



УДК 615.099:546.49:612.118.22(045)

ИЗУЧЕНИЕ АНТИТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНОПИРАНА

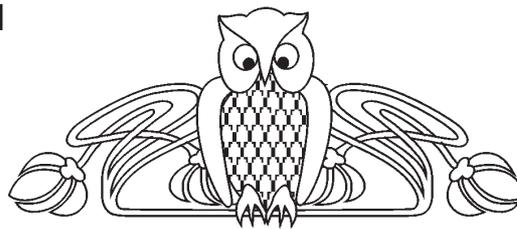
Е. П. Меркулова¹, В. Б. Бородулин¹, Б. И. Древо², Г. Б. Вайнер¹

¹Саратовский государственный медицинский университет

E-mail: merk2@yandex.ru

²Саратовский государственный аграрный университет

E-mail: merk2@yandex.ru



Показано, что эндотоксемия развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма. Выявлено, что 2,6-дифенил-4-(*p*-метоксифенил)-4Н-селенопиран проявляет выраженный антитоксический эффект при параллельном введении с тяжелыми металлами, но не эффективен при хроническом отравлении.

Ключевые слова: селен, тяжелые металлы, эндогенная интоксикация.

Studying of Antitoxic Action Selenopiran

E. P. Merkulova, V. B. Borodulin, B. I. Drevko, G. B. Vainer

It is shown, that intoxication develops at all pathological conditions connected with raised of catabolism or blockade detoxication systems of an organism. It is revealed, that 2,6-difenil-4 (*p*-metoksifenil)-4N-selenopiran shows the expressed antitoxic effect at parallel introduction with heavy metals, but it is not effective at a chronic poisoning.

Key words: selenium, heavy metals, intoxication.

Современная экологическая обстановка не является благополучной, выхлопные газы и промышленные выбросы загрязняют воздух, воду и почву. Среди экозагрязнителей особое место занимают соединения тяжелых металлов. Их токсическое действие может быть обусловлено связыванием с сульфгидрильными группами белков, конкурированием с другими микроэлементами за соединение с ферментами – металлопротеидами и регуляторными белками [1].

Известным антагонистом тяжелых металлов является селен. Селен необходим для нормального функционирования организма в целом и отдельных органов [2]. Он предохраняет организм от отравления тяжелыми металлами и нейтрализует их действие. Селен участвует в биохимической адаптации, т.е. окислении природных веществ, а также связывании и выведении активных метаболитов. Необходимо отметить возможность селена связываться с тяжелыми металлами и образовывать комплексы, которые легко преодолевают почечный барьер и выводятся из организма [1]. При хронической интоксикации соединениями тяжелых металлов возможно развитие дефицита

селена ввиду резкого снижения его ретенции. Поэтому рядом авторов рассматривается возможность длительного приема этими категориями больных добавок из селена [3].

В отличие от четырех- и шестивалентного селена (селениты и селенаты), органические формы селена содержат двухвалентный селен, который при попадании в организм быстро всасывается в кишечнике, распределяется в тканях и не образует токсичного селенистого водорода. Поэтому актуален поиск новых менее токсичных селеноорганических соединений. Важным моментом является способность соединения проявлять не только протекторное действие при совместном введении с токсикантом, но и нормализовать биохимические показатели при хроническом отравлении. Кроме того, само соединение должно быть безопасным, т.е. обладать собственной низкой токсичностью.

В связи со всем вышесказанным данная работа посвящена исследованию влияния 2,6-дифенил-4-(*p*-метоксифенил)-4Н-селенопирана на показатель эндогенной интоксикации при длительном и одноразовом введении препарата на фоне эндотоксемии. В качестве модели интоксикации применяли отравление кадмием.

Исследования проводились на самцах беспородных белых мышей со средней массой 22 ± 2 г. Животных разделили на 5 экспериментальных групп, каждая группа по 15 особей. Контрольную группу содержали на стандартном рационе. Вторая группа подвергалась воздействию CdSO₄ в концентрации 6,29 мг/сут. Третья группа животных получала исследуемый препарат 2,6-дифенил-4-(*p*-метоксифенил)-4Н-селенопиран в концентрации 0,146 мкг/сут. Четвертой группе на протяжении 7 дней вводили соль кадмия в концентрации 6,29 мг/сут, а на 8-й день вводили разовую дозу селеноорганического препарата в концентрации 0,146 мкг/сут. Пятая группа получала 2,6-дифенил-4-(*p*-метоксифенил)-4Н-селенопиран в концентрации 0,146 мкг/сут совместно с кадмием в концентрации 6,29 мг/сут. На время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария, согласно «Руко-



водству по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» [4].

Через 8 дней был произведен забор крови [5]. В качестве показателей эндогенной интоксикации в крови определяли: количество лейкоцитов (WBC), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, супероксиддисмутазы (СОД)), концентрацию продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), общего белка, альбумина, мочевины и креатинина. В качестве групп сравнения использовали контрольную* и кадмиевую группы**.

В последние годы исследованию синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) отводится важная роль. Под СЭИ подразумевается комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов. Показано, что эндотоксемия развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма [6, 7].

Первым и очень важным признаком токсичности соединения является показатель LD₅₀ –

среднелетальная доза. У неорганических форм селена она не превышает 10 мг/кг веса животного, у исследуемого препарата LD₅₀ (при введении в желудок) составляет >1000 мг/кг, что в соответствии с классификацией К. К. Сидорова позволяет отнести его к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности) [8]. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, исходя из LD₅₀ изучаемого соединения, можно отнести его к III классу опасности, т.е. умеренно опасным веществам [9]. К показателям эндогенной интоксикации относят количество лейкоцитов в крови, лейкоцитарный индекс интоксикации, компоненты перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, уровень общего белка, альбумина, креатинина и мочевины [10].

Полученные результаты приведены в таблице. Количество лейкоцитов в циркулирующей крови – важный диагностический показатель. Основной функцией лейкоцитов является защита организма от чужеродных агентов. Недельное введение кадмия привело к повышению уровня лейкоцитов в крови на 82%*. При эндогенных интоксикациях лейкоцитоз в основном обусловлен ускорением гранулоцитопоза с быстрым выходом лейкоцитов в кровь.

Показатели эндогенной интоксикации у 1–5 экспериментальных групп животных

Показатель	Экспериментальные группы									
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		5-я группа	
	<i>M ± m</i>	<i>p</i> *	<i>M ± m</i>	<i>p</i> *	<i>M ± m</i>	<i>p</i> *	<i>M ± m</i>	<i>p</i> *	<i>M ± m</i>	<i>p</i> *
WBC, К/мл	3.72±0.27	≥0.99	6.10±0.80	≥0.99	3.01±0.40	≤0.50	4.35±0.21	≤0.50	4.75±0.32	≤0.50
Каталаза, моль/мин*мг белка	21.73±2.87	≥0.99	80.66±4.81	≥0.99	24.68±2.99	≤0.50	74.45±5.81	≥0.99	24.86±3.33	≤0.50
СОД. Ед/мг белка	2.13±0.61	≥0.99	8.94±0.71	≥0.99	1.79±0.38	≤0.50	8.65±1.41	≥0.90	2.21±0.76	≤0.50
МДА, ммоль/л	2.65±0.08	≥0.99	7.64±0.52	≥0.99	2.63±0.91	≤0.50	6.09±0.06	≥0.99	2.78±0.07	≤0.50
ЛИИ	0.57±0.02	≤0.50	0.60±0.01	≤0.50	0.67±0.02	≤0.50	1.08±0.02	≥0.80	0.86±0.4	≥0.50
Общий белок, г/л	57.10±3.01	≥0.99	18.45±3.81	≥0.99	61.84±4.62	≤0.50	246.00±7.92	≥0.99	69.00±6.01	≤0.50
Креатинин, мкмоль/л	39.10±8.13	≥0.99	133.34±15.09	≥0.99	41.60±4.08	≤0.50	124.52±11.08	≥0.99	45.41±7.54	≤0.50
Мочевина, ммоль/л	0.30±0.03	≥0.99	5.67±0.06	≥0.99	0.90±0.002	≤0.90	2.17±0.02	≤0.50	0.11±0.03	≥0.60
Альбумин, г/л	20.00±6.84	≥0.99	9.00±2.09	≥0.99	18.3±4.51	≤0.50	15.50±4.92	≤0.50	22.36±4.77	≤0.50

Примечание. *p** – достоверность отличия от контрольной группы.

Однако ЛИИ существенно не изменился. Умеренное повышение свидетельствует об ограничении инфекционного процесса, либо об очаге некробиотических изменений ткани (рис. 1).

Практически при любой патологии и любым неблагоприятным воздействием на организм активируются процессы свободнорадикального окисления. Это приводит к напряжению механизмов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса, который является важным фактором развития воспалительных процессов. Результатом является накопление токсических

веществ, которые относят к эндотоксинам. Повышение в сыворотке крови МДА на 188%* 2-й группы животных, а также увеличение активности ферментов детоксикации активных форм кислорода (активность каталазы и СОД выросла на 271%* и 320%* соответственно) являются неспецифическими тестами эндотоксикоза. Возрастание МДА свидетельствует об увеличении проницаемости мембран и нарушении их целостности. Увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты – обычно компенсаторный признак в ответ на усиление образования активных форм кислорода (рис. 2).

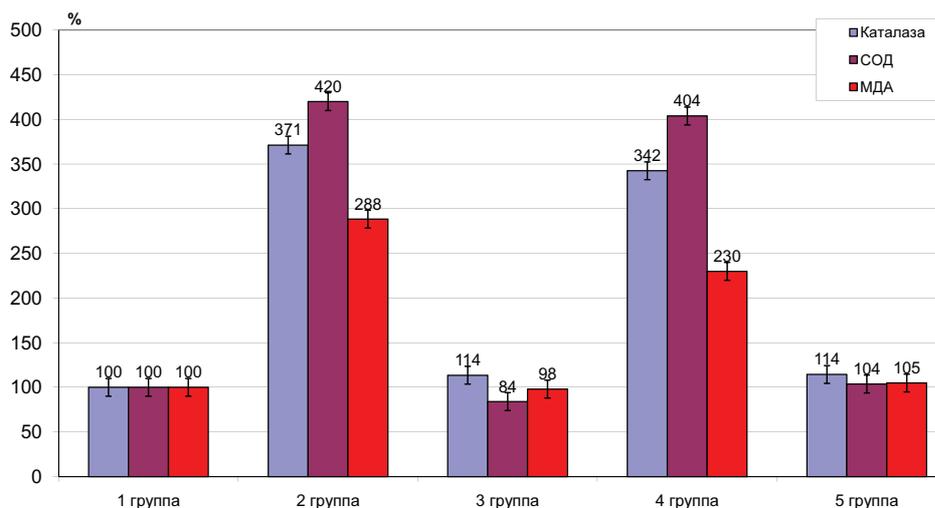


Рис. 1. Показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов у 1–5 экспериментальных групп животных

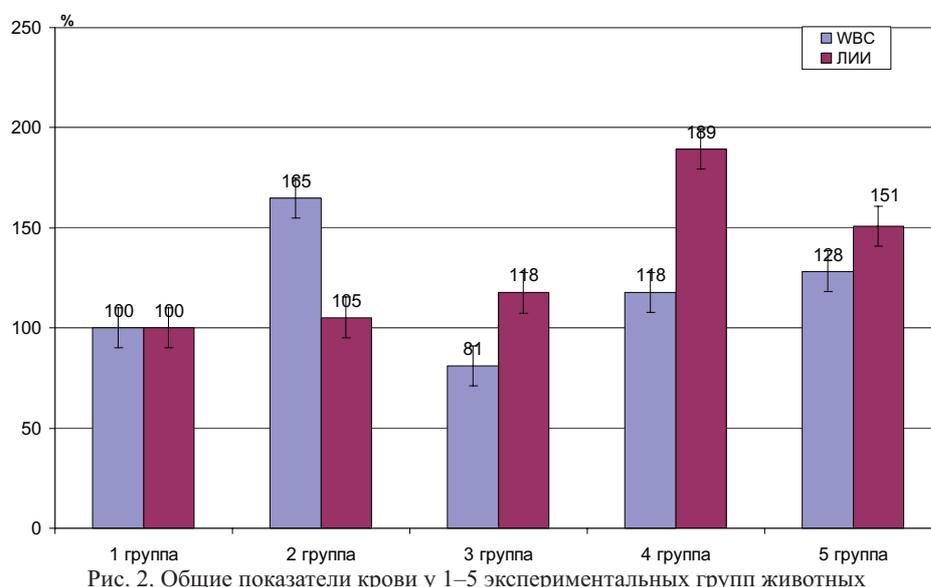


Рис. 2. Общие показатели крови у 1–5 экспериментальных групп животных

Снижение уровня общего белка в плазме крови на 68%* указывает на тяжелую эндогенную интоксикацию. Вероятнее всего, происходит снижение концентрации общего белка за счет альбуминовой фракции (альбумин снижен на 61%*). Альбумин, связывая и удаляя токсины, является важным фактором плазменной детоксикации.

Показателем эндогенной интоксикации и нарушением нейрогуморального контроля ЦНС является нарастание остаточного азота крови. Уровень мочевины вырос на 458%*, креатинина на 241%* в кадмиевой группе. Повышение мочевины может быть связано с деструкцией белков (общий белок крови снижается) и усилением катаболизма аминокислот с образованием большого количества аммиака, обезвреживающегося с образованием мочевины. Еще одной причиной может служить нарушение выведения остаточного азота с мочой (рис. 3).

При единоразовом введении селеносодержащего препарата на фоне отравления кадмием антитоксического эффекта выявлено не было. Более того, наблюдалось увеличение ЛИИ на 89%* и общего белка на 681%*, что свидетельствует об усиленном воспалительном процессе. Такие показатели, возможно, связаны с тем, что в течение 8 дней тяжелые металлы блокировали цитохром P₄₅₀, при помощи которого происходит метаболизация селенопирана. Поскольку цитохром P₄₅₀ отвечает за окисление ксенобиотиков, делающее возможным их последующую конъюгацию и выведение из организма, нарушение этой системы приводит к накоплению органических токсикантов в тканях и органах [11]. Тяжелые металлы ингибируют также и некоторые звенья второй фазы детоксикации, в ходе которой, собственно, и осуществляется конъюгация подвергшаяся

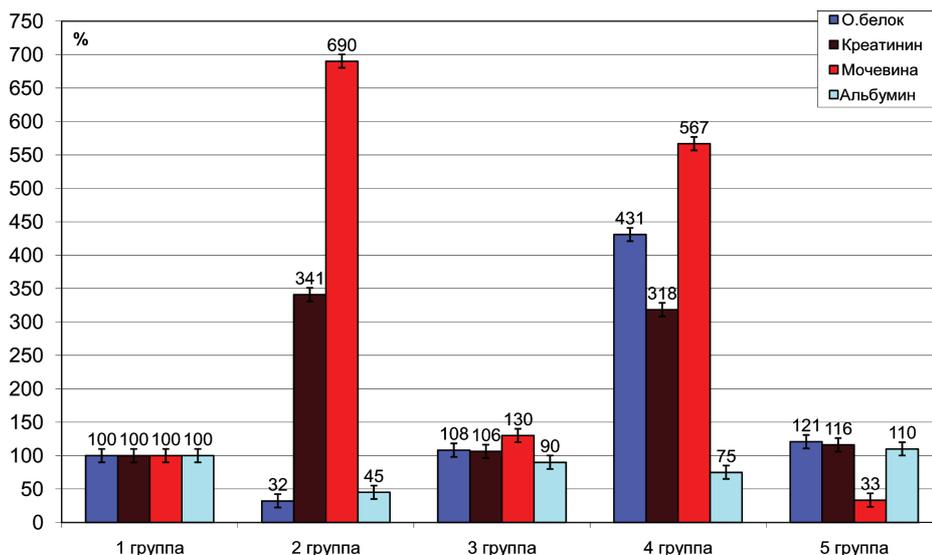


Рис. 3. Значение биохимических показателей крови у 1–5 экспериментальных групп животных

окислению. В отсутствии этого процесса селен не высвобождается из соединения и не проявляет мембрано-защитного действия, в результате наблюдается повышенная концентрация МДА (увеличение на 130%*), а также активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД – на 304%*, каталаза – на 243%*). Кроме того, цитохромы P₄₅₀ участвуют в метаболизме не только ксенобиотиков, но и эндогенных биологически активных веществ. Поэтому нарушение их синтеза или снижение активности может вызвать глубокие нарушения самых различных процессов в организмах животных.

При одновременном введении тяжелого металла и селенопирана наблюдается нивелирование общих (уровень лейкоцитов снижается на 53%***) и биохимических (снизилась активность каталазы и СОД на 69%** и 75%***) соответственно, концентрация МДА на 64%***, мочевины и креатинина на 100%** и 66%***) соответственно, общий белок вырос на 275%***) показателей крови, что свидетельствует о защитном действии исследуемого соединения.

Необходимо отметить, что исследуемое соединение не оказывает токсического воздействия на организм мышей – исследуемые показатели 3-й группы экспериментальных животных не отличаются от контрольных.

Таким образом, 2,6-дифенил-4-(п-метоксифенил)-4Н-селенопиран: 1) проявляет выраженный антиоксидантный эффект при параллельном введении с тяжелыми металлами; 2) не эффективен при хроническом отравлении кадмием; 3) обладает собственной низкой токсичностью и может быть рекомендован в качестве дополнительного источника селена.

Список литературы

1. *Lyn P.* Toxic Metals and Antioxidants: Part II: The Role of Antioxidants in Arsenic and Cadmium Toxicity // *Alternative Med. Review.* 2003. Vol. 8, № 2. P. 106–128.
2. *Тутельян В. А., Княжев В. А., Голубкина Н. А., Кушлинский Н. Е., Хотимченко С. А., Соколов Я. А.* Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Изд-во РАМН, 2002. 224 с.
3. *Гмошинский И. В., Мазо В. К.* Селен в питании: краткий обзор // *Medicina Altera.* 1999. № 4. С. 18–22.
4. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.
5. *Hem A., Smith A. J., Solberg P.* Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink // *Laboratory Animals.* 1998. № 32. P. 364–368.
6. *Нестеров А. С.* Показатели эндогенной интоксикации у больных хроническими дерматозами // *Биомедицинский журн.* 2006. Т. 7. С. 349–354.
7. *Гурова С. В., Аксенова В. М.* Оценка эндогенной интоксикации у телят, больных бронхопневмонией // *Ветеринария.* 2008. Т. VIII. 41 с.
8. *Сидоров К. К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // *Токсикология новых промышленных химических веществ.* М.: Медицина, 1973. Вып. 8. С. 47–51.
9. *Беленький М. А.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицина, 1963. 152 с.
10. *Аксенова В. М., Старкова А. В.* Диагностическая ценность определения уровня веществ средней молекулярной массы в плазме новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию // *Перм. мед. журн.* 1998. Т. 15, № 1. С. 25–28.
11. *Исидоров В. А.* Введение в химическую экотоксикологию: учеб. пособие. СПб.: Химиздат, 1999. 141 с.