



RESEARCH ARTICLE

3. Medical sciences

*Corresponding Author: Chzhu Olga Petrovna - Ph.D.,
Associate Professor, Institute of Medical Primatology, Sochi,
Russian Federation*

E-mail: olga.chzhu@mail.ru

УДК 616-092

© Chzhu O.P., Araviashvili D.E., Rudenko N.S., Orlov S.V. - 2023

*** | Accepted: 24.04.2023

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-127-133>

ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПО ИЗМЕНЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЮМИНОЛА

Чжу О.П., Аравиашвили Д.Э., Руденко Н.С., Орлов С.В.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»,
г. Сочи, Российская Федерация*

Аннотация. *Оценку интенсивности свободно-радикальных процессов, изменяющих свою активность в ответ на экзогенную и эндогенную интоксикации, проводят биохимическими методами определения состояния антиоксидантной системы организма (АОС). Это комплекс методов, одним из показателей которого является уровень перекисного окисления липидов по накоплению малонового диальдегида (МДА). Выявление определенных особенностей взаиморегулирующего влияния процессов окисления липидов и антиоксидантной системы организма может выступать критерием оценки и прогноза течения патологического процесса при эндогенной токсикации и корректировки лечебной тактики.*

Перекисное окисление в пожилом и старческом возрасте приобретает особую значимость, поскольку до сих пор нет окончательно устоявшегося мнения по поводу динамики физиологического протекания перекисного окисления липидов у данной возрастной категории, критериев превращения перекисных реакций из нормальных в патогенные.

В данной работе проведена оценка антиокислительной активности и продолжительность сохранения воздействия на антиоксидантную защиту организма препарата «Тамерон» (люминола натрия) при различных способах парентерального введения на модели возрастных низших приматов.

При внутримышечном и внутривенном введении препарата «Тамерон» у экспериментальных животных наблюдается выраженное снижение концентрации МДА в плазме крови. Это позволяет предположить снижение активности процессов перекисного окисления и активизацию антиоксидантной защиты организма, что особенно важно у возрастных особей.

Следует отметить сохранение низких показателей индикатора оксидативного стресса у представителей экспериментальной группы в течение длительного временного периода (около года) и предположить выраженное антиокислительное пролонгированное действие исследуемого препарата, сопровождающееся выравниванием концентрации МДА по всей группе до статистически близких значениям.

Ключевые слова: *антиокислительная активность, малоновый диальдегид, люминол натрия, пожилые приматы*

ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF FREE RADICAL PROCESSES BY CHANGING THE CONCENTRATION OF MALONIC DIALDEHYDE IN VARIOUS METHODS OF PARENTERAL DRUG TREATMENTS OF SODIUM LUMINOL

Chzhu O.P., Araviashvili D.E., Rudenko N.S., Orlov S.V.

Federal State Budget Scientific Institution Scientific Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation

Abstract. Assessment of the intensity of free-radical processes that change their activity in response to exogenous and endogenous intoxication is carried out by biochemical methods of determining the state of the antioxidant system of the body (AOS). This is a complex of methods, one indicator of which is the level of lipid peroxidation by accumulation of malondialdehyde (MDA).

Revealing certain features of the mutually regulating influence of the processes of lipid oxidation and antioxidant system of the body may serve as a criterion for evaluation and prognosis of the course of the pathological process in endogenous toxicity and correction of therapeutic tactics.

Peroxidation in the elderly and old age is of particular importance, since there is still no definitive opinion on the dynamics of the physiological course of lipid peroxidation in this age group, the criteria for the transformation of peroxidation reactions from normal to pathogenic.

In this work we evaluated the antioxidant activity and duration of the preservation effect on the antioxidant protection of the organism of the drug "Tameron" (sodium luminol) with different methods of parenteral administration in the model of age-related lower primates.

At intramuscular and intravenous injection of the drug "Tameron" in experimental animals a marked decrease in the concentration of MDA in blood plasma was observed. This suggests a decrease in the activity of peroxidation processes and activation of antioxidant protection of the body, which is especially important in age-matched animals. It should be noted the preservation of low indicators of oxidative stress indicator in the representatives of the experimental group for a long time period (about a year) and suggest a pronounced antioxidant prolonged effect of the studied preparation, accompanied by alignment of MDA concentration throughout the group to statistically similar values.

Keywords: antioxidant activity, malonic dialdehyde, sodium luminol, elderly primates

Введение. Оценку интенсивности свободно-радикальных процессов, изменяющих свою активность в ответ на экзогенную и эндогенную интоксикации, проводят биохимическими методами определения состояния антиоксидантной системы организма (АОС). Это комплекс методов, одним из показателей которого является уровень перекисного окисления липидов по накоплению малонового диальдегида (МДА).

При этом перекисное окисление липидов является нормальным физиологическим и метаболическим процессом, протекающим в биологических мембранах и участвующим в процессах восстановления липидов мембран клетки, поддержания структурного гомеостаза, фагоцитоза.

Малоновый диальдегид, являясь конечным продуктом перекисного окисления липидов, может замедлять синтез белков, приводить к накоплению в клетках метаболитов полимеризации и обладает высокой хемотаксической активностью клеток.

Поддержание равновесия между многоуровневой системой антиоксидантной защиты и свободно-радикальным окислением является важнейшим условием сохранения гомеостаза в организме.

По мнению некоторых авторов, исходное нарушение равновесия между процессами перекисного окисления липидов и состоянием антиоксидантной системы организма следует рассматривать как один из факторов риска осложнения течения заболевания и неблагоприятного исхода. В свою очередь

правильная оценка и своевременная коррекция этих нарушений позволяет снизить частоту осложнений.

Компенсаторная активация АОС возникает в ответ на инициацию свободно-радикальных процессов и направлена на саморегулирование системы и поддержание равновесия. Однако при продолжающейся активации перекисного окисления липидов при экзогенной и эндогенной интоксикациях приводит к истощению ферментативных и неферментативных антиоксидантов и ведет к неуправляемому окислению липидов. Согласно большинству исследователей, большие с дефицитом антиоксидантов на фоне интоксикационных патологических процессов относятся к группе риска с вероятностью возникновения осложнений.

Выявление определенных особенностей взаиморегулирующего влияния процессов окисления липидов и антиоксидантной системы организма может выступать критерием оценки и прогноза течения патологического процесса при эндогенной токсикации и корректировки лечебной тактики.

Перекисная концепция развития патологических состояний и необходимость применения антиоксидантной терапии обоснованы также и при протекании ряда заболеваний - сахарный диабет, зависимость от психоактивных веществ, посттравматические расстройства, опухолевый рост, ишемическая болезнь сердца, нарушениях мозгового кровообращения и др. Актуальным является проведение исследований по данной проблеме

среди контингента пациентов пожилого и старческого возраста. Применение антиоксидантов может внести вклад в более эффективную профилактику острых сосудистых катастроф в гериатрической практике.

Перекисное окисление в пожилом и старческом возрасте приобретает особую значимость, поскольку до сих пор нет окончательно устоявшегося мнения по поводу динамики физиологического протекания перекисного окисления липидов у данной возрастной категории, критериев превращения перекисных реакций из нормальных в патогенные. Важно не только установить роль процессов окисления липидов в патогенезе различных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, но и установить наличие и

выраженность антиоксидантной активности препаратов разных групп, которые применяются для их профилактики, лечения и реабилитации [1].

Цель настоящего исследования – оценить антиокислительную активность и продолжительность сохранения воздействия на антиоксидатную защиту организма препарата «Тамерон» (люминола натрия) при различных способах парентерального введения на модели возрастных низших приматов

Материалы и методы. В работе было использовано 10 самцов макаков резусов в возрасте 24-30 лет. Животные были распределены по 2 группам по 5 обезьян в каждой (таб.1).

Таблица 1

Схема эксперимента

Группа	Экспериментальная группа					Контрольная группа					
	№№ обезьян	33260	32985	32230	32379	31150	33217	32809	32474	31912	31738
Возраст животного	23/76					29/96					
Эквивалент возраста человека		24/79		25/83			23/76	23/76	23/76	23/76	23/76

Table 1

Scheme of the experiment

Group	Experiment					Control					
	№№ monkeys	33260	32985	32230	32379	31150	33217	32809	32474	31912	31738
Age of animals	23/76					29/96					
The equivalent of a human age		24/79		25/83			23/76	23/76	23/76	23/76	23/76

Препарат вводится людям из расчета 100 мг/70 кг, что соответствует 1,42 мг/кг веса. Для обезьян доза составила 10 мг/кг веса, что в 2,5 раза дозы, применяемой у человека. Животные контрольной группы получали физиологический раствор (ФР) в количестве 2 мл на 10 кг веса. Введение препарата, ежедневно, 5 раз/неделю, 2 недели.

Измерение малонового диальдегида в плазме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для обнаружения аналита проводили дериватизацию с использованием тиобарбитуровой кислоты. Продуктом реакции является триметиновый комплекс, имеющий характерную розовую окраску с $\lambda_{\max}=532$ нм. Определение МДА проводили с использованием жидкостного хроматографа типа «1200 Series» фирмы Agilentс диодно-матричным детектором. Матрицей для приготовления калибровочных образцов служил альбумин человека (10 %

раствор). Количественный анализ содержания МДА проводили методом абсолютной градуировки.

Хроматографические условия определения МДА. Подвижная фаза: ацетонитрил-вода, градиентный режим элюирования; диодно-матричный детектор. Колонка «ZorbaxSBC18» фирмы Agilent (2,1 мм *150 мм*3,5 мкм) с соответствующей предколонкой. Температура колонки и детектора 300С, $\lambda=532$ нм. Скорость потока 0,5 мл/мин; ввод пробы – 20 мкл; время анализа 8 мин [2].

Результаты и их осуждение. При исследовании изменения содержания препарата в крови методом ВЭЖХ выбрана одна из диссоциированных форм препарата в сыворотке, время удержания на хроматограмме 16,352–16,540 (рис.1).

На первоначальном этапе эксперимента концентрация исходного МДА в экспериментальной и контрольной группах

менялась в пределах от 0,48 до 0,68 мкмоль/л.
Среднее значение по группам: экспериментальная – 0,61 мкмоль/л, контрольная – 0,53 мкмоль/л.

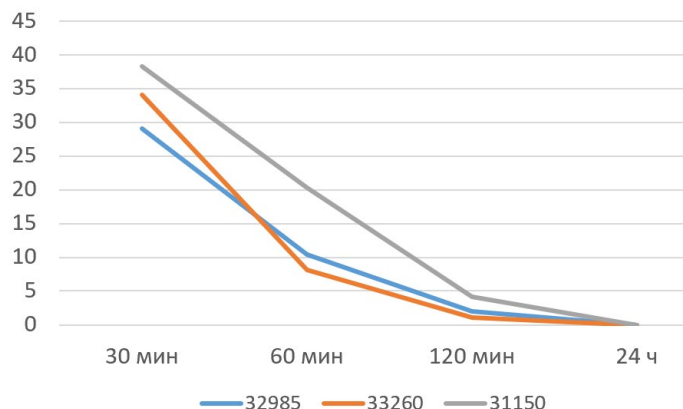


Рис. 1. Динамика изменения содержания препарата в крови (относительные единицы (высота пика, mAU) от времени введения).

Fig. 1. Dynamics of changes in the drug content in the blood (relative units (peak height, mAU) from the time of administration)

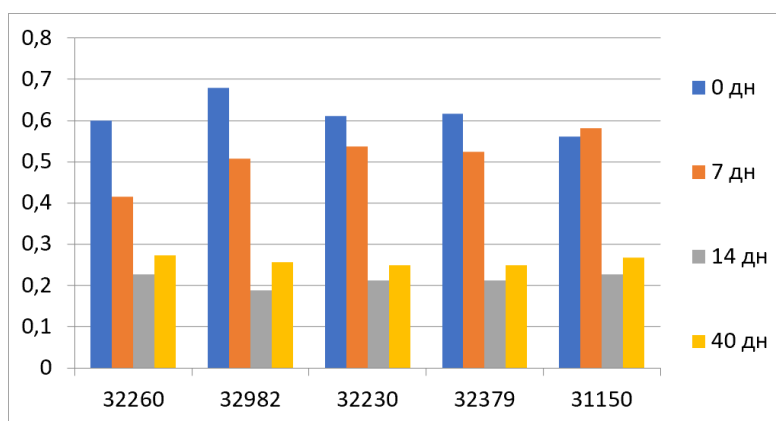


Рис. 2. Динамика изменения концентрации МДА (мкмоль/л) в экспериментальной группе при внутримышечном введении.

Fig. 2. Dynamics of changes in the concentration of MDA (mmol/l) in the experimental group with intramuscular administration

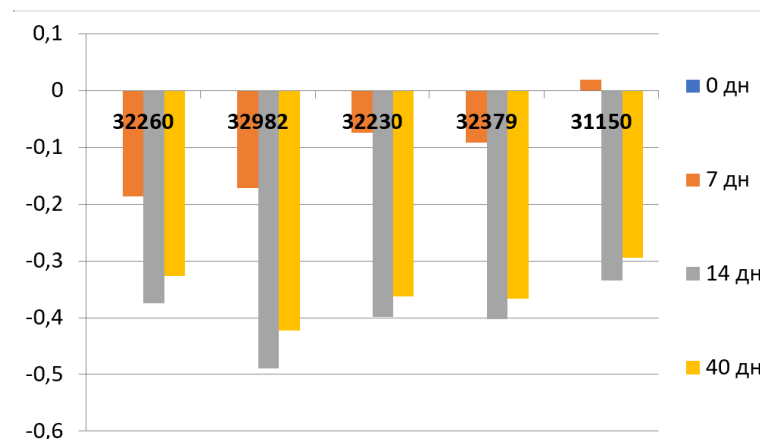


Рис. 3. Δ (Δ=Скон–Сисх, где Сисх –концентрация до введения препарата, Скон – концентрация после внутримышечного введения препарата) изменения концентрации МДА в экспериментальной группе.

Fig. 3. Сисх - concentration before administration of the drug, Скон – concentration after intramuscular administration of the drug) changes in the concentration of MDA in the experimental group.

На 7 день внутримышечного введения препарата статистически значимых различий содержания МДА не выявлено.

На 14 день внутримышечного введения препарата зафиксировано снижение концентрации МДА в плазме крови животных экспериментальной группы: среднее значение по группе – 0,21 мкмоль/л. При этом в контрольной группе среднее значение сохранялось на прежнем уровне- 0,56 мкмоль/л.

После прекращения внутримышечного введения препарата на 40 день эксперимента

среднее значение концентрации МДА в экспериментальной группе составило 0,25 мкмоль/л, в контрольной – 0,55 мкмоль/л.

Статистически значимых различий уровня МДА в зависимости от возрастных групп животных не выявлено. В целом при внутримышечном введении препарата отмечается единообразное изменение показателя во всех временных интервалах – концентрация МДА уменьшается у всех представителей экспериментальной группы и выравнивается в среднем по группе до 0,25 мкмоль/л (рис.2, 3).

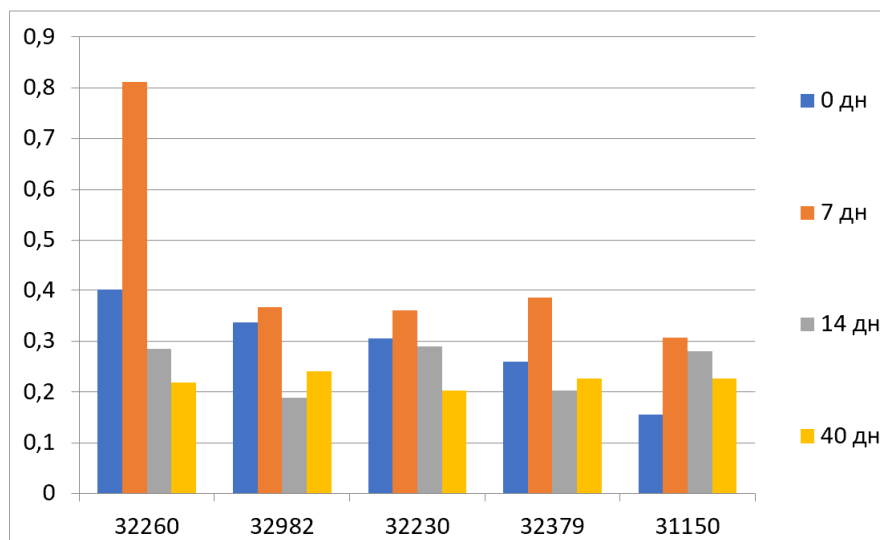


Рис. 4. Динамика изменения концентрации МДА (мкмоль/л) в экспериментальной группе при внутривенном введении.

Fig. 4. Dynamics of changes in the concentration of MDA (mmol/l) in the experimental group with intravenous administration.

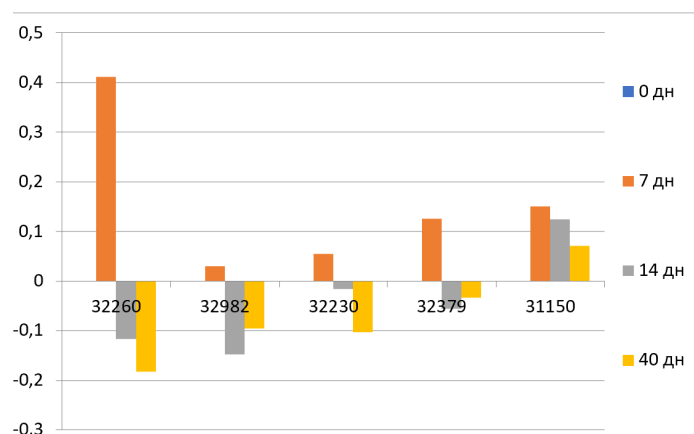


Рис. 5. Δ ($\Delta = \text{Скон} - \text{Сисх}$, где Сисх – концентрация до введения препарата, Скон – концентрация после внутривенного введения препарата) изменения концентрации МДА в экспериментальной группе.

Fig. 5. Δ ($\Delta = \text{Скон} - \text{Сисх}$, Сисх – concentration before administration of the drug, Скон – concentration after intravenous administration of the drug) changes in the concentration of MDA in the experimental group.

На втором этапе эксперимента через 12-месячный временной интервал концентрация исходного МДА в экспериментальной группе менялась в пределах от 0,15 до 0,40 мкмоль/л. Среднее значение по группам: экспериментальная – 0,30 мкмоль/л, что в два раза меньше по сравнению с этим же показателем год назад.

На 7 день внутривенного введения препарата в группе наблюдается резкое возмущение окислительно-восстановительного фона, сопровождающееся значительным увеличением концентрации МДА в сыворотке. Наибольшее увеличение показателя зафиксировано для особи с наименьшим возрастом.

На 14 день внутривенного введения препарата наблюдалось возвращение к первоначальным значениям и последующее снижение концентрации МДА в плазме крови животных экспериментальной группы.

После прекращения внутривенного введения препарата на 40 день эксперимента наблюдаемый показатель по группе выравнивается независимо от возраста и исходного состояния особи и составляет 0,22 мкмоль/л (рис.4, 5).

Выводы. Анализ полученных в результате исследований результатов позволил сделать следующие заключения.

При внутримышечном и внутривенном введении препарата «Тамерон» у

экспериментальных животных наблюдается выраженное снижение концентрации МДА в плазме крови. Это позволяет предположить снижение активности процессов перекисного окисления и активизацию антиоксидантной защиты организма, что особенно важно у возрастных особей.

Следует отметить сохранение низких показателей индикатора оксидативного стресса у представителей экспериментальной группы в течение длительного временного периода (около года) и предположить выраженное антиокислительное пролонгированное действие исследуемого препарата.

При внутривенном введении препарата в течение первых дней наблюдалось увеличение концентрации МДА, что может быть связано либо со способом введения, либо эффектом активации рецепторов, ответственных за механизмы взаимодействия с препаратом.

Через 40 дней независимо от способа введения, состояния исходного окислительно-восстановительного фона особей, индивидуальных особенностей, различии в возрасте происходит выравнивание показателя по всей группе до статистически близких значений, что возможно тоже связано с механизмом действия препарата и требует дальнейшего исследования.

REFERENCES

- [1]. Kharitonova T.V. Correction of antioxidant protection disorders in elderly and senile persons with arterial hypertension: dissertation ... D. in medical sciences. St. Petersburg, 2009. 123 c.
- [2]. Shantyr I. I. et al. Formation of the standard of laboratory diagnosis of oxidative stress in the examination of employees of the Russian Ministry of Emergency Situations: methodological recommendations: All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, 2019. 40 c.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1]. Харитонов Т. В. Коррекция нарушений антиоксидантной защиты у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией: диссертация ... кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2009. 123 с.
- [2]. Шантырь И. И. и др. Формирование стандарта лабораторной диагностики оксидативного стресса при обследовании сотрудников ГПС МЧС России: методические рекомендации: Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины, 2019. 40с.

Author Contributions. Chzhu O.P.—material collection and processing, statistical data processing, literature review, text writing; Araviashvili D.E.— literature review, research concept ; Rudenko N.S. - collection and processing of materials; Orlov S.V. - research concept.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Chzhu O.P.—SPIN ID: 3733-4893; ORCID ID: 0000-0003-4943-1904

Rudenko N.S. —SPIN ID: 5654-5597; ORCID ID: 0000-0001-8270-6100

Orlov S.V. - SPIN ID: 6823-2014; ORCID ID: 0000-0001-6080-8042

For citation: Chzhu O.P., Araviashvili D.E., Rudenko N.S., Orlov S.V. ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF FREE RADICAL PROCESSES BY CHANGING THE CONCENTRATION OF MALONIC DIALDEHYDE IN VARIOUS METHODS OF PARENTERAL DRUG TREATMENTS OF SODIUM LUMINOL. // Medical & pharmaceutical journal "Pulse". – 2023;25(4):127-133. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-127-133>.

Вклад авторов. Чжу О.П. – сбор и обработка материалов, обработка статистических данных, обзор литературы, написание текста; Аравиашвили Д.Э. – обзор литературы, концепция исследования; Руденко Н.С. – сбор и обработка материалов; Орлов С.В. – концепция исследования.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Чжу О.П. — SPIN ID: 3733-4893; ORCID ID: 0000-0003-4943-1904

Руденко Н.С. – SPIN ID: 5654-5597; ORCID ID: 0000-0001-8270-6100

Орлов С.В. - SPIN ID: 7517-4104; ORCID ID: 0000-0001-6080-8042

Для цитирования: Чжу О.П., Аравиашвили Д.Э., Руденко Н.С., Орлов С.В. ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПО ИЗМЕНЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЮМИНОЛА НАТРИЯ // Медико-фармацевтический журнал "Пuls". 2023;25(4):127-133. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-127-133>.
