

УДК 615.4:612.111]-092

ББК 52.5+53.52

Г-31

Галенко-Ярошевский Владимир Павлович, кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 1 стационара муниципального учреждения здравоохранения Городская больница №2 "Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение", e-mail: kybfarma@rambler.ru, т.: 2623499, т.: 89284292122;

Гулевская Ольга Николаевна, ассистент кафедры фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, e-mail: kybfarma@rambler.ru, т.: 2623499, т.: 89284292122;

Зеленская Анаит Владимировна, ассистент кафедры фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, e-mail: kybfarma@rambler.ru, т.: 2623499, т.: 89284292122;

Селецкая Валерия Викторовна, ассистент кафедры фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, e-mail: kybfarma@rambler.ru, т.: 2623499, т.: 89284292122;

Богус Саида Казбековна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог МУЗ КМЛДО городской больницы № 2 г. Краснодара, e-mail: kybfarma@rambler.ru, т.: 2623499, т.: 89184686026;

Попков Виктор Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, e-mail: kybfarma@rambler.ru, т.: 2623499, т.: 89284270031;

Гацура Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии №2 ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета, e-mail: vvgats@mail.ru, т.: 84992327707.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В ПРАКТИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

(рецензирована)

На базе длительных экспериментальных исследований регуляции окислительного гомеостаза представлена сводка данных о потенциальных возможностях разработанных методических приемов в клинко-экспериментальной практике.

Ключевые слова: окислительный стресс, прямые и косвенные антипероксиданты, деформируемость эритроцитов, динамика сродства гемоглобина к кислороду.

Galenko-Yaroshevsky Vladimir Pavlovich, Candidate of Medicine, a surgeon of Surgical Department № 1 of the Hospital of Municipal Health Care Institution Hospital № 2 'Krasnodar Multidisciplinary Medical Diagnostic Association', e-mail: kybfarma@rambler.ru, tel.: 2623499, 89284292122;

Gulevskaya Olga Nicholaevna, assistant of the Department of Pharmacology, State educational institution of higher education "Kuban State Medical University", Department of Health and Social Development of the Russian Federation, e-mail: kybfarma@rambler.ru, tel.: 2623499, 89284292122;

Zelenskaya Anahit Vladimirovna, assistant professor of the Department of Pharmacology, State educational institution of higher education "Kuban State Medical University", Department of Health and Social Development of the Russian Federation, e-mail: kybfarma@rambler.ru, tel.: 2623499, 89284292122;

Seletskaya Valerija Victorovna, assistant of the Department of Pharmacology, State educational institution of higher education "Kuban State Medical University", Department of Health and Social Development of the Russian Federation, e-mail: kybfarma@rambler.ru, tel.: 2623499, 89284292122;

Bogus Saida Kazbekovna, Candidate of Medicine, a cardiologist of MHCi KMMDA City Hospital № 2, Krasnodar, e-mail: kybfarma@rambler.ru, tel.: 2623499, 89184686026;

Popkov Victor Leonidovich, Doctor of Medicine, professor of the Department of Orthodontics of the SEI HPE "Kuban State Medical University" of the Department of Health and Social Development of the RF, e-mail: kybfarma@rambler.ru, tel.: 2623499, 89284270031;

Gatsura Sergey Vladimirovich, Doctor of Medicine, professor of the Department Therapy № 2 of FPAE of Moscow State Medical and Dental University, e-mail: vvgats@mail.ru, tel.: 84992327707.

MODERN PROBLEMS OF CORRECTION OF VIOLATIONS OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY PRACTICE

Data on the potential of techniques developed in clinical and experimental practice based on long-term experimental studies of the regulation of oxidative homeostasis have been presented.

Keywords: oxidative stress, direct and indirect antiperoxidants, deformability of red blood cells, the dynamics of the affinity of hemoglobin for oxygen.

Мощное развитие исследований в области свободнорадикального окисления (СРО) связано с теорией лауреата Нобелевской премии академика Н.Н. Семенова (1956 г.) о генезе цепных разветвленных реакций и их ролью в формировании СРО особенно в условиях воздействия ионизирующего излучения.

В настоящее время назрела необходимость уточнения принципиальных основ коррекции СРО в медицине в целях построения более четко аргументированной практики применения антиоксидантов с учетом следующих основных положений:

- 1) применения антиоксидантов (АО) с учетом фазы патологического процесса и компенсаторной роли сдвигов СРО в начальном периоде развития или обострения заболевания;
- 2) доказательства наличия лечебного эффекта избирательного прямого действия АО на СРО;
- 3) данных оценки прямого влияния на СРО средств стандартной традиционной фармакотерапии заболеваний;
- 4) лечебного влияния АО на течение заболевания, не связанного с торможением СРО;
- 5) исходного уровня СРО в момент назначения АО и сопоставления его с физиологической нормой;
- 6) характера взаимодействия АО и средств специфической терапии на уровне СРО по данным динамики показателей функционального состояния больного;
- 7) уровня потребления натуральных экзогенных АО (диетотерапия);
- 8) учета индивидуальных сдвигов СРО при функциональных нагрузках, а также в условиях действия неблагоприятных экофакторов;
- 9) необходимости включения данных исследования уровня СРО и его динамики при физиологических нагрузках в медико-биологическую паспортизацию больных с нарушениями окислительно-гомеостаза.

Анализ современных данных о роли СРО и гипоксических состояний в генезе ряда заболеваний, являющихся основной причиной смертности населения, подчеркивает все возрастающую актуальность этого направления исследований [1-4].

В последние годы наряду с интенсивными исследованиями возможностей коррекции СРО и нивелирования проявлений гипоксии при лечении сердечно-сосудистых, неврологических и других заболеваний особое внимание уделяется экспериментальному и клиническому обоснованию перспективности применения АО с антигипоксическими свойствами [1, 5, 6].

В таблице 1 в схематической форме представлены имеющиеся в современной литературе данные о влиянии на СРО основных групп АО, используемых в терапии регионарной сосудистой патологии.

Таблица 1 - Влияние основных групп препаратов антипероксидантного действия на СРО по данным экспериментальных и клинических исследований [5]

Фармакологические препараты	Влияние на СРО. Характер исследования	Источник литературы
Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридин хлоргидрат)	Торможение Эксп. и клин. данные	[7]
Мексидол (мексикор) (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат)	Торможение Эксп. и клин. данные	[8]
Ионол (дибунол) (2,6-дитретбутил-4-метилфенол)	Торможение Эксп. и клин. данные	[9]
Пробукол [2,2-бис(3,5-дитретбутил-4-гидроксифе-нитлио)пропан]	Торможение Эксп. и клин. данные	[9]
Предуктал (триметазидин) [1-(2,3,4-триметоксибензол) пиперазин]	Торможение Эксп. и клин. данные	[10]
СОД	Торможение Эксп. и клин. данные	[4]
Церулоплазмин	Торможение Клин. данные	[11]

Селенит натрия	Торможение Эксп. данные	[12]
----------------	----------------------------	------

Результаты оценки антигипоксического действия АО из группы производных 3-оксипиридина (мексидол, СК-6) показывают, что последние при острой гипобарической и гемической гипоксии близки по активности к типичным антигипоксантам – гутимину и натрия оксибутирату. Следует отметить, что данные об активности соединения СК-6 при изобарической гипоксии свидетельствуют о специфичности его механизма действия и подчеркивают высокий потенциал производных 3-оксипиридина как возможного источника новых высокоэффективных противогипоксических средств (табл. 2).

В этом ключе большой интерес представляют систематические экспериментальные исследования сочетаний ряда новых АО – реамберина, мафусола и эноксифола с рексодом, представляющим собой рекомбинантную супероксиддисмутазу (СОД) человека, получаемую генноинженерной технологией с использованием в качестве продуцента культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (производство ООО "РЭСБИЛ", Санкт-Петербург), которая является эндогенным акцептором свободных кислородных радикалов (накопление последних в клетке влечет за собой развитие кислородзависимых патологических процессов – гипоксии, воспаления, интоксикации и др.); удаляет супероксидные радикалы (СР) и предотвращает образование других, более опасных для организма радикалов – гидроксильного и синглетного кислорода [5]; предотвращает накопление в очаге воспаления нейтрофилов, секретирующих значительное количество лизосомальных ферментов, разрушающих близлежащие ткани [13].

Использованная в опытах на крысах модель редуцированного кровоснабжения слизистой желудочно-кишечного тракта позволила исследовать противоязвенную активность мафусола [14], а также дермапротекторный эффект при отягощении повреждающего эффекта воспроизводимой ишемии гиперлипидемией и сахарным диабетом [15].

Таблица 2 - Сравнительная антигипоксическая активность некоторых антиоксидантов и противогипоксических средств [1]

Серия опытов	Продолжительность жизни, мин.	Выживаемость животных, %
Острая гипобарическая гипоксия		
Контроль	7,6 ± 1,5	16,6
Мексидол, 100 мг/кг	18,0 ± 2,3*	50,0
Контроль	7,4 ± 1,1	16,0
СК-6	25,1 ± 1,6*	65,2
Контроль	9,7 ± 1,0	16,6
Гутимин, 80 мг/кг	27,8 ± 2,5*	88,8
Контроль	5,7 ± 0,7	16,6
Натрия оксибутират, 100 мг/кг	16,5 ± 5,3*	22,0
Острая изобарическая гипоксия		
Контроль	32,0 ± 1,9	
Мексидол, 100 мг/кг	25,6 ± 0,8*	
Контроль	29,7 ± 0,7	
СК-6	52,4 ± 2,48*	
Контроль	35,3 ± 3,5	
Гутимин, 80 мг/кг	46,6 ± 6,0*	
Контроль	55,3 ± 3,5	
Натрия оксибутират, 100 мг/кг	32,6 ± 3,5*	
Острая гемическая гипоксия		
Контроль	17,5 ± 2,0	
Мексидол, 100 мг/кг	20,7 ± 2,4	
Контроль	22,4 ± 1,06	
СК-6	27,9 ± 3,1	
Контроль	19,2 ± 2,39	
Гутимин, 80 мг/кг	23,9 ± 2,09	
Контроль	15,9 ± 0,8	
Натрия оксибутират, 100 мг/кг	16,4 ± 1,23	

* Различия статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Мафусол обладал также позитивным эффектом на жизнеспособность остеобластов в культуре

клеток теменной кости и фибробластов кожи крыс [16]. Аналогичным образом проявлял активность эноксифол [17].

Реамберин в сочетании с СОД в опытах на клеточных культурах проявлял сходное влияние на пролиферативную активность остеобластов и фибробластов [18].

Разработанные на кафедре фармакологии Кубанского медицинского университета методические подходы к исследованию СРО открыли возможности выявления в эксперименте более широкого применения АО с антигипоксической активностью в клиниках хирургического и стоматологического профилей [19-21].

Рассматривая современное состояние исследований по фармакологической коррекции окислительного стресса в различных сферах клинической патологии, условно можно выделить три основных направления совершенствования фармакотерапии:

1) оптимизация традиционной классической фармакотерапии с учетом динамики окислительного стресса;

2) область инновационной базовой терапии и вспомогательной индивидуализированной фармакотерапии (метаболическая терапия, генная терапия, квантовая терапия и др.);

3) некоторые ключевые направления совершенствования современной фармакотерапии (активация кислородтранспортной функции крови, нейтрализация метаболического ацидоза, энергообеспечение выживаемости клеточных структур).

Повышение эффективности использования известных и разрабатываемых фармакологических средств терапии заболеваний с нарушениями окислительного гомеостаза в современных условиях в значительной мере связано с учетом их влияния на перекисное окисление липидов (ПОЛ), деформируемость эритроцитов (ДЭ) и сродство гемоглобина эритроцитов к кислороду (СГК) [5, 22-24].

Проводимые в настоящее время интенсивные исследования Институтом физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского с участием ряда НИИ России, а также двух групп исследователей из США и Швеции при финансовой поддержке ООО "Митотехнология (учредители – О.В.Дерипаска и Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова) весьма перспективны для уточнения возможностей торможения процессов старения "ионами В.П. Скулачева" (SkQ – жирорастворимые катионы). Антиоксидантная активность SkQ различных модификаций, специфически связывающихся с мембранами митохондрий, определяет тормозное влияние этих соединений на процессы старения и развитие ряда заболеваний, свойственных этому периоду жизни организма [25, 26].

Развитие исследований в этом направлении требует более широкого внедрения в практику клинико-экспериментальных исследований методов определения СГК, ДЭ и параметров антиоксидантного статуса пациентов и экспериментальных животных. Несмотря на приоритет отечественных исследователей в разработке доступных для воспроизводства методических установок [27, 28], экспериментальные медико-биологические лаборатории испытывают острейший дефицит приборов для проведения соответствующих исследований, а клиники – для осуществления медико-лабораторной паспортизации и постоянной динамической оценки эффективности лекарственной терапии с учетом сдвигов параметров ПОЛ, СГК и ДЭ.

Поиск и доклиническое исследование специфической активности потенциальных фармакотерапевтических средств наряду с методами исследования окислительного гомеостаза предполагает использование комплекса разнообразных методических приемов оценки их влияния на кислородтранспортную функцию крови.

В этом плане наряду с регистрацией динамики параметров ПОЛ под влиянием применяемых в фармакотерапии заболеваний средств представляется крайне полезным одновременное получение информации об их влиянии на СГК и ДЭ.

Представляется необходимым безотлагательная организация производства и массового выпуска программно-аппаратурного комплекса по оценке динамики изменений СРО/антиоксидантная защита, разработанного в Государственном унитарном предприятии "Отраслевой научно-практический комплекс "Здоровье" [29].

Весьма перспективными представляются также попытки неинвазивного определения антиоксидантного статуса пациентов за счет спектрального анализа отраженного света при облучении кожи лазером [28, 30] (фирма "Pharmanex", США), исследования конденсата выдыхаемого воздуха [31, 33] и некоторые другие методические приемы.

В процессе выявления динамики СРО в ходе заболевания и уточнения антиоксидантной активности фармакотерапевтических средств логичным представляется использование следующих основных методических подходов исследования СРО:

1. Исследование фармакологических средств на модельных системах *in vitro* с целью определения их липофильности и прямого взаимодействия со СР;

2. Исследование влияния на Fe⁺²-стимулированное ПОЛ в суспензиях липосом;

3. Исследование Fe²⁺-стимулированного ПОЛ в микропробах плазмы крови и гомогенатов тканей.

Аналитические материалы, получаемые с помощью указанных выше методик, дают лишь первичные данные для ориентации в планировании дальнейшего изучения антиоксидантных свойств фармакологических средств.

Для прогнозирования возможной антиоксидантной активности важен учет структуры исследуемых соединений и антирадикального эффекта в опытах *in vitro* [1]:

При углубленном исследовании интенсивности и механизма антиоксидантной активности исследуемых соединений чрезвычайно важным представляется уточнение их влияние на пул эндогенных АО (СОД, глутатионпероксидаза, убихиноны и др.).

В методическом плане на этом этапе может быть весьма полезен сборник "Исследование синтетических и природных антиоксидантов " *in vitro* " и " *in vivo* "" (Отв. ред. Е.Б. Бурлакова. Москва, "Наука", 1992) и обстоятельные аналитические обзоры современных методов исследования СР [2-4, 32].

Исследование пула основных энзимов антиоксидантной защиты (Cu,Zn-СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) является также необходимой предпосылкой формирования рациональной тактики использования антиоксидантной активности средств фармакотерапии сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний.

Наряду с регистрацией динамики параметров ПОЛ под влиянием применяемых в фармакотерапии заболеваний средств представляется крайне полезным одновременное получение информации о их влиянии на SGK и ДЭ.

Как следует из анализа современных данных исследований по проблеме окислительного гомеостаза, в частности коррекции СРО, это направление продолжает оставаться в медицине одним из важнейших возможных аспектов совершенствования комплексной фармакопрофилактики и терапии многих заболеваний.

Литература:

1. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 272 с.
2. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова [и др.]. М., 2006. 556 с.
3. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова [и др.]. Новосибирск, 2008. 284 с.
4. Halliwell B. Cuttidge J. Free Radicals in Biology and Medicine. -4-th edition. 2007. P. 614 - 677.
5. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Антипероксидантная активность сердечно-сосудистых средств. Краснодар, 2009. 238 с.
6. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 227 с.
7. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. β-Оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Химико-фармацевт. журн. 1982. № 4. С. 28-44.
8. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда / А.П. Голиков [и др.] // Кардиология. 2005. Т. 45, № 7. С. 21-26.
9. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М., 1989. 368 с.
10. Федоткина Ю.А. Изучение показателей гемостаза, свободнорадикального окисления липидов, антиишемического и антиоксидантного эффектов тритетазидина у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями углеводного обмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 22 с.
11. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизм действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, №5. С. 72-78.
12. Фроликова Т.Н. Изучение фармакологических и токсикологических свойств селенита натрия: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук, Купавна, 1992. 27 с.
13. Фаустов Л.А. Репаративная регенерация в очагах воспаления // Репаративная регенерация (эффекты метаболической фармакотерапии при стоматологической патологии) / под ред. Л.А. Фаустова. Краснодар, 2009. С. 9-16.
14. Противовозвратная активность реамберина, мафусола и супероксиддисмутазы / В.П. Галенко-Ярошевский [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2007. Прил. 3. С. 20-21.
15. Гулевская О.Н., Галенко-Ярошевский В.П. Дерматопротекторное действие мафусола в сочетании с супероксиддисмутазой при экспериментальных нарушениях углеводного и липидного обменов // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фарма-

кології, присвяченої 90-річчю професора О.О. Столярчука (Вінниця, 10-11 листопада). 2010. С.198-201.

16. Влияние мафусола, рексода и их сочетаний на метаболическую активность остеобластов и фибробластов / В.П. Галенко-Ярошевский [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2007. Прил. 3. С.89-93.

17. Влияние эноксифола, рексода и их сочетаний на пролиферативную активность остеобластов и фибробластов / В.П. Галенко-Ярошевский [и др.] // Там же. С. 102-106.

18. Влияние реамберина, рексода и их сочетания на пролиферативную активность остеобластов и фибробластов / Попкова Л.В. [и др.] // Там же. С. 97-101.

19. Попков В.Л., Фаустов Л.А., Сычева Н.Л. Мексидол в комплексном лечении больных с обострением хронического генерализованного пародонтита // Репаративная регенерация (эффекты метаболической фармакотерапии при стоматологической патологии) / под ред. Л.А.Фаустова. Краснодар, 2009. С. 101-128.

20. Попкова Л.В., Сычева Н.Л. Фаустов Л.А. Рексод и реамберин в комплексном лечении больных с обострением хронического генерализованного пародонтита // Там же. С. 129-161.

21. Рексод и реамберин в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами / Т.В. Гайворонская [и др.] // Там же. С. 162-233.

22. Гацура С.В., Гацура В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. М., 2005. 144 с.

23. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма // Успехи физиол. наук. 1999. Т. 30, №3. С. 38-48.

24. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов. Физиологические аспекты // Там же. 2001. Т. 32, №3. С. 66-78.

25. Скулачев В.П. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: "Мегапроект" по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы // Биохимия. 2007. Т. 72, №12. С. 1700 - 1714.

26. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Перспективы развития современной фармакологии в XXI веке. Краснодар: Просвещение-Юг, 2011. 163 с.

27. Фильтрационно-осмотический метод оценки распределения эритроцитов по реологическим параметрам. Обоснование и практические приложения / И.Л. Лисовская [и др.] // Гематология и трансфузиология. 1999. №3. С. 20-24.

28. Новиков В.Т., Сидоров В.В. Лазерные технологии для комплексной неинвазивной диагностики, микрогемодинамики, транспорта кислорода и состояния обменных процессов в биоткани // Медицина и высокие технологии. 2009. №1. С. 42-46.

29. Гукасов В.М. Разработка и использование высоких медико-биологических технологий в эндозоологии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2004. 62 с.

30. Nata T., Scholtz T., Ermakova T. et al. Non-invasive Raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin // J. Invest. Dermatol. 2000. Vol. 115. P. 441-448.

31. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // Пульмонология. 2006. №4. С. 12-20.

32. Rahman I. and Kelly F. Biomarkers in breath condensate: a promising non-invasive technique in free radical research // Free Radic. Res. 2003. Vol 37. P. 1253-1266.