

## МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 577.125.33 + 161.2

© 1993 г. А.В. Паранич, В.Ф. Почерняева, Г.М. Дубинская, В.П. Мищенко, Н.Г. Миронова, В.П. Гугало, В.В. Назарен

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ РЕДОКС-СИСТЕМЫ ВИТАМИНА Е В ТКАНЯХ ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС

В экспериментах на половозрелых крысах-самцах линии Вистар изучали влияние эмоксипина, цитомедина и эхинацеи пурпурной на изменение содержания жирорастворимых витаминов А, каротина, Е и его метаболитов – хинона и окисленного токоферола – в плазме крови, селезенке, печени и семенниках после облучения животных в дозе 5 Гр. Показано, что эти препараты мобилизуют внутренние резервы этих витаминов, способствуют эффективному функционированию редокс-системы витамина Е. Механизмы их влияния не одинаковы. Изученные препараты могут использоваться в качестве радиопротекторов, но истощают ресурсы жирорастворимых витаминов. Поэтому применение их должно быть в комплексе с витаминными препаратами.

*Эхинацея пурпурная, витамин Е, метаболиты витамина Е, облучение, цитомедин, эмоксипин, радиопротекторы, кровь, селезенка, печень, семенники, крысы.*

Как известно, ионизирующее излучение индуцирует в тканях цепные свободнорадикальные процессы, в ходе которых исчерпываются возможности ферментативных антиокислительных (АО) систем, а также расходуются низкомолекулярные АО, в частности жирорастворимые витамины Е, А, каротин [1]. От их количества и соотношения зависит микровязкость мембран клеток, в структуру которых часть из них входит. Витамин Е может легко восстанавливаться на границе липид – вода и таким образом регенерировать за счет других, более слабых АО [2–4]. Известно, что встроенный витамин Е проявляет свои АО-свойства, осуществляя раннюю защиту липидов мембран, что может быть фактором инструментальной оценки общего АО-потенциала [5]. Непосредственный вклад витамина Е в АО-статус организма не превышает 20% [6], но его роль значительнее [7, 8]. Прикладные аспекты обмена витамина Е и его вклада в антиокислительную активность (АОА) важны не только для понимания механизма действия, но и используются для скрининга лекарственных препаратов различного назначения, в том числе обладающих радиопротекторными свойствами [9–18]. Система витамина Е может оказаться чувствительной к ионизирующему излучению и к действию лекарственных препаратов, обладающих выраженным непосредственным АО или системным адаптогенным эффектом, что позволяет предполагать у них и радиопро-

текторное действие. Оценивая динамику уровня жирорастворимых витаминов, можно сделать вывод о характере действия препаратов и их возможной эффективности как радиопротекторов.

Целью настоящей работы было изучение изменения уровня жирорастворимых витаминов и их метаболитов в тканях облученных крыс на фоне введения предполагаемых радиопротекторов: эмоксипина, цитомедина и эхинацеи.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В экспериментах использовали самцов крыс линии Вистар массой 150–200 г. Животных, по 10 штук в группе, подвергали действию  $\gamma$ -излучения от источника  $^{60}\text{Co}$  в дозе 5 Гр; декапитацию осуществляли через 7 сут после облучения. Доза и экспозиция – как описано в [19–21]. Контроль – крысы, облученные без введения препаратов. Эмоксипин – крысам внутрибрюшинно вводили 0,1%-ный раствор эмоксипина (фармацевтический для инъекций) по 0,3 мл на крысу ежедневно в течение 3 сут до и 5 сут после облучения. Цитомедин – препарат полипептидной природы, выделенный из клеток крови в Полтавском медицинском стоматологическом институте, вводили внутрибрюшинно (раствор готовили ex tempore из кристаллического на физиологическом растворе) за 1 сут до и в течение 5 сут после облучения. Эхинацея – настойку эхинацеи пурпурной на 70%-ном спирте вводили с кормом из расчета 1 капля на крысу в 1 сут в течение 21 сут до и 7 сут после облучения. После декапитации животных отбирали плазму крови, печень, селезенку, семенники и замораживали в жидком азоте. Из дефростированных тканей готовили 20%-ный гомогенат на фосфатном буфере (рН 7,4). В полученных образцах изучали содержание витамина Е, токоферилхинона (ТФХ) и окисленного токоферола (ОТФ), витамина А и каротина спектрофотометрически после щелочного гидролиза и экстрагирования гексаном, как описано ранее [21], а также общую АОА тканей [21]. Полученные данные обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены данные об изменении исследованных параметров в плазме крови и селезенке. Влияние изучаемых препаратов на окислительно-восстановительную систему витамина Е не вызывает сомнений, но имеются и определенные особенности. Так, в плазме крови под действием эмоксипина повысился уровень витамина Е и его хинона, остальные же параметры остались без изменения. Цитомедин давал такой же эффект по уровню ТФХ, а содержание витамина Е увеличивалось недостоверно, но имелась тенденция к снижению содержания витамина А и каротина. Действие эхинацеи проявилось в снижении уровней витамина Е, его полностью окисленной формы (ОТФ), а содержание ТФХ и витамина А оказалось значительно выше контрольного уровня. Эти изменения могут свидетельствовать об усилении переноса кровью изучаемых веществ.

В селезенке облученных животных уровень витамина Е оказался достоверно ниже только под влиянием эхинацеи, а ТФХ и ОТФ – во всех случаях. Все исследуемые препараты увеличивали уровень каротина, а цитомедин и эхинацея уменьшали содержание витамина А. Такие изменения в этом радиочувствительном органе могут свидетельствовать об усиленном расходовании витамина А и Е, а также о повышенном "вымывании" их и их метаболитов из ткани селезенки. Увеличение уровня каротина может являться компенсаторной реакцией, поскольку он, с одной стороны, служит источником интенсивно расходуемого витамина А, а с другой – известен своими радиопротекторными свойствами [22].

В печени (табл. 2) все изучаемые препараты вызывали достоверное уменьшение уровня витаминов и их метаболитов. Этот факт наряду с известными из

Изменение содержания витаминов и их метаболитов  
в плазме крови и селезенке облученных крыс

Т а б л и ц а 1

Исследуемый параметр	Контроль облученный	Эмоксилин	Цитомедин	Эхинацея
Плазма крови				
Витамин Е, мкмоль/л	0,057 ± 0,008	0,092 ± 0,008*	0,071 ± 0,005	0,030 ± 0,003*
ТФХ, Д/мл	0,304 ± 0,032	0,424 ± 0,008*	0,412 ± 0,014*	0,440 ± 0,040*
ОТФ, мкмоль/мл	0,070 ± 0,002	0,050 ± 0,013	0,063 ± 0,010	0,030 ± 0,006*
Витамин А, мкмоль/мл	0,048 ± 0,007	0,058 ± 0,013	0,029 ± 0,006	0,100 ± 0,020*
Каротин, мкмоль/мл	0,040 ± 0,006	0,040 ± 0,004	0,027 ± 0,004	0,030 ± 0,006
Селезенка				
Витамин Е, мкмоль/г	0,56 ± 0,08	0,80 ± 0,14	0,38 ± 0,09	0,20 ± 0,02*
ТФХ, Д/г	3,66 ± 0,16	2,06 ± 0,36*	1,06 ± 0,24*	0,90 ± 0,06*
ОТФ, мкмоль/г	0,76 ± 0,07	0,20 ± 0,02*	0,24 ± 0,06*	0,18 ± 0,02*
Витамин А, мкмоль/г	0,69 ± 0,11	0,65 ± 0,10	0,35 ± 0,07*	0,40 ± 0,06*
Каротин, мкмоль/г	0,08 ± 0,02	0,24 ± 0,03*	0,24 ± 0,07*	0,26 ± 0,05*

Примечание. Во всех случаях  $n = 10$ .

\* Отличие от контроля достоверно,  $p < 0,05$ .

Изменение содержания витаминов и их метаболитов в печени  
и семенниках облученных крыс

Т а б л и ц а 2

Исследуемый параметр	Контроль облученный	Эмоксилин	Цитомедин	Эхинацея
Печень				
Витамин Е	0,64 ± 0,06	0,42 ± 0,05*	0,38 ± 0,04*	0,26 ± 0,01*
ТФХ	2,88 ± 0,22	1,32 ± 0,15*	1,52 ± 0,28*	1,72 ± 0,22*
ОТФ	0,56 ± 0,04	0,20 ± 0,05*	0,31 ± 0,06*	0,08 ± 0,01*
Витамин А	0,80 ± 0,08	0,52 ± 0,08*	0,41 ± 0,07*	0,32 ± 0,05*
Каротин	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,11 ± 0,02*	0,18 ± 0,03
Семенники				
Витамин Е	0,49 ± 0,10	0,32 ± 0,06	0,50 ± 0,08	0,20 ± 0,03*
ТФХ	2,56 ± 0,50	1,02 ± 0,22*	1,53 ± 0,12	1,00 ± 0,10*
ОТФ	0,51 ± 0,11	0,22 ± 0,04*	0,28 ± 0,08	0,16 ± 0,01*
Витамин А	0,45 ± 0,08	0,43 ± 0,08	0,54 ± 0,11	0,57 ± 0,06
Каротин	0,06 ± 0,01	0,22 ± 0,07*	0,16 ± 0,02*	0,20 ± 0,01*

Примечание. Обозначения такие же, как в табл. 1.

литературы сведениями о снижении после облучения активности многих АО-ферментов [23–26] свидетельствует об интенсивном расходовании жирорастворимых витаминов. При этом наблюдается изменение функционирования системы витамина Е. Исследуемые препараты вызывали мобилизацию этой системы, в результате чего он использовался максимально эффективно, поскольку количество ОТФ было достоверно ниже уровня контроля. ОТФ, как известно [27], образуется в невыгодных для организма реакциях, поскольку димеры токоферола не могут участвовать в реакциях регенерации до восстановленного витамина Е и, следовательно, АО-статус организма может быть существенно ослаблен.

Изменение общей антиокислительной активности тканей облученных крыс, отн. ед.

Условия опыта	Плазма крови	Селезенка	Печень	Семенники
Контроль облученный	0,6 ± 0,04	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,06
Эмоксипин	0,5 ± 0,04	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,05
Цитомедин	0,6 ± 0,03	0,2 ± 0,04	0,3 ± 0,08	0,2 ± 0,04
Эхинацея	0,7 ± 0,04*	0,8 ± 0,20*	0,9 ± 0,06*	1,1 ± 0,10*

Примечание. Обозначения такие же, как в табл. 1.

В семенниках (табл. 2) изучаемые параметры под влиянием препаратов в основном изменялись так же, как и в других органах, за исключением неизменного уровня витамина А.

По полученным данным можно сделать заключение, что, несмотря на различие в механизмах, действие изучаемых препаратов проявляется в интенсивном использовании в обменных процессах жирорастворимых витаминов и их интермедиатов. Причем эмоксипин, мобилизуя систему неферментативных АО, стимулирует ее функционирование без заметного истощения, вероятно, путем непосредственного включения в редокс-систему витамина Е. Цитомедин же, ускоряя мобилизацию внутренних ресурсов АО, приводит к быстрому истощению их запасов. Эхинацея также мобилизует эти АО-системы, причем их истощение происходит еще до действия ионизирующей радиации. Но тем не менее именно этот препарат оказал наиболее заметное влияние на общую АОА в изученных органах (табл. 3).

Таким образом, наши исследования показали, что изучаемые препараты могут мобилизовать все внутренние резервы АО-систем, приводить к обеспечению их полноценного функционирования, но при этом быстро истощают запасы жирорастворимых витаминов в организме облученных животных. Опираясь на данные литературы (работы Е.Б. Бурлаковой), нам удалось показать участие витамина Е в регуляции АОА в других тканях облученного организма, что указывает на существование общей закономерности реакции АО-системы, открытой Е.Б. Бурлаковой. Наши работы [21, 28] показали перспективность использования изучаемых параметров в качестве неспецифических показателей, отражающих адаптационные возможности организма к различным воздействиям. Описываемые в данной работе наблюдения позволяют предполагать наличие у изученных препаратов радиопрофилактических и радиопротекторных свойств, но в комбинации с витаминами или продуктами питания, обогащенными витаминами Е, С, А, каротином в эквимолярных соотношениях. Специфическое же влияние изучаемых препаратов как радиопротекторов продолжает изучаться.

Авторы выражают глубокую признательность фирме "АЛБЕТА" за финансирование исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рымаренко Т.В. // Хим.-фарм. журн. 1990. Т. 24. № 1. С. 4–12.
2. Эмануэль Н.М., Обухова Л.К., Бунто Т.В., Дьякова В.В. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1976. № 6. С. 789–794.
3. Бурлакова Е.Б., Аристархова С.А., Храпова Н.Г. // Витамины. Биохимия витамина Е и селена. Киев: Наук. думка, 1975. С. 30–36.
4. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. // Успехи химии. 1984. Т. 52. Вып. 3. С. 353–372.
5. Babiş A.V., Gebicki J.M., Sullivan D.R. // Atherosclerosis. 1990. V. 81. № 3. P. 175–182.

6. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Ред. Е.Б. Бурлакова. М.: Наука, 1975. 250 с.
7. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. // Arch. Biochem. and Biophys. 1990. V. 280. № 1. P. 1–8.
8. Michiels C., Remacle J. // Chem. and Phys. Lipids. 1987. V. 44. P. 209–226.
9. Бурлакова Е.Б., Дзюба Н.М., Пальмина Н.П., Эмануэль Н.М. // Докл. АН СССР. 1965. Т. 163. № 5. С. 1278–1281.
10. Аристархова С.А., Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б. и др. // Докл. АН СССР. 1976. Т. 228. № 1. С. 215–218.
11. Шишкина Л.Н., Бурлакова Е.Б., Дзюба Н.М. и др. // Радиобиология. 1974. Т. 14. Вып. 1. С. 35–38.
12. Шишкина Л.Н., Алесенко А.В., Пальмина Н.П., Бурлакова Е.Б. // Радиобиология. 1976. Т. 16. Вып. 1. С. 39–43.
13. Шишкина Л.Н., Пальмина Н.П., Бурлакова Е.Б. // Радиобиология. 1976. Т. 16. Вып. 2. С. 230–233.
14. Бурлакова Е.Б., Иваненко Г.Ф., Лебенгарц Я.Э., Шишкина Л.Н. // Радиобиология. 1977. Т. 17. Вып. 2. С. 216–220.
15. Пальмина Н.П., Гаинцева В.Д., Бурлакова Е.Б. // Матер. Всесоюз. совещ. "Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии", 15–18 октября 1980 г., Черногоровка. Т. 2. Черногоровка, 1980. С. 124–127.
16. Бурлакова Е.Б., Заславский Ю.А., Шишкина Л.Н. // Радиобиология. 1984. Т. 24. Вып. 4. С. 505–508.
17. Гацко Г.Г., Мажуль Л.М., Шаблинская О.В., Вольхина В.Е. // Радиобиология. 1990. Т. 30. № 3. С. 413–415.
18. Молочкина Е.М., Боровок Н.В., Бурлакова Е.Б. // Биол. мембраны. 1991. Т. 8. № 11. С. 1146–1147.
19. Барабой В.А. Лучевое поражение: острое лучевое поражение, полученное в эксперименте. М.: Изд-во МГУ, 1987. 229 с.
20. Паносян А.Г., Вацтанян Г.С., Петросян А.К. и др. // Журн. эксперим. и клин. медицины. 1989. Т. 29. № 1. С. 64–69.
21. Паранич А.В., Консесао А. де, Бугай Е.В., Копылов А.В. // Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 5. С. 743–750.
22. Murray A. // Phytochemistry. 1987. V. 21. № 2. P. 961–965.
23. Барабой В.А., Чеботарев Е.Е. // Радиобиология. 1986. Т. 26. Вып. 5. С. 591–597.
24. Утеишев А.Б. // Изв. АН КазССР. Сер. биол. 1988. № 3. С. 83–88.
25. Легонькова Л.Ф., Абакумов Г.З., Буцма М.И., Лукиенко П.И. // Вопр. мед. химии. 1990. Т. 36. № 3. С. 26–28.
26. Проскураков С.Я., Филева Т.И., Михайлов В.Ф., Поверенный А.М. // Радиобиология. 1989. Т. 29. Вып. 1. С. 13–16.
27. Kaouadji M.N., Jore D., Ferradini C. // Bioelectrochem. and Bioenerg. 1987. V. 18. № 1. P. 59–70.
28. Паранич А.В., Чайкина Л.А., Жарков С.В., Маковейчук В.Г. // Тез. докл. 1-го Всесоюз. радиобиол. съезда. М., 21–27 августа 1989 г. Т. 1. Пушино, 1989. С. 76–77.

Харьковский государственный университет

Поступила в редакцию  
13.07.92

**A.V. Paranich, V.F. Pochernyaeva, G.M. Dubinskaya, V.P. Mishchenko,  
N.G. Mironova, V.P. Gugalo, V.V. Nazarets**

#### **THE INFLUENCE OF PRESUMABLE RADIOPROTECTORS ON VITAMIN E REDOX SYSTEM IN IRRADIATED RAT TISSUES**

*State University of Kharkov*

In experiments with mature Wistar male rats under irradiation by dose of 5 Gy the effect of emoxypine, citomedine and echinacea purpurea on the content of liposoluble vitamin A, carotene, vitamin E and its metabolites (quinone and oxidized tocopherol) in blood plasma, spleen, liver and testes was studied. It was shown the drugs under study mobilized the internal reserves of these vitamins and promoted effective functioning of vitamin E redox system. Mechanisms of their action are different. The drugs might be used as radioprotectors, but they exhaust the reserves of the liposoluble vitamins. Therefore they should be used in a combination with vitamin preparations.