднизолон + ксидифон	623367	88431*	74	588	22,71	1,75*	36	11	55,84	1,52*	161	103
Преднизолон + димефосфон	816517	18921	96	759	62,28	1,6	99	31	62,03	5,6*	145	114

вливали на содержание диеновых конъюгатов в печени (табл. 4). Ксидифон увеличивал содержание диеновых конъюгатов в ткани печени на 40% по сравнению с контрольными показателями. При совместном введении преднизолона и ксидифона содержание диеновых конъюгатов в ткани печени снижалось на 60% по сравнению с показателями у животных, получавших преднизолон, и на 50% по сравнению с контрольными значениями. Преднизолон и ксидифон по отдельности не влияли на содержание ТБК-взаимодействующих продуктов в печени, димефосфон снижал их содержание на 24% от контроля. При совместном введении преднизолона с димефосфоном и ксидифоном содержание ТБК-взаимодействующих продуктов в ткани печени повышалось на 178 и 184% соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы и на 120 и 125% по сравнению с показателями групп животных, которым в течение двух недель вводили преднизолон.

Преднизолон вызвал неоднозначные изменения активности ферментов АОС и содержания продуктов ПОЛ, что соответствует литературным сведениям [9 – 13]. Так, при повышении активности пероксидазы крови и содержания церулоплазмينا происходило снижение активности каталазы. Повышение суммарного содержания глутатиона в печени, реализующееся за счет его восстановленной и окисленной форм в равной степени, сопровождалось повышением уровня диеновых конъюгатов в сыворотке крови. Разнонаправленные изменения показателей ПОЛ и АОС при длите-

льном введении преднизолона в высоких дозах могут отражать совокупность его специфического действия и адаптационных изменений этих универсальных систем организма.

Эксперименты выявили сходство и различия в эффектах димефосфона и ксидифона. Так, оба фосфоната повышали содержание церулоплазмينا в крови и суммарного глутатиона в ткани печени. Известно, что глутатион принимает непосредственное участие в метаболизме фосфорорганических соединений [6]. Существенным преимуществом димефосфона перед ксидифоном явилось его антиоксидантное действие, выражающееся в снижении уровня ТБК- взаимодействующих продуктов ПОЛ в крови и печени. Ксидифон не влиял на измененные преднизолоном показатели содержания диеновых конъюгатов в крови, в то время как димефосфон нормализовал этот показатель. Это согласуется с установленным ранее свойством димефосфона вызывать сопряженные изменения в функционировании защитной буферной системы глутатиона и интенсивности липидной пероксидации: снижение уровня продуктов ПОЛ и повышение пула глутатиона [6]. Увеличение содержания суммарного глутатиона можно связать с интенсификацией препаратами процессов его синтеза в -глутамильном цикле [4]. Ксидифон на фоне преднизолона угнетал более чем в два раза нормальную активность пероксидазы, в то время как димефосфон ее нормализовал. Оба фосфоната повышали сниженную преднизолоном активность ката-

Таблица 3. Содержание глутатиона в ткани печени после 14-дневного внутрижелудочного введения преднизолона (50 мг/кг), ксидифона (45 мг/кг), димефосфона (208 мг/кг) и их сочетаний

Группы животных	Суммарный глутатион, мкмоль/кг				Восстановленный глутатион, мкмоль/кг				Окисленный глутатион, мкмоль/кг			
	М	м	% к К	% к Пр	М	м	% к К	% к Пр	М	м	% к К	% к Пр
Контроль	3,34	0,3	100	67	1,31	0,15	100	68	2,15	0,15	100	2
Преднизолон	4,99	0,1*	149	100	1,92	0,3	147	100	2,97	0,08*	138	100
Ксидифон	6,79	0,2 *	203	136	2,93	0,06*	224	153	4,05	0,15 *	188	136
Димефосфон	5,73	0,22*	171	115	2,18	0,11*	166	114	3,5	0,11 *	163	118
Преднизолон + ксидифон	4,31	0,23	129	86	1,69	0,12	129	88	2,62	0,5	122	88
Преднизолон + димефосфон	4,3	0,26	129	86	1,59	0,11	121	83	2,73	0,16	127	92

Таблица 4. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в ткани печени после 14-дневного внутрижелудочного введения преднизолона (50 мг/кг), ксидифона (45 мг/кг), димефосфона (208 мг/кг) и их сочетаний

Группы животных	Диеновые конъюгаты, мкмоль/кг				ТБК взаимодействующие продукты, мкмоль/кг			
	М	м	% к К	% к Пр	М	м	% к К	% к Пр
Контроль	116,5	2,57	100		62,3	5,44	100	
Преднизолон	126,1	11,09	108	100	78,6	11,4	123	100
Ксидифон	162,0	12,7*	140	128	79,22	9,6	127	101
Димефосфон	126,2	4,08	108	100	47,23	1,4*	76	60
Преднизолон + ксидифон	56,07	6,9*	50	40	177,0	36,1 *	284	225
Преднизолон + димефосфон	151,36	15,2	130	120	173,0	22,79*	278	220

лазы в крови, однако, только димефосфон доводил её до контрольного (нормального) уровня.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения димефосфона для коррекции изменений АОС и ПОЛ при длительном введении преднизолонa и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения механизмов влияния димефосфона на эффекты глюкокортикоидов.

ВЫВОДЫ

1. Преднизолон после 14-дневного курса введения в желудок (50 мг/кг) разнонаправлено влияет на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Димефосфон (14-дневный курс введения в желудок крысам в дозе 208 мг/кг) оказывает антиоксидантное действие. Ксидифон (14-дневный курс введения в желудок в дозе 45 мг/кг) оказывает прооксидантное действие.

2. Димефосфон на фоне преднизолонa снижает повышенное преднизолоном содержание диеновых конъюгатов в крови, нормализует активность пероксидазы (снижает) и каталазы (повышает), увеличивая количество ТБК-взаимодействующих продуктов перекисного окисления липидов в ткани печени.

3. Ксидифон на фоне преднизолонa не влияет на увеличенное преднизолоном содержание диеновых конъюгатов в крови, угнетает более чем в два раза нормальную активность пероксидазы, стимулируя активность каталазы, повышает уровень ТБК-взаимодей-

ствующих компонентов, снижая ниже нормы содержание диеновых конъюгатов в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Арчаков, *Оксигенация биологических мембран*, Москва (1993).
2. Н. В. Алексеева, Э. А. Юрьева, Е. К. Баландина, *Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии*, Москва (1982), сс. 111 – 115.
3. В. Н. Бобырев, В. Ф. Почернеева, С. Г. Стародубцев, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 47 – 54 (1994).
4. И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, *Биохимические методы исследования общих механизмов повреждения и воздействия ксенобиотиков*, Казань (1998).
5. Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, И. В. Заиконникова, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 58 – 60 (1988).
6. Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, А. У. Зиганшин, И. Х. Валеева, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 43 – 45 (1992).
7. Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, А. У. Зиганшин, *Вестн. дерматол.*, № 1, 15 – 19 (1992).
8. Л. Е. Зиганшина, З. А. Бурнашова, И. Х. Валеева, А. Ю. Галютдинова, Н. С. Самойлова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(6), 39 – 44 (2000).
9. Т. В. Моругова, Д. Н. Лазарева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(1), 71 – 75 (2000).
10. E. D. Hall, P. A. Yonkers, B. M. Taylor, et al., *J. Neurotrauma*, **12**(3), 245 – 256 (1995).
11. A. V. Korompilias, L. E. Chen, A. V. Seaber, et al., *Microsurgery*, **17**(9), 495 – 502 (1996).
12. I. Martin, F. Aquirre, G. Grosman, et al., *Arch Int Physiol Bioclim Biophys*, **101**(3), 173 – 177 (1993).
13. A. Ohtsuka, T. Ohtani, H. Horiguchi, et al., *J. Nutr Sci Vitam. (Tokyo)*, **44**(2), 237 – 247 (1998).

Поступила 05.04.2001

DIMEPHOSPHON AND XYDIPHONE INFLUENCE THE LIPID PEROXIDATION INDICES AND ANTIOXIDANT SYSTEM CHARACTERISTICS IN RATS UPON PROLONGED CHRONIC ADMINISTRATION OF PREDNISOLONE

I. Kh. Valeeva, L. E. Ziganshina, Z. A. Burnashova, and A. U. Ziganshin

¹ Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia

² Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy, ul. Mushtari 11, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia

Experiments in rats with an osteoporosis model induced by the chronic administration of prednisolone (50 mg/kg, p.o., over 14 days) showed that the drug differently affects the lipid peroxidation (LPO) rate and the antioxidant system activity. Xydiphone (45 mg/kg, p.o.) administered over 14 days exhibited a prooxidant action. Dimephosphon (208 mg/kg, p.o.) administered over the same period of time produced an antioxidant effect as manifested by a growth in the catalase activity, an increase in the content of ceruloplasmin and glutathione, and a decrease in the content of LPO products in the blood serum and liver tissues. The results of combined administration of prednisolone and phosphonates indicate good prospects of the dimephosphon treatment as a means of normalization of the LPO and antioxidant system functioning disturbed by prolonged use of glucocorticoids.