

Е.Л. Алькевич¹, Е.А. Стаценко², Т.В. Трухачева¹

**Первичная антиоксидантная активность лекарственных средств,
обладающих антигипоксантами активностью**
1 РУП «БелМедПрепараты»

2 ГУ «НИИ физической культуры и спорта Республики Беларусь»

Настоящие исследования были проведены с целью раскрытия всесторонних эффектов действия лекарственных средств разных фармакологических групп, обладающих антигипоксантами и вторичной антиоксидантной активностью. Применение метода фотохемилюминесценции для анализа антиоксидантных свойств лекарственных средств из группы вторичных антиоксидантов и антигипоксантами показало, что Бемитил и Триметазидин обладают высокой антиоксидантной активностью, которая сопоставима с активностью первичного антиоксиданта α -токоферола ацетата. Мексидол (Мексibel) и Эмоксипин (РУП «Белмедпрепараты») обладают умеренно выраженными свойствами первичных антиоксидантов. Выявленная первичная антиоксидантная активность препаратов успешно дополняет ранее доказанные вторичные антиоксидантные и антигипоксантами свойства вышеперечисленных препаратов. Существующие в настоящее время методы определения антиоксидантной активности, различающиеся по типу источника окисления, окисляемому соединению и способу измерения окисленного соединения дают широкий набор результатов, которые нельзя использовать по отдельности, а результаты рекомендуют интерпретировать с осторожностью. Данные, полученные в нашей тест-системе несколько не могут указывать на отсутствие антигипоксантами или вторичной антиоксидантной активностей.

Ключевые слова: гипоксия, лекарственные средства, антиоксидантная активность

Поскольку гипоксия является универсальным патологическим процессом, лежащим в основе появления и прогрессирования заболеваний различной этиологии, поиск и изучение эффективности препаратов, обладающих антигипоксантами и собственно антиоксидантной активностью, не теряют актуальность в клинической практике. Не меньший интерес представляют указанные препараты и в практике спортивной медицины, где преследуется цель устранить или минимизировать негативные эффекты нагрузочной гипоксии на здоровье спортсмена, не снижая при этом ее тренировочного эффекта, направленного на повышение функционального резерва организма.

Перспективным направлением защиты организма в условиях гипоксии и стимуляции репаративно-восстановительных процессов после различных повреждений является применение лекарственных средств, способных корригировать нарушения энергетического обмена и тормозить активацию процессов перекисного окисления в клетке, уменьшать образование токсических метаболитов во время напряженной мышечной деятельности и снижать их повреждающее действие.

Лекарственные средства, обладающие указанными свойствами, относятся к разным фармакологическим группам и могут быть условно классифицированы на препараты с первичной антиоксидантной активностью (способные инактивировать непосредственно свободные радикалы кислорода, устраняя их действие) и со вторичными антиоксидантными свойствами (повышают устойчивость организма к гипоксии путем активации ферментов антиоксидантной системы защиты, коррекции недостаточной или

избыточной активности определенных органов и систем, перестройки обменных процессы, определяющих энергообеспечение тканей). Таким образом, фармакологически активное вещество может не обладать выраженными антиоксидантными свойствами, но существенно повышать устойчивость организма к гипоксии за счет регуляторных механизмов, которые будут проявляться *in vivo*: в условиях целостного организма или на лабораторной модели клеток. Однако определение собственно первичных антиоксидантных свойств разных лекарственных средств в различных тестсистемах также представляет научно-практический интерес.

Цель и задачи исследования. Настоящие исследования были проведены с целью раскрытия всесторонних эффектов действия лекарственных средств разных фармакологических групп, обладающих антигипоксантами и вторичной антиоксидантной активностью. Нами были изучены антиоксидантные свойства и проведена сравнительная характеристика Мексидола (Мексибела), Эмоксипина, Бемитила, Триметазидина и Милдроната (последние два находятся на стадии регистрации). В качестве препарата сравнения была изучена антиоксидантная активность α -токоферола ацетата (Витамина Е). Субстанции перечисленных препаратов были предоставлены РУП «Белмедпрепараты».

Материалы и методы. В работе использовали набор для определения антиоксидантной способности жирорастворимых веществ ACL для прибора Photochem, Analytik Jena; набор для определения антиоксидантной способности водорастворимых веществ ACW; метанол для ВЭЖХ, 99,9%, Merck; Гексан, ч, Кристохром. Для исследований в случайном порядке были отобраны по пять образцов лекарственных средств каждого наименования из разных производственных партий.

Для определения водо- и жирорастворимой интегральной антиоксидантной активности фармакологических препаратов применяли метод фотохемилюминесценции. Измерение антиоксидантной способности водо- и жирорастворимых веществ в образцах проводили на приборе Photochem, Analytik Jena (Германия). В данном методе люминол играет роль не только фотосенсебилизатора, но и вещества-детектора свободных радикалов. Калибровка и измерения проводились в соответствии со стандартным протоколом ACL и ACW, установленным производителем. Результаты рассчитывали в эквивалентах аскорбиновой кислоты и тролокса (нмоль/мг).

Приготовление проб проводилось из субстанций фармакологических препаратов (мексибел, триметазидин, эмоксипин, бемитил, милдронат), разведением точной навески в зависимости от химических свойств субстанции в воде либо в метаноле. При необходимости исходные растворы субстанций лекарственных средств в дальнейшем дополнительно разводили. В 50% раствор α -токоферола ацетата предварительно вносили гексан, а дальнейшие разведения выполняли метанолом. Антиоксидантную активность эмоксипина оценивали в 3% готовом препарате.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программного обеспечения SlySoft Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Результаты статистической обработки данных, полученных при исследовании антиоксидантной активности пяти образцов лекарственных средств каждого наименования из разных производственных партий, представлены в таблице 1. Поскольку все исследуемые препараты практически не проявили антиоксидантной способности по водорастворимым веществам, значения ACW не приведены в данной таблице.

Таблица 1. Антиоксидантная активность Мексидола (Мексибела), Триметазидина, Эмоксипина (РУП «Белмедпрепараты»), Бемитила, α -токоферола ацетата (Витамина Е)

Препарат	Бемитил M1±m1	Мексибел M2±m2	Эмоксипин M3±m3	Триметазидин M4±m4	Витамин Е M5±m5
АСЛ, нмоль/мг	26,24±0,85	10,90±0,38	17,55±0,92	10,25±0,35	24,09±0,61

Примечание: По результатам исследования антиоксидантной активности произведен ее пересчет на массу активного вещества субстанций лекарственных средств.

Как видно из таблицы 1, низкая погрешность используемого измерительного прибора и точность соблюдения технологического процесса при производстве разных партий лекарственных средств подтверждаются малыми значениями стандартной ошибки среднего.

В используемой нами системе антиоксидантная активность по жирорастворимым веществам всех сравниваемых лекарственных средств достоверно ниже ($p < 0,05$), чем первичного антиоксиданта α -токоферола ацетата (Витамина Е), за исключением субстанции Бемитила, которая проявила высокую антиоксидантную активность (рисунок 1). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые проводили оценку антиоксидантной способности Бемитила по степени ингибирования люминол-зависимой хемилюминесценции, индуцированной в модельной системе гидропероксидом. В указанной тест-системе Бемитил проявил высокую антиоксидантную активность, оказался более эффективным как антиоксидантом, чем глутатион.

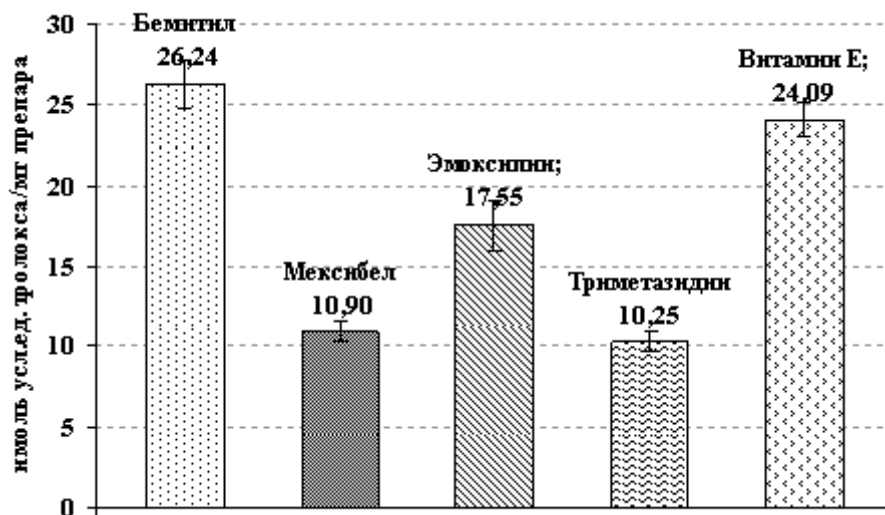


Рисунок 1. Антиоксидантная активность Мексидола (Мексибела), Триметазидина, Эмоксипина, Бемитила, α -токоферола ацетата

Кроме того, нами показано, что жирорастворимая антиоксидантная активность Эмоксипина достоверно выше, чем у активного компонента Мексидола (Мексибела) и Триметазидина ($p_{2-3} < 0,05$ и $p_{3-4} < 0,05$). Необходимо отметить, что в настоящее время существует большое количество методов определения антиоксидантной активности различающихся по типу источника окисления, окисляемому соединению и способу

измерения окисленного соединения. Эти методы дают широкий набор результатов, которые нельзя использовать по отдельности, а результаты рекомендуют интерпретировать с осторожностью. Так, еще ранее установлено, что в основе антиоксидантного действия производных 3-оксипиридина лежит их способность ингибировать стадию инициации перекисного окисления липидов. Оценка антиоксидантных свойств производных 3-оксипиридина проводилась на различных модельных системах, по результатам одной из этих работ исследуемые аналоги 3-оксипиридина были выстроены в следующий ряд в порядке убывания активности: Мексидол > Эмоксипин > Проксипин.

В случае оценки первичной антиоксидантной активности Милдроната не удалось выявить никакой значительной активности как АСW, так и АСL. Вместе с тем основной механизм действия данного антигипоксанта основан на регуляции обмена веществ: ингибировании окисления жирных кислот. Частичная блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии – окисления глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ (на этом же основывается механизм действия Триметазида). Полученные нами данные несколько не могут указывать на отсутствие антигипоксантной или вторичной антиоксидантной активностей.

Выводы

1. Применение метода фотохемилюминесценции для анализа антиоксидантных свойств лекарственных средств из группы вторичных антиоксидантов и антигипоксантов показало, что Бемитил и Триметазидин обладают высокой антиоксидантной активностью, которая сопоставима с активностью первичного антиоксиданта α -токоферола ацетата. Мексидол (Мексibel) и Эмоксипин (РУП «Белмедпрепараты») обладают умеренно выраженными свойствами первичных антиоксидантов.

2. Выявленная первичная антиоксидантная активность препаратов успешно дополняет ранее доказанные вторичные антиоксидантные и антигипоксантные свойства Бемитила (усиливает синтез антиоксидантных ферментов), Эмоксипина (активирует естественную антиоксидантную систему организма), Мексibel (представляет собой комплекс сукцината с эмоксипином, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, повышает активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов), Триметазида (ингибирует окисление жирных кислот и переключение на окисление глюкозы, которое на 12% эффективнее использует кислород).

3. Существующие в настоящее время методы определения антиоксидантной активности различающиеся по типу источника окисления, окисляемому соединению и способу измерения окисленного соединения дают широкий набор результатов, которые нельзя использовать по отдельности, а результаты рекомендуют интерпретировать с осторожностью. Данные, полученные в нашей тест-системе, несколько не могут указывать на отсутствие антигипоксантной или вторичной антиоксидантной активностей.

Литература

1. Хасанов, В. В. Методы исследования антиоксидантов / В. В. Хасанов, Г. Л. Рыжова, Е. В. Мальцева // Химия растительного сырья. 2004. № 3. С. 63–75.
2. Новиков, В. Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В. Е. Новиков, Н. П. Катунина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1. С. 73–87.

3. Воронина, Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. № 1. С. 2–12.

4. Абрамченко, В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В. В. Абрамченко. СПб.: ДЕАН, 2001. 399 с.

5. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов / С. В. Оковитый, С. Н. Шуленин, А. В. Смирнов. СПб.: ФАРМиндекс, 2005. 72 с.