

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-19-23

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ИСТОЩАЮЩИХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. В. Воронков¹, А. Д. Геращенко¹, М. П. Ефремова¹,
М. П. Воронкова²

Изучена антиоксидантная активность производного коричной кислоты — соединения АТАСЛ — на фоне истощающих физических нагрузок. Физические нагрузки воспроизводили у крыс в тесте “Принудительное плавание”. Соединение АТСЛ вводили в дозе 100 мг/кг в течение 10 дней плавания. У группы крыс отрицательного контроля через 10 дней принудительного плавания, по сравнению с интактными животными, было отмечено повышение количества продуктов перекисного окисления липидов в мышечной ткани: малонового диальдегида и диеновых конъюгатов на 189 % ($p < 0,05$) и 40,4 % ($p < 0,05$). В свою очередь наблюдалось снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы на 40,6 % ($p < 0,05$), каталазы на 33,8 % ($p < 0,05$), глутатионпероксидазы на 30,1 % ($p < 0,05$) относительно показателей интактной группы крыс. Применение исследуемого производного коричной кислоты позволило скорректировать данные нарушения — наблюдали повышение содержания СОД, каталазы и ГП в мышечной ткани на 59,3 % ($p < 0,05$), 127,3 % ($p < 0,05$) и 106,2 % ($p < 0,05$), соответственно, и снижение уровня ТБК-активных продуктов и диеновых конъюгатов в мышечной ткани на 75,11 % ($p < 0,05$) и 33,6 % ($p < 0,05$) относительно группы отрицательного контроля. Таким образом, производное коричной кислоты (АТАСЛ) на фоне физической нагрузки способно проявлять антиоксидантную активность.

Ключевые слова: физические перегрузки; антиоксидантная активность; производное коричной кислоты; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Чрезмерные физические нагрузки, превышающие адаптационные возможности организма, а также гипоксия, гипероксия, приводящие к истощению, являются мощными индукторами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9, 10]. Они служат пусковыми звеньями ответной реакции организма на стрессорные воздействия [7]. В связи с этим поддержание баланса между системой антиоксидантной защиты организма и процессами ПОЛ играют важную роль в лечении, профилактике и реабилитации лиц, подвергшихся истощающим физическим и психоэмоциональным перегрузкам [2].

Как известно, способностью устранять явления гиперактивации ПОЛ обладают антиоксиданты [11], антигипоксанты, ноотропные средства и др. Широко из-

вестным препаратом, обладающим антиоксидантным действием, является мексидол, проявляющий также противоишемическую и антигипоксическую активность [12]. Другим препаратом, обладающим полифункциональным механизмом действия, является метапрот [11].

Особый интерес представляют антиоксиданты растительного происхождения, к немаловажным свойствам которых относят низкую токсичность при длительном применении. Поэтому поиск природного антиоксиданта, способного не только нивелировать дисбаланс в системе про-антиоксиданты, но и повышающего работоспособность, стабилизируя при этом эмоциональный фон [4], является актуальной проблемой фармакологии в [9, 11, 13].

Целью данного исследования явилось изучение антиоксидантной активности производного коричной кислоты в условиях истощающих физических нагрузок (ИФН) на крыс в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 50 белых половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 240 г,

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет”, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11.

² Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Россия, 400131, ЮФО, Волгоградская область, Волгоград, пл. Павших Борцов, дом 1.

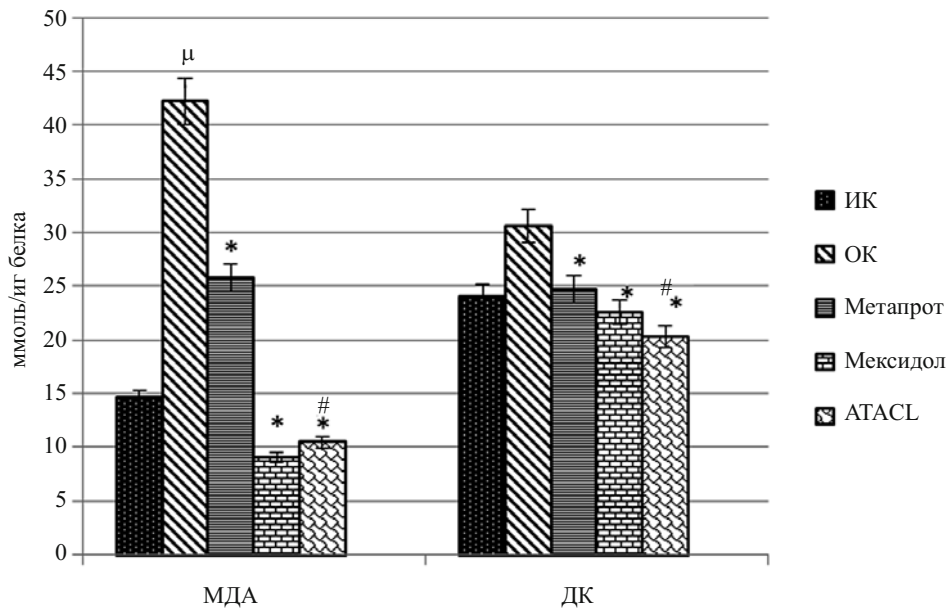


Рис. 1. Влияние АТАСЛ и препаратов сравнения на уровень МДА и ДК в гомогенате мышечной ткани крыс на фоне истощающих физических нагрузок.

Примечание: μ — достоверно относительно группы крыс ИК ($p < 0,05$); * — достоверно относительно группы крыс ОК ($p < 0,05$); # — достоверно относительно группы крыс, получавших метапрот ($p < 0,05$).

ИК — группа intactных крыс ($n = 30$); ОК — отрицательный контроль ($n = 10$); Метапрот — группа крыс, получавших метапрот (25 мг/кг, $n = 10$); Мексидол — группа крыс, получавших мексидол (100 мг/кг, $n = 10$); АТАСЛ — группа крыс, получавших 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилкоричную кислоту (100 мг/кг, $n = 10$).

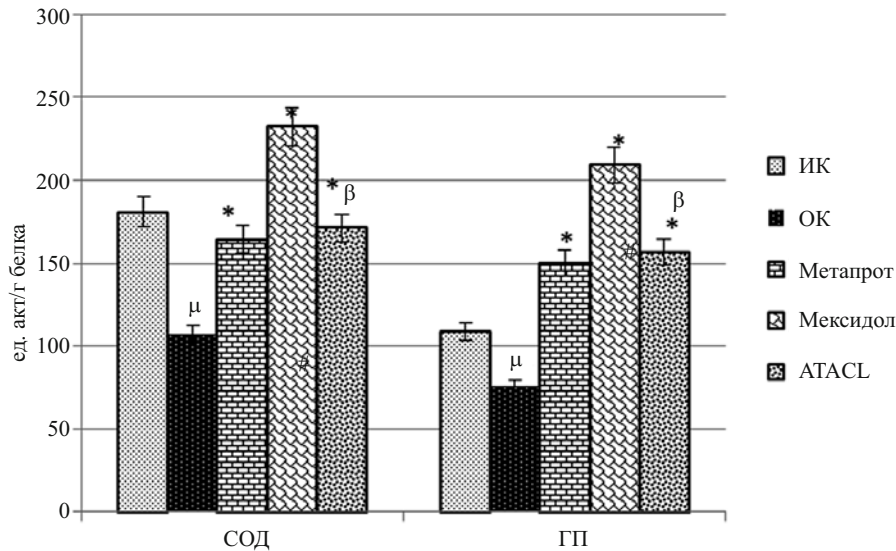


Рис. 2. Влияние АТАСЛ и препаратов сравнения на активность СОД и ГП в гомогенате мышечной ткани крыс на фоне истощающих физических нагрузок.

Примечание: μ — достоверно относительно группы крыс ИК ($p < 0,05$); * — достоверно относительно группы крыс ОК ($p < 0,05$); β — достоверно относительно группы крыс, получавших мексидол ($p < 0,05$).

ИК — группа intactных крыс ($n = 30$); ОК — отрицательный контроль ($n = 10$); Метапрот — группа крыс, получавших метапрот (25 мг/кг, $n = 10$); Мексидол — группа крыс, получавших мексидол (100 мг/кг, $n = 10$); АТАСЛ — группа крыс, получавших 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилкоричную кислоту (100 мг/кг, $n = 10$).

которых содержали на стандартном корме в условиях вивария ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ

РФ и полученных из питомника «Рапполово» (Санкт-Петербург). Все животные были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой ($n = 10$). Первая группа — ин-

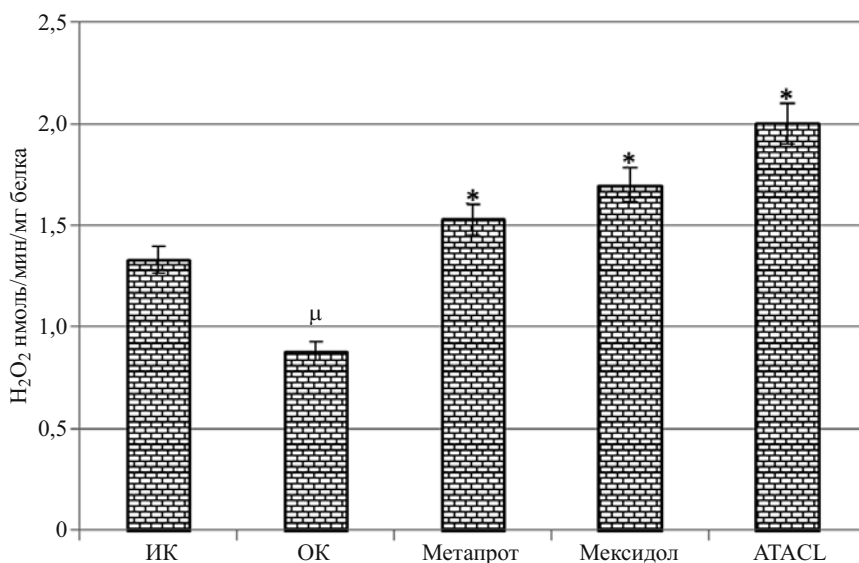


Рис. 3. Влияние АТАСЛ и препаратов сравнения на активность каталазы в гомогенате мышечной ткани крыс на фоне истощающих физических нагрузок.

По оси ординат — H₂O₂.

Примечание: μ — достоверно относительно группы крыс ИК ($p < 0,05$);

* достоверно относительно группы крыс ОК ($p < 0,05$).

ИК — группа интактных крыс ($n = 30$); ОК — отрицательный контроль ($n = 10$); Метапрот — группа крыс, получавших метапрот (25 мг/кг, $n = 10$); Мексидол — группа крыс, получавших мексидол (100 мг/кг, $n = 10$); АТАСЛ — группа крыс, получавших 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилкоричную кислоту (100 мг/кг, $n = 10$).

тактные животные (ИК); вторая — отрицательный контроль (ОК), крысы получали физиологический раствор; третья группа — крысам вводили 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилкоричную кислоту (АТАСЛ) в дозе 100 мг/кг [6–8], соединение синтезировано в ПМФИ — филиале ФГБОУ ВО “ВолгГМУ” МЗ РФ на кафедре органической химии под руководством д.ф.н., проф. Э. Т. Оганесян; крысы четвертой и пятой групп получали препараты сравнения метапрот (ЗАО “Фармпроект”, Россия) и мексидол (ФАРМАСОФТ НПК, Россия) в дозах 25 мг/кг [8] и 100 мг/кг [3], соответственно. Изучаемое соединение, препараты сравнения и натрия хлорид вводили с первого дня эксперимента внутривентрикулярно за 60 мин до принудительного плавания ежедневно в течение 10 дней. Протокол заседания научного этического комитета ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России № 19 от 10.12.2015 г. Проводимые манипуляции с животными, а также их содержание соответствовали общепринятым нормам экспериментальной этики.

ИФН воспроизводили в тесте “Принудительное плавание” с нагрузкой 10 % от массы тела животного на протяжении 10 дней [16]. На 11 день эксперимента животных выводили из эксперимента под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) с последующим забором икроножной мышцы.

Постъядерную фракцию получали центрифугированием гомогената мышцы в режиме 1000 g — 10 мин (ELMI CM-50, Латвия). В данной фракции оценивали содержание диеновых конъюгатов (ДК), ммоль/нг белка, ТБК-активных продуктов в пересчете на малоно-

вый диальдегид (МДА), ммоль/нг белка, а также определяли активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД), ед. акт./г белка, каталазы (H₂O₂), нмоль/мин/мг белка, глутатионпероксидазы (ГП), ед. акт./г белка.

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения средних использовали *t*-критерий Стьюдента. При отличии распределения результатов эксперимента от нормального дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне ежедневных ИФН у крыс ОК наблюдали повышение содержания МДА и ДК в мышечной ткани, относительно ИК на 189 и 40,4 % ($p < 0,05$), соответственно (рис. 1). В свою очередь, наблюдали снижение активности ферментов АОЗ: СОД — на 40,6 %, каталазы — на 33,8 %, ГП — на 30,1 % ($p < 0,05$), относительно показателей крыс ИК (рис. 2).

Полученные данные позволяют предположить, что в условиях длительных истощающих физических и психоэмоциональных перегрузок у крыс развивается

явление окислительного стресса в мышечной ткани с увеличением количества прооксидантов и снижением активности ферментов АОЗ, что согласуется с литературными данными [15].

Введение на всем протяжении эксперимента препаратов сравнения мексидола и метапрота также способствовало снижению активности ферментов прооксидантной защиты. У крыс, получавших мексидол, снижение содержания МДА составляло 38,8 % ($p < 0,05$), ДК — 19,2 % ($p < 0,05$). У животных, получавших метапрот, содержание МДА снижалось на 78,5 % ($p < 0,05$) и ДК — на 26 % ($p < 0,05$), относительно группы ОК.

Применение исследуемого соединения АТАСЛ на фоне ИФН способствовало достоверному снижению, относительно группы отрицательного контроля, активности ТБК-активных продуктов и ДК в мышечной ткани на 75,11 и 33,6 % (рис. 1).

По сравнению с группами крыс, получавшими метапрот и мексидол, на фоне введения АТАСЛ наблюдали достоверное снижение показателей ПОЛ. Количество ТБК-активных продуктов снизилось на 59,3 % ($p < 0,05$), и ДК — на 17,8 % ($p < 0,05$), относительно группы животных, получавших метапрот. При этом статистически значимых отличий между показателями крыс, получавших мексидол и АТАСЛ, не обнаружено.

На фоне введения препаратов сравнения мексидола и метапрота наблюдается увеличение активности ферментов АОЗ: СОД, каталазы и ГП на 116,1; 93,2 и 175,8 % ($p < 0,05$), соответственно, у крыс, получавших мексидол, относительно крыс ОК. Повышение активности ферментов АОЗ наблюдается в мышечной ткани у крыс при применении метапрота, относительно показателей животных ОК (рис.2): СОД — на 53 %, каталаза — 73,9 %, ГП — 98 % ($p < 0,05$).

На фоне ИФН соединение АТАСЛ тормозит разрушение эндогенных ферментов АОЗ, что проявляется в достоверном повышении активности СОД, каталазы (рис. 3) и ГП на 59,3, 127,3 и 106,2 % ($p < 0,05$), соответственно, относительно показателей крыс ОК.

Относительно группы животных, получавших мексидол, при введении АТАСЛ активность СОД была достоверно ниже на 26,3 % ($p < 0,05$), ГП на — 25,3 % ($p < 0,05$). При этом статистически значимых отличий между группами крыс, получавших метапрот и соединение АТАСЛ, не обнаружено.

По всей вероятности, антиоксидантный эффект изучаемого природного соединения связан со строением молекулы, в результате смещения электронной плотности образуется подвижный реакционно-способный протон, который связывает свободные радикалы [14].

Важно отметить, что АТАСЛ не уступает по антиоксидантной активности мексидолу. Но при этом следует учесть, что при сопоставимой эффективности безопасность применения АТАСЛ выше, чем у мексидола. Поэтому данное соединение может быть рекомендовано

для дальнейшего изучения в спортивной медицине и фармакологии.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол (внутрижелудочное введение в дозе 100 мг/кг в течение 10 дней) снижает уровень прооксидантов: МДА — на 38,8 % ($p < 0,05$), ДК — на 19,2 % ($p < 0,05$) и повышает активность антиоксидантной системы клетки (СОД — на 116,1 %; каталаза — на 93,2 % и ГП — на 175,8 % ($p < 0,05$), относительно показателей крыс группы ОК.

2. Соединение АТАСЛ в дозе 100 мг/кг при внутрижелудочном введении в течение 10 дней эксперимента повышает активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: СОД, каталазы и ГП на — 59,3, 127,3 и 106,2 % ($p < 0,05$), и снижает содержание ТБК-активных продуктов и ДК в мышечной ткани крыс на 75,1 и 33,6 % ($p < 0,05$) относительно животных группы ОК.

3. Метапрот в дозе 25 мг/кг снижает уровень ТБК-активных продуктов на 59,3 % ($p < 0,05$) и ДК — на 17,8 %; повышает активность ферментов АОЗ в мышечной ткани относительно показателей животных группы ОК: СОД — на 53 %, каталаза — 73,9 %, ГП — 98 % ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Андреева, *Мед. альманах*, **4**(9), 193 – 197 (2009).
2. Т. А. Воронина, *Фармация и фармакология*, Приложение 1, 8 – 17 (2015).
3. Т. А. Воронина, *Ж. неврологии и псих. им. С. С. Корсакова*, **117**(4), 71 – 74 (2017).
4. А. В. Воронков, В. Т. Абаев, Э. Т. Оганесян и др., *Научный результат. Медицина и фармация*, **3**(1), 42 – 47 (2017).
5. А. В. Воронков, Э. Т. Оганесян, А. Д. Герашенко, *Спортивная медицина: наука и практика*, **7**(1), 92 – 96 (2017).
6. А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, Е. И. Хури и др., *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*, **20**(2), 48 – 52 (2017).
7. Л. М. Гунина, *Наука в олимпийском спорте*, № 4, 19 – 25 (2013).
8. В. И. Инчина, *Вестник новых мед. технол.*, **17**(3), 158 – 160 (2010).
9. Е. Н. Купко, Б. А. Гусова, М. В. Молчанов, А. Н. Семухин, *Фармация и фармакол.*, **2**(6 – 7), 88 – 90 (2014).
10. В. А. Мышкин, И. Л. Гуляева, Р. Б. Ибатуллина, *Патол. физиол. и эксперим. тер.*, **3**, 52 – 58 (2004).
11. В. А. Сапфинова, Е. В. Гусева, А. А. Зульсман, *Альманах клин. мед.*, Москва, № 8, 202 – 205 (2005).
12. И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов, *Успехи физиол. наук*, **43**(1), 75 – 94 (2012).
13. П. Д. Шабанов, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.*, **7**(3), 48 – 81 (2009).
14. M. A. Alam, *Nutrition Metabol.*, **13**, 1 – 13 (2016); doi: 10.1186 / s12986-016-0123-9.
15. K. Margonis, *Free Radical Biol. Med.*, **43**, 901 – 910 (2007). doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2007.05.022.
16. R. D. Porsolt, A. Bertin, M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol. Ther.*, № 379 – 391 (1978); doi.org / 10.1016 / 0014-2999(78)-90118-8.

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF A CINNAMIC ACID DERIVATIVE UNDER CONDITIONS OF EXHAUSTIVE PHYSICAL LOADS IN EXPERIMENT

A. V. Voronkov¹, A. D. Gerashchenko¹, M. P. Efremova¹, and M. P. Voronkova²

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, prosp. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

² Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov Ia, Volgograd, 400131 Russia

The antioxidant activity of a cinnamic acid derivative (ATACL compound) was studied in rats against the background of exhaustive physical activity under conditions of the forced swimming test. The compound under study was administered at a dose of 100 mg/kg for 10 days of swimming. In rats of the negative control group after 10 days of forced swimming compared with intact animals, there was an increase in the amount of lipid peroxidation products in muscle tissues (malondialdehyde and diene conjugates by 189 and 40.4%, respectively, $p < 0.05$) and a decrease in the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase by 40.6%, catalase by 33.8%, and glutathione peroxidase by 30.1%, $p < 0.05$) relative to values in the intact group of rats. The use of ATACL compound produced correction of these disorders, as manifested by an increase in the content of SOD, catalase, and GP in muscle tissues (by 59.3, 127.3, and 106.2%, respectively, $p < 0.05$) and a decrease in the level of TBA-active products and diene conjugates in muscle tissues by 75.11 and 33.6%, respectively, $p < 0.05$) relative to the negative control group. Thus, the cinnamic acid derivative ATACL exhibits antioxidant activity against the background of exhaustive physical load model in rats.

Keywords: physical overload, antioxidant activity, cinnamic acid derivative, rats.