

# ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА С АНТИОКСИДАНТАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 615.07:616.001.6

Поступила 14.10.2010 г.



Л.В. Ловцова, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучение влияния сочетанного введения препаратов железа с антиоксидантами на показатели перекисного окисления липидов в тканях различных органов экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 130 нелинейных крысах-самцах. В ходе исследования определяли показатели индуцированной биохемилюминесценции и содержание малонового диальдегида в тканях кишечника, печени, селезенки, головного мозга экспериментальных животных на фоне введения сочетаний препаратов железа — железа сульфат+серин (Актиферрин) или железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер) — с антиоксидантами — этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидол) или витамином Е (Токоферола ацетат).

**Результаты.** В процессе применения сочетаний препаратов Актиферрин+Мексидол, а также Мальтофер+Токоферола ацетат в тканях всех исследованных органов баланс между про- и антиоксидантной системами не нарушается и достаточно эффективно проявляются механизмы антиоксидантной защиты. При сочетанном введении препаратов Актиферрин+Токоферола ацетат в таких органах, как кишечник, печень и селезенка, баланс между про- и антиоксидантной системами сохраняется. В головном мозге в течение периода исследования отмечается только интенсифицирующее действие на процесс перекисного окисления липидов с ослаблением активности антиоксидантной системы. При применении комбинации препаратов Мальтофер+Мексидол баланс между про- и антиоксидантной системами в тканях печени не нарушается. В тканях селезенки и головного мозга баланс между указанными системами является неустойчивым. В кишечнике через 5 сут препараты Мальтофер+Мексидол проявляют прооксидантную активность, а компенсаторные механизмы антиоксидантной защиты в течение анализируемого периода не определяются.

**Заключение.** Из исследованных комбинаций препаратов железа с антиоксидантами наиболее эффективными являются сочетания Актиферрин+Мексидол, а также Мальтофер+Токоферола ацетат. При сочетанном назначении препаратов железа с антиоксидантами необходимо учитывать их наибольшую комплементарность.

**Ключевые слова:** препараты железа, антиоксиданты, перекисное окисление липидов.

## English

## The study of complementarity of iron preparations with antioxidants in an experiment

L.V. Lovtsova, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology

Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod

**The aim of the investigation** is to study the effect of combined administration of iron preparations on lipid peroxidation indexes in tissues of various organs of experimental animals.

**Materials and Methods.** The experiment has been carried out on 130 non-pedigree male rats. As a part of the study there have been determined the indexes of induced biochemiluminescence and the content of malonic dialdehyde in tissues of intestine, liver, spleen and brain of experimental animals against the background of combined administration of iron preparations: ferric sulfate+serine (Aktiferrin) or ferric (III) hydroxide polymaltosate (Maltofer) — with antioxidants — ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) or vitamin E (Tocopherol acetate).

**Results.** In combined administration of preparations of Aktiferrin+Mexidol, as well as Maltofer+Tocopherol acetate in tissues of all the organs studied, the balance between pro- and antioxidant systems is not upset and the mechanisms of antioxidant protection develop rather effectively. When preparations of Aktiferrin+Tocopherol acetate are administered in combination in such organs as intestine, liver and spleen, the balance between pro- and antioxidant systems is kept. In brain, within the period of investigation there is observed an intensifying effect on lipid peroxidation process only, with antioxidant system activity being weakened. In combined administration of preparations of Maltofer+Mexidol, the balance between pro- and antioxidant systems in liver tissues is not disordered. In the tissues of spleen and brain the balance between the systems mentioned is unstable. In the intestine in 5 days the preparations of Maltofer+Mexidol show pro-oxidant activity while the compensatory mechanisms of antioxidant activity within the studied period do not develop.

Для контактов: Ловцова Любовь Валерьевна, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7 960-196-86-58; e-mail: farmnнов@mail.ru.

**Conclusion.** The most effective among the combinations of iron preparations with antioxidants analyzed are the following: Aktiferrin+Mexidol, as well as Maltofer+Tocopherol acetate. In combined administration of iron preparations with antioxidants, their highest complementarity should be taken into consideration.

**Key words:** iron preparations, antioxidants, lipid peroxidation.

У взрослого здорового человека в организме в среднем содержится около 3—5 г железа (40—50 мг/кг массы тела). Около 75% составляет так называемое функциональное железо (гемоглобин, миоглобин, гемовые и негемовые энзимы), менее 1% приходится на «транспортное» железо (трансферрин) и 25% составляют запасы железа (ферритин, гемосидерин) [1].

При железодефицитном состоянии и клинически выраженной его форме — железодефицитной анемии (ЖДА) — развивается тканевая гипоксия, вследствие чего активируется процесс свободно-радикального окисления (СРО). При длительном течении ЖДА не только отмечается активация процесса СРО, но и происходят истощение эндогенной антиоксидантной системы, нарушение баланса между про- и антиоксидантной системами [2, 3].

Препараты железа — основа заместительной терапии при данной патологии, они также могут активировать СРО. Это связано с тем, что железо является металлом с переменной валентностью, следовательно — катализатором образования активных форм кислорода [4].

Таким образом, при лечении ЖДА возникает необходимость коррекции изменений процесса СРО, обусловленных как явлениями гипоксии (одного из основных патогенетических звеньев данного заболевания), так и проводимой ферротерапией. Задача может быть решена на основе обоснованного выбора наиболее комбинированного с железосодержащим препаратом антиоксиданта. При этом влияние сочетанного введения препаратов железа с антиоксидантами на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных органах остается до настоящего времени малоизученным.

**Цель исследования** — изучение влияния сочетанного введения препаратов железа с антиоксидантами на показатели перекисного окисления липидов в тканях различных органов экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии в соответствии с планом НИР НижГМА (номер государственной регистрации 208.009.01) с использованием экспериментально-лабораторной базы Центральной научно-исследовательской лаборатории НижГМА.

Эксперименты проведены на 130 белых нелинейных крысах-самцах. Первоначально у животных определяли исходные гематологические показатели (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, содержание сывороточного железа). Затем создавали экспериментальную модель алиментарной ЖДА [5] и определяли исходный уровень показателей ПОЛ. На этапе моделирования ЖДА из эксперимента выведено 30 животных методом декапитации.

Оставшиеся животные распределены на пять групп.

Животным 1-й группы (n=20) перорально через зонд вводили препарат двухвалентного железа (железа сульфат+серин (Актиферрин)) в дозе 17,14 мг/кг в пересчете на  $Fe^{2+}$  (1,81 мл/кг) и внутримышечно этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) в дозе 25,71 мг/кг (0,51 мл/кг 5% раствора) в течение 5 сут; 2-й группы (n=20) — перорально Актиферрин в дозе 17,14 мг/кг и внутримышечно витамин Е (Токоферола ацетат) в дозе 8,57 мг/кг (0,09 мл/кг 10% раствора) в течение 5 сут; 3-й группы (n=20) — перорально препарат трехвалентного железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер) в дозе 17,14 мг/кг в пересчете на  $Fe^{3+}$  (0,34 мл/кг) и внутримышечно Мексидол в дозе 25,71 мг/кг в течение 5 сут; 4-й группы (n=20) — перорально Мальтофер в дозе 17,14 мг/кг и внутримышечно Токоферола ацетат в дозе 8,57 мг/кг в течение 5 сут. Животным контрольной группы (n=20) перорально вводили дистиллированную воду в объеме 0,5 мл в течение 5 сут.

Показатели ПОЛ определяли до начала (исходный уровень на фоне смоделированной ЖДА), а также через 1 и 5 сут введения препаратов железа с антиоксидантами. Объектом исследования являлись гомогенаты кишечника, печени, селезенки и головного мозга экспериментальных животных.

Активность процесса ПОЛ изучали с помощью метода индуцированной биохемилюминесценции на биохемилюминометре БХЛ-06 (НИИ «Биоавтоматика», Н. Новгород) [6]. При этом определяли: максимальную интенсивность свечения ( $I_{max}$ ), характеризующую потенциальную способность биологического объекта к СРО или свободно-радикальную активность; светосумму хемилюминесценции за 30 с (S), обратно пропорциональную общей антиоксидантной активности (АОА), а также тангенс угла наклона кинетической кривой хемилюминесценции ( $tg\alpha_2$ ), характеризующий скорость спада процесса СРО.

Содержание малонового диальдегида (МДА), указывающего на интенсивность процесса ПОЛ и являющегося маркером степени эндогенной интоксикации, исследовали по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу J.B. Smith [7]. Измерение оптической плотности осуществляли на спектрофотометре СФ-2000 (С.-Петербург).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью лицензионного статистического пакета STADIA 7.0/prof. Использовались параметрические и непараметрические критерии. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где M — средняя арифметическая, m — стандартная ошибка средней арифметической.

**Результаты.** Установлено, что комбинация Актиферрин+Мексидол в тканях кишечника обуслов-

ливают снижение уровня МДА (через 1 и 5 сут после введения) по сравнению с исходным уровнем — на 56,52% ( $p < 0,001$ ) и 56,88% ( $p < 0,001$ ) соответственно — и группой контроля ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно) (табл. 1). Кроме того, через 5 сут после введения указанной комбинации препаратов отмечается тенденция к увеличению общей АОА (соответственно, снижению показателя S) относительно исходного уровня, хотя эта активность и остается более низкой по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, в тканях кишечника комбинация Актиферрин+Мексидол проявляет антиоксидантное и ингибирующее действия на процесс ПОЛ, причем последнее — уже через 1 сут после введения.

В тканях печени сочетание препаратов Актиферрин+Мексидол через 1 сут вызывает повышение общей АОА (соответственно, снижение показателя S) по сравнению с исходным уровнем (на 19,34%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ) и обуславливает увеличение содержания МДА по сравнению с исходным уровнем

(на 67,44%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Через 5 сут указанная комбинация препаратов повышает общую АОА (соответственно, снижение показателя S) по сравнению с исходным уровнем (на 30,28%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ). При этом отмечается увеличение скорости спада процесса СРО относительно исходного уровня (на 10,53%;  $p < 0,05$ ), при котором, однако, указанный показатель остается более низким, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Кроме того, регистрируется снижение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (на 45,58%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в тканях печени комбинация Актиферрин+Мексидол через 1 сут после введения оказывает интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ при одновременном увеличении общей АОА, через 5 сут проявляет АОА и оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ.

В тканях селезенки комбинация препаратов Акти-

Таблица 1

**Динамика показателей ПОЛ в тканях кишечника при введении препаратов железа с антиоксидантами (M±m)**

Группы животных	Этапы исследования		
	Исходный уровень	1-е сутки	5-е сутки
<b>Максимальная интенсивность свечения (Imax), мВ</b>			
1-я	2,69±0,26	2,67±0,16	2,56±0,29
2-я	2,69±0,26	2,38±0,36	2,07±0,26
3-я	2,69±0,26	3,00±0,21	3,23±0,21**
4-я	2,69±0,26	2,04±0,17**	2,32±0,17
Контрольная	2,69±0,26	2,35±0,26	1,81±0,26*
<b>Светосумма хемилюминесценции (S), мВ</b>			
1-я	19,49±0,86	16,88±0,60*	19,40±1,30*
2-я	19,49±0,86	19,03±1,63	16,13±1,30*
3-я	19,49±0,86	19,50±0,35*	20,64±0,67*
4-я	19,49±0,86	14,82±0,78**	16,44±0,56*
Контрольная	19,49±0,86	17,95±0,69	15,88±0,61*
<b>Тангенс угла наклона кинетической кривой хемилюминесценции (tgα<sub>2</sub>)</b>			
1-я	1,42±0,17	1,44±0,10	1,33±0,14
2-я	1,42±0,17	1,16±0,14*	1,00±0,11*
3-я	1,42±0,17	1,42±0,14	1,47±0,11
4-я	1,42±0,17	1,12±0,09*	1,38±0,08*
Контрольная	1,42±0,17	1,46±0,15	1,49±0,17
<b>Малоновый диальдегид, нмоль/мл</b>			
1-я	2,76±0,13	1,20±0,05**	1,19±0,05**
2-я	2,76±0,13	1,81±0,14**	1,95±0,12*
3-я	2,76±0,13	2,09±0,05**	1,91±0,09*
4-я	2,76±0,13	1,65±0,10**	1,64±0,12*
Контрольная	2,76±0,13	2,44±0,09	1,72±0,16*

\* — статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем показателя; \* — по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

**Динамика показателей ПОЛ в тканях печени при введении препаратов железа с антиоксидантами (M±m)**

Группы животных	Этапы исследования		
	Исходный уровень	1-е сутки	5-е сутки
<b>Максимальная интенсивность свечения (Imax), мВ</b>			
1-я	3,88±0,18	3,51±0,23	3,23±0,20*
2-я	3,88±0,18	4,02±0,51	3,44±0,16
3-я	3,88±0,18	3,32±0,16**	2,75±0,18**
4-я	3,88±0,18	3,06±0,15**	2,34±0,15**
Контрольная	3,88±0,18	3,84±0,18	3,59±0,21
<b>Светосумма хемилюминесценции (S), мВ</b>			
1-я	17,01±0,72	13,72±1,47**	11,86±0,57**
2-я	17,01±0,72	14,41±0,37**	15,26±0,70
3-я	17,01±0,72	14,84±0,31**	11,99±0,57**
4-я	17,01±0,72	11,02±0,66**	8,51±0,46**
Контрольная	17,01±0,72	16,52±0,74	15,66±0,81
<b>Тангенс угла наклона кинетической кривой хемилюминесценции (tgα<sub>2</sub>)</b>			
1-я	1,71±0,06	2,10±0,13*	1,89±0,08**
2-я	1,71±0,06	1,60±0,05*	1,60±0,06*
3-я	1,71±0,06	1,58±0,03*	1,26±0,06**
4-я	1,71±0,06	1,51±0,06**	1,52±0,05**
Контрольная	1,71±0,06	1,93±0,06*	2,25±0,16*
<b>Малоновый диальдегид, нмоль/мл</b>			
1-я	2,15±0,07	3,60±0,18**	1,17±0,10**
2-я	2,15±0,07	1,40±0,10**	1,64±0,09*
3-я	2,15±0,07	1,84±0,06*	2,09±0,21*
4-я	2,15±0,07	1,49±0,10**	1,36±0,06*
Контрольная	2,15±0,07	1,92±0,08*	1,47±0,10*

\* — статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем показателя; \* — по сравнению с группой контроля.

феррин+Мексидол через 1 сут обуславливает повышение активности СРО, хотя и незначительное относительно исходного уровня, но отличающееся от снижения аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ). При этом происходит увеличение скорости спада процесса СРО по сравнению с исходным уровнем (на 52,78%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ). Кроме того, отмечается снижение содержания МДА по сравнению с исходным уровнем (на 53,91%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Через 5 сут в тканях селезенки регистрируется тенденция к увеличению скорости спада процесса СРО относительно исходного уровня, при котором указанный показатель остается более низким по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Одновременно снижается содержание МДА по сравнению с исходным уровнем (на 36,66%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ).

Следовательно, в тканях селезенки комбинация Активферрин+Мексидол через 1 сут после введения проявляет прооксидантную активность при одновре-

менном ускорении спада процесса СРО и оказывает ингибирующее действие на процесс СРО. Через 5 сут указанное сочетание препаратов также оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ, при котором спад процесса СРО протекает быстрее.

В тканях головного мозга сочетание Активферрин+Мексидол через 1 сут вызывает повышение активности СРО по сравнению с исходным уровнем (на 31,92%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ), обуславливая при этом снижение общей АОА (соответственно, повышение показателя S) по сравнению с исходным уровнем (на 27,79%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 4). Кроме того, на фоне указанной комбинации препаратов отмечается увеличение скорости спада процесса СРО по сравнению с исходным уровнем (на 32,45%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ), регистрируется повышение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (на 41,76%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ).

Через 5 сут отмечается тенденция к повышению

Таблица 3

**Динамика показателей ПОЛ в тканях селезенки при введении препаратов железа с антиоксидантами (M±m)**

Группы животных	Этапы исследования		
	Исходный уровень	1-е сутки	5-е сутки
<b>Максимальная интенсивность свечения (Imax), мВ</b>			
1-я	4,35±0,25	4,70±0,26*	3,66±0,34
2-я	4,35±0,25	4,62±0,38*	3,50±0,28*
3-я	4,35±0,25	3,17±0,17**	4,41±0,31*
4-я	4,35±0,25	2,90±0,26**	4,01±0,24*
Контрольная	4,35±0,25	3,84±0,25	3,03±0,25*
<b>Светосумма хемилюминесценции (S), мВ</b>			
1-я	55,05±1,83	44,83±2,91*	40,69±2,33*
2-я	55,05±1,83	48,91±2,14*	44,44±3,08*
3-я	55,05±1,83	36,88±1,8**	40,01±2,42*
4-я	55,05±1,83	48,78±2,82*	50,01±1,82**
Контрольная	55,05±1,83	49,24±1,91*	39,63±1,80*
<b>Тангенс угла наклона кинетической кривой хемилюминесценции (tgα<sub>2</sub>)</b>			
1-я	1,08±0,07	1,65±0,14**	1,11±0,08*
2-я	1,08±0,07	1,22±0,06*	1,05±0,05*
3-я	1,08±0,07	0,98±0,06*	1,25±0,11*
4-я	1,08±0,07	0,74±0,05**	1,13±0,06*
Контрольная	1,08±0,07	1,21±0,07*	1,49±0,06*
<b>Малоновый диальдегид, нмоль/мл</b>			
1-я	3,71±0,13	1,71±0,12**	2,35±0,12**
2-я	3,71±0,13	3,16±0,16*	3,47±0,08*
3-я	3,71±0,13	3,66±0,12	2,87±0,17*
4-я	3,71±0,13	3,11±0,20*	3,06±0,20*
Контрольная	3,71±0,13	3,55±0,16	2,94±0,14*

\* — статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем показателя; \* — по сравнению с группой контроля.

Таблица 4

**Динамика показателей ПОЛ в тканях головного мозга при введении препаратов железа с антиоксидантами (M±m)**

Группы животных	Этапы исследования		
	Исходный уровень	1-е сутки	5-е сутки
<b>Максимальная интенсивность свечения (Imax), мВ</b>			
1-я	3,54±0,28	4,67±0,32**	3,59±0,30
2-я	3,54±0,28	3,28±0,34	3,19±0,28
3-я	3,54±0,28	3,48±0,34	4,06±0,30*
4-я	3,54±0,28	3,08±0,30	3,24±0,31
Контрольная	3,54±0,28	3,40±0,28	3,03±0,33*
<b>Светосумма хемилюминесценции (S), мВ</b>			
1-я	25,66±0,88	32,79±1,86**	24,90±1,16
2-я	25,66±0,88	28,79±0,92**	27,19±0,70*
3-я	25,66±0,88	27,19±0,64*	28,72±1,08**
4-я	25,66±0,88	23,89±0,53	23,22±1,02
Контрольная	25,66±0,88	24,72±0,78	23,57±0,82
<b>Тангенс угла наклона кинетической кривой хемилюминесценции (tgα<sub>2</sub>)</b>			
1-я	1,51±0,06	2,00±0,12**	1,66±0,05*
2-я	1,51±0,06	1,34±0,09*	1,32±0,05**
3-я	1,51±0,06	1,51±0,07	1,61±0,09*
4-я	1,51±0,06	1,31±0,06**	1,66±0,13**
Контрольная	1,51±0,06	1,71±0,08*	2,01±0,06*
<b>Малоновый диальдегид, нмоль/мл</b>			
1-я	3,40±0,43	4,82±0,39**	3,97±0,27*
2-я	3,40±0,43	4,40±0,33*	5,09±0,31**
3-я	3,40±0,43	3,60±0,28	3,67±0,37*
4-я	3,40±0,43	4,60±0,35**	4,71±0,32**
Контрольная	3,40±0,43	3,10±0,40	2,29±0,41

\* — статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем показателя; \* — по сравнению с группой контроля.



скорости спада процесса СРО относительно исходного уровня, при которой указанный показатель остается более низким по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ), а также тенденция к повышению концентрации МДА относительно исходного уровня в отличие от снижения аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, в тканях головного мозга комбинация Актиферрин+Мексидол через 1 сут после введения проявляет прооксидантную активность при одновременном ускорении спада процесса СРО, а также оказывает интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ. Через 5 сут на фоне указанной комбинации препаратов также отмечается небольшое увеличение интенсивности при одновременном повышении скорости спада процесса СРО.

Полученные результаты свидетельствуют, что при использовании сочетания препаратов Актиферрин+Мексидол в тканях всех исследованных органов баланс между про- и антиоксидантными системами не нарушается и достаточно эффективно проявляются механизмы антиоксидантной защиты.

Механизм влияния сочетания *Актиферрин+Токоферола ацетат* в тканях кишечника характеризует снижение скорости спада процесса СРО через 1 и 5 сут после введения ( $p < 0,05$  на обоих этапах по сравнению с группой контроля). При этом отмечается уменьшение содержания МДА по сравнению с исходным уровнем (на 34,42%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ) через 1 сут после введения (см. табл. 1).

Следовательно, в тканях кишечника это сочетание препаратов снижает активность процесса ПОЛ на обоих исследованных этапах.

В тканях печени под влиянием комбинации препаратов Актиферрин+Токоферола ацетат происходит увеличение общей АОА (соответственно, снижение показателя S) по сравнению с исходной величиной (на 15,29%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ) через 1 сут после введения. Кроме того, отмечается снижение скорости спада процесса СРО по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  через 1 и 5 сут соответственно), а также регистрируется уменьшение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (на 34,88%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ) через 1 сут после введения (см. табл. 2).

Таким образом, в тканях печени данное сочетание препаратов уже через 1 сут после введения оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ при одновременном увеличении общей АОА и замедлении спада процесса СРО.

В тканях селезенки указанные препараты через 1 сут вызывают увеличение активности СРО по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Кроме того, через 5 сут происходит снижение скорости спада процесса СРО по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). При этом через 5 сут регистрируется тенденция к снижению содержания МДА относительно исходного уровня, при которой указанный показатель остается более высоким по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 3).

Следовательно, в тканях селезенки эти препараты через 1 сут проявляют прооксидантную активность, а

через 5 сут обуславливают снижение активности процесса ПОЛ.

В тканях головного мозга препараты Актиферрин+Токоферола ацетат при их сочетанном применении через 1 сут вызывают снижение общей АОА (соответственно, повышение показателя S) по сравнению с исходным уровнем (на 12,20%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ), обуславливают тенденцию к уменьшению скорости спада процесса СРО относительно исходного уровня, отличающуюся от повышения аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,01$ ), а также тенденцию к увеличению концентрации МДА относительно исходного уровня в отличие от противоположной динамики аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 4). Через 5 сут эти препараты вызывают снижение общей АОА (соответственно, повышение показателя S), хотя и незначительное по сравнению с исходным уровнем, но отличающееся от изменений аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,01$ ). При этом отмечается уменьшение скорости спада процесса СРО по сравнению с исходным уровнем (на 12,58%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ). Кроме того, регистрируется увеличение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (на 49,71%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, сочетание Актиферрин+Токоферола ацетат в тканях головного мозга на двух исследованных этапах оказывает интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ с ослаблением антиоксидантной защиты.

Вышеизложенное свидетельствует, что при сочетанном применении препаратов Актиферрин+Токоферола ацетат в таких органах, как кишечник, печень и селезенка, баланс между про- и антиоксидантными системами не нарушается. В головном мозге в течение периода исследования отмечается только интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ с ослаблением активности антиоксидантной системы.

В механизме влияния сочетания препаратов *Мальтофер+Мексидол* на процесс ПОЛ в тканях кишечника через 1 сут после введения отмечается снижение общей АОА (соответственно, увеличение показателя S) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При этом происходит уменьшение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (на 24,28%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ). Через 5 сут указанная комбинация приводит к повышению активности СРО по сравнению с исходным уровнем (на 20,07%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ), при этом снижается общая АОА (соответственно, увеличивается показатель S) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1).

Следовательно, в тканях кишечника препарат Мальтофер в комбинации с Мексидолом уже через 1 сут оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ со снижением общей АОА, через 5 сут проявляет прооксидантную активность.

В тканях печени комбинация Мальтофер+Мексидол обуславливает снижение активности СРО по сравнению с исходным уровнем — через 1 и 5 сут соответственно на 14,43% ( $p < 0,05$ ) и 29,12% ( $p < 0,001$ ) и группой конт-

роля ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно), вызывает увеличение общей АОА (соответственно, снижение показателя **S**) относительно исходного уровня — через 1 и 5 сут на 12,76% ( $p < 0,05$ ) и 29,51% ( $p < 0,001$ ) и группы контроля ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). При этом через 1 сут отмечается незначительное по сравнению с исходным уровнем, но существенное по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) уменьшение скорости спада процесса СРО, через 5 сут — не только по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), но и с исходным уровнем (на 26,32%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, через 5 сут регистрируется тенденция к снижению концентрации МДА относительно исходного уровня, при которой указанный показатель остается более высоким по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 2).

Таким образом, в тканях печени комбинация препаратов Мальтофер+Мексидол через 1 и 5 сут после введения проявляет антиоксидантное действие, при котором спад процесса СРО протекает медленнее. Кроме того, через 5 сут она оказывает слабое ингибирующее действие на процесс ПОЛ.

В тканях селезенки указанное сочетание препаратов через 1 сут вызывает снижение активности СРО по сравнению с исходным уровнем (на 27,13%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ), обуславливает увеличение общей АОА (соответственно, уменьшение показателя **S**) по сравнению с исходным уровнем (на 33,01%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ). При этом отмечается снижение скорости спада процесса СРО, хотя и незначительное относительно исходного уровня, но существенное по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Через 5 сут введения указанные препараты обуславливают небольшое (по сравнению с исходным уровнем) увеличение активности СРО, в отличие от снижения аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,01$ ). При этом отмечается тенденция к росту относительно исходного значения скорости спада процесса СРО, при которой указанный показатель остается более низким по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 3).

Следовательно, в тканях селезенки сочетание препаратов Мальтофер+Мексидол через 1 сут оказывает антиоксидантное действие, при котором спад процесса СРО протекает медленнее. Через 5 сут указанная комбинация препаратов проявляет прооксидантную активность с небольшим ускорением спада процесса СРО.

В тканях головного мозга комбинация Мальтофер+Мексидол способствует снижению общей АОА (соответственно, увеличению показателя **S**) через 1 сут — незначительному относительно исходного уровня, но существенному по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), а через 5 сут — статистически значимому по сравнению не только с группой контроля ( $p < 0,001$ ), но и с исходным уровнем (на 11,93%;  $p < 0,05$ ). При этом через 5 сут отмечается повышение активности СРО, хотя и незначительное по сравнению с исходным уровнем, но отличающееся от снижения аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Кроме того, на данном этапе исследования регистрируется тенденция к увеличению скорости спада процесса СРО относительно ис-

ходного уровня, при которой указанный показатель остается более низким по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), а также отмечается рост концентрации МДА по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 4).

Таким образом, комбинация препаратов Мальтофер+Мексидол в тканях головного мозга через 1 сут снижает общую АОА, через 5 сут оказывает прооксидантное и интенсифицирующее действия на процесс ПОЛ при небольшом ускорении спада процесса СРО.

Полученные данные свидетельствуют, что при использовании сочетания препаратов Мальтофер+Мексидол в тканях печени баланс между про- и антиоксидантными системами не нарушается. В тканях селезенки и головного мозга баланс между указанными системами является неустойчивым. В кишечнике через 5 сут препараты Мальтофер+Мексидол обнаруживают прооксидантную активность, а компенсаторные механизмы антиоксидантной защиты в течение анализируемого периода не проявляются.

Механизм влияния комбинации препаратов *Мальтофер+Токоферола ацетат* на процесс ПОЛ в тканях кишечника через 1 сут после введения характеризует снижение активности СРО по сравнению с исходным уровнем (на 24,16%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ). При этом на указанном этапе отмечается рост значения АОА (соответственно, снижение показателя **S**) по сравнению с исходным уровнем (на 23,96%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ), а также уменьшение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (на 40,22%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ). Кроме того, регистрируется снижение скорости спада процесса СРО, хотя и незначительное относительно исходного уровня, но отличающееся от увеличения аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,05$  через 1 и 5 сут после введения) (см. табл. 1).

Следовательно, в тканях кишечника комбинация препаратов Мальтофер+Токоферола ацетат уже через 1 сут проявляет АОА и оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ. При этом спад процесса СРО протекает медленнее. Последний из указанных эффектов регистрируется и через 5 сут после введения изучаемого сочетания препаратов.

В тканях печени сочетание данных препаратов обуславливает снижение активности СРО по сравнению с исходной величиной на 21,13% ( $p < 0,01$ ) и 39,69% ( $p < 0,001$ ) соответственно через 1 и 5 сут и группой контроля ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно). Кроме того, на фоне введения указанной комбинации препаратов происходит повышение общей АОА (уменьшение показателя **S**) по сравнению с исходным уровнем — через 1 и 5 сут соответственно на 35,21% ( $p < 0,001$ ) и 49,97% ( $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$  на обоих указанных этапах). При этом регистрируется уменьшение скорости спада процесса СРО через 1 сут по сравнению с исходным уровнем (на 11,70%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ), через 5 сут — по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Кроме того, через 1 сут отмечается снижение содержания МДА по сравнению с исходным уровнем (на 30,70%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 2).

Таким образом, в тканях печени комбинация препаратов Мальтофер+Токоферола ацетат через 1 и 5 сут после введения оказывает антиоксидантное действие, при котором спад процесса СРО протекает медленнее. Кроме того, данная комбинация через 1 сут проявляет также ингибирующее действие на процесс ПОЛ.

В тканях селезенки комбинация указанных препаратов через 1 сут вызывает снижение активности СРО по сравнению с исходным уровнем (на 33,33%;  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,05$ ), а также уменьшение скорости спада процесса СРО по сравнению с исходным уровнем (на 31,48%;  $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ). Через 5 сут отмечается некоторое снижение относительно исходного уровня активности СРО, при котором она остается более высокой по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ). При этом регистрируется увеличение общей АОА (соответственно, снижение показателя S) относительно исходного уровня на 9,16% ( $p < 0,05$ ), при котором эта активность остается более низкой по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Отмечается тенденция к повышению скорости спада процесса СРО относительно исходного уровня, при которой эта скорость остается более низкой по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 3).

Следовательно, сочетание препаратов Мальтофер+Токоферола ацетат через 1 сут уменьшает потенциальную способность тканей селезенки к СРО, спад процесса СРО при этом протекает медленнее. Через 5 сут указанная комбинация препаратов проявляет антиоксидантную активность.

В тканях головного мозга сочетание Мальтофер+Токоферола ацетат обуславливает снижение скорости спада процесса СРО по сравнению с исходным уровнем (на 13,25%;  $p < 0,05$ ) и группой контроля ( $p < 0,01$ ) через 1 сут после введения, а также повышение относительно исходного уровня скорости спада процесса СРО (на 9,93%;  $p < 0,01$ ), при котором эта скорость остается более низкой по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) — через 5 сут после введения. Кроме того, увеличивается концентрация МДА через 1 и 5 сут после введения по сравнению с исходным уровнем — на 35,29% ( $p < 0,05$ ) и 38,53% ( $p < 0,05$ ) соответственно — и с группой контроля ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно) (см. табл. 4).

Таким образом, комбинация препаратов Мальтофер+Токоферола ацетат в тканях головного мозга через 1 сут оказывает интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ, при котором спад процесса протекает медленнее, через 5 сут также проявляет интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ, но спад процесса СРО при этом протекает быстрее, что показывает усиление антиоксидантной защиты.

Эти данные свидетельствуют о том, что при сочетанном применении препаратов Мальтофер+Токоферола ацетат в течение анализируемого периода в тканях всех исследованных органов баланс между про- и антиоксидантной системами не нарушается и проявляются механизмы антиоксидантной защиты.

**Обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что в тканях различных органов эксперимен-

тальных животных механизмы действий изученных комбинаций препаратов железа с антиоксидантами на процесс ПОЛ и антиоксидантную защиту характеризуются специфическими для каждого сочетания изменениями исследованных показателей, что согласуется с данными литературы об особенностях проявления АОА в зависимости от химической структуры антиоксиданта и действия его в том или ином органе [8, 9].

Обращает на себя внимание, что в некоторых органах изученные комбинации проявляют прооксидантную активность и оказывают интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ. В частности, в тканях головного мозга все изученные сочетания препаратов увеличивают содержание МДА, что свидетельствует о повышении интенсивности процесса ПОЛ в указанном органе и, по-видимому, связано с особенностями его функциональной и метаболической активности [10].

Кроме того, в результате исследований установлено, что возможны различные варианты развития процесса СРО на фоне введения препаратов железа с антиоксидантами. Так, комбинация Актиферрин+Мексидол оказывает прооксидантное действие в тканях селезенки через 1 сут после введения при одновременном ускорении спада процесса СРО и снижении его интенсивности. Следовательно, при использовании указанного сочетания препаратов компенсаторные механизмы антиоксидантной защиты проявляются на том же этапе, на котором отмечается увеличение свободно-радикальной активности. Кроме того, возможен вариант, когда компенсаторное усиление антиоксидантной защиты происходит отсроченно. Так, комбинация Актиферрин+Токоферола ацетат в тканях селезенки через 1 сут обуславливает прооксидантное действие без усиления антиоксидантной защиты, а снижение активности процесса ПОЛ на ее фоне отмечается только через 5 сут. Третий вариант — это когда компенсаторные механизмы антиоксидантной защиты не проявляются вообще в течение периода наблюдения. В частности, сочетание препаратов Актиферрин+Токоферола ацетат в тканях головного мозга оказывает интенсифицирующее действие на процесс ПОЛ с ослаблением антиоксидантной защиты как через 1 сут, так и через 5 сут после введения.

Все сказанное позволяет сделать вывод о том, что критерием эффективности сочетанного применения препаратов железа с антиоксидантами является сохранение баланса между про- и антиоксидантными системами в процессе их использования и соответствие компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты степени выраженности активации процесса ПОЛ. С этих позиций из всех изученных комбинаций наиболее оптимальными являются сочетания препаратов Актиферрин+Мексидол, а также Мальтофер+Токоферола ацетат.

Полученные данные свидетельствуют об определенной комплементарности препаратов железа с антиоксидантами, которая обусловлена, по-видимому, особенностями фармакокинетики препаратов изучаемых фармакологических групп. В частности, известно, что Токоферол в наибольших концентрациях обнаружива-

ется в ретикулоэндотелиальной системе, т.е. там же, где и гидроксидполимальтозный комплекс железа [11].

**Заключение.** При коротком курсе применения (в течение 5 сут) наиболее эффективными являются сочетания препаратов Актиферрин+Мексидол, а также Мальтофер+Токоферола ацетат. При сочетанном применении данных препаратов железа с антиоксидантами необходимо учитывать их наибольшую комплементарность. Назначение антиоксидантной терапии, длительность ее должны быть обоснованы с учетом состояния окислительно-восстановительного статуса больного.

### Литература

1. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2000; 688 с.
2. *Новиков В.Е., Левченкова О.С., Парфенов Э.А.* Фармакологически совместимые антиоксиданты в коррекции острой гипоксии. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Смоленск; 2005; с. 363—364.
3. *Бегова С.В., Османова З.М., Омаров Н.С.* Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2007; 6(3): 23—27.
4. *Mozuraityte R., Rustad T., Storro I.* The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes. *J Agric Food Chem* 2008; 56(2): 537—543.
5. МУК 2.3.2.721—98. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. М; 1998; 30 с.
6. *Кузьмина Е.Н., Нелюбин А.С., Щенникова М.К.* Применение индуцированной ХЛ для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. В кн.: Биохимия и биофизика микробиологов. Горький; 1983; с. 41—48.
7. *Smith J.B., Ingerman C.M., Silver M.I.* Malondialdehyde formation as an indication of prostaglandin production by human platelets. *J Lab Clin Med* 1976; 88(4): 167—172.
8. *Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г.* Роль Токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран. *Биол мембраны* 1998; 15(2): 137—167.
9. *Gallwitz H., Bonse S., Martinez-Cruz A. et al.* Ajoene is an inhibitor and substrate of human glutathione reductase and *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase: crystallographic, kinetic and spectroscopic studies. *J Med Chem* 1999; 42(3): 364—372.
10. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб: Медицинская пресса; 2006; 400 с.
11. *Наумов В.З., Ющенко А.А., Теплый Д.Л. и др.* Сравнительное изучение антиоксидантного действия солюсульфона и  $\alpha$ -токоферола. *Бюлл экспер биол и мед* 2000; 1: 48—49.