

АНТИОКСИДАНТОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО 3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛПИРОКАТЕХИНА (СОЕДИНЕНИЕ BS-08) НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Медведский И.Н.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

кафедра фармакологии

Антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин) являются высокоэффективными химиотерапевтическими средствами с широким спектром противоопухолевой активности. Более чем 40-летний опыт клинического применения антрациклинов свидетельствует о дозозависимом характере развития кардиотоксических эффектов у больных, получавших химиотерапию, включающую даунорубицин или доксорубицин.

Механизмы развития антрациклин-ассоциированных поражений миокарда недостаточно изучены. Результаты экспериментов *in vivo* и *in vitro* указывают на окислительный стресс, индуцированный окислительно-восстановительными превращениями антрациклинов, а также восстановительным метаболизмом исходных соединений до более токсичных полярных алкогольных метаболитов (доксорубицинол, даунорубицинол), способных длительно персистировать в кардиомиоцитах, нарушая обмен железа в клетках (5).

Серосодержащее соединение 3-(2-гидроксиэтилтио)-4,6-ди-трет-бутилпирокатехин (BS-08) является представителем класса пространственно экранированных производных пирокатехина (1). Наличие в структуре соединения BS-08 двух гидроксигрупп в *орто*-положении друг к другу и серосодержащего заместителя позволяют рассматривать данное соединение в качестве антиоксиданта с дополнительной хелатирующей активностью в отношении ионов трехвалентного железа, ответственных за образование активных форм кислорода в сердце при воздействии антрациклиновых антибиотиков (6).

Цель работы – изучить антиоксидантное действие соединения BS-08 в сердце в условиях острой интоксикации даунорубицином – кардиотоксическим цитостатиком антрациклинового ряда.

Материал и методы

3-(2-гидроксиэтилтио)-4,6-ди-*трет*-бутил-пирокатехин (соединение BS-08) был предоставлен кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий Белорусского государственного университета. Для проведения биохимических исследований использовались реагенты фирм “AppliChem”, “Fluka” и “Sigma-Aldrich” (Германия).

Изучение антиоксидантных свойств соединения BS-08 проводили на белых рандомбредных мышах-самках массой 18 – 20 г, которые содержались в стандартных условиях вивария. Животные были рандомно распределены в 3 группы. Экспериментальная группа (n=12) получала соединение BS-08 внутривенно в дозе 250 мг/кг за 45 минут до внутривенного введения даунорубицина в дозе 20 мг/кг. Контрольная группа (n=12) вместо соединения BS-08 получала внутривенно плацебо (1% крахмальный гель и эмульгатор Tween80). Группа биоконтроля (n=7) получала плацебо вместо соединения BS-08 и даунорубицина (вода для инъекций). Через 48 часов животные получали наркоз диэтиловым эфиром, после чего вскрывалась грудная клетка и извлекалось бьющееся сердце. Сердце останавливали в холодном 0,1 М фосфатном буфере (pH=7,4) на льду и промывали от крови, затем отжимали фильтровальной бумагой и взвешивали на аналитических весах Sartorius CPA 225D с точностью до 1 миллиграмма. После взвешивания сердце измельчали в стеклянном гомогенизаторе с холодным фосфатным буфером в соотношении 1/5.

Антиоксидантное действие соединения BS-08 в гомогенатах сердца оценивали по концентрации не связанных с белком тиолов (тиолы), активности глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТр). Параметры антиоксидантного статуса определяли фотометрическим методом на приборе Solar PM2111 по методикам, описанным ранее (2,3,4).

Статистическую обработку данных проводили в ППП «Statistica 9». Результаты представлены в таблице в виде среднего значения и границ 95% доверительного интервала (ДИ). Данные анализировали при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и последующих апостериорных тестов множественного сравнения (LSD test). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Внутривенное введение даунорубицина в дозе 20 мг/кг приводило к снижению массы сердца в контрольной и экспериментальной группе животных.

Профилактическое введение соединения BS-08 в дозе 250 мг/кг приводило к статистически значимым меньшим потерям массы сердца в сравнении с контрольной группой. Защитное действие соединения BS-08 на сердце может объясняться антиоксидантным действием. Так, в контрольной группе животных введение даунорубицина приводило к снижению концентрации тиолов в сердце на 15% по сравнению с группой биоконтроля. Уменьшение концентрации тиолов может объясняться образованием АФК вследствие окислительно-восстановительных превращений даунорубицина, а также повышением в цитоплазме кардиомиоцитов концентрации свободного железа (3+), инициирующего реакции Фентона и Габера-Вейса, ведущих к образованию цитотоксичных гидроксильных радикалов и пероксидов. Вторым механизмом снижения концентрации свободных SH-групп заключается в образовании конъюгатов антрациклинов с глутатионом, токсичность которых превосходит исходные соединения. Концентрация тиолов в экспериментальной группе не отличалась от группы биоконтроля, что может свидетельствовать о наличии антиоксидантных свойств у испытуемого соединения.

Таблица. Влияние соединения BS-08 на окислительный стресс, индуцированный даунорубицином в сердце

Параметры	Биоконтроль	Контроль	Эксперимент
Масса сердца, мг	105 (99; 112)	83 (78; 88)	90* (86; 94)
Тиолы, нмоль/мг белка	3,59 (3,31; 3,87)	3,05 (2,68; 3,42)	3,84** (3,38; 4,30)
ГР, нмоль/мин/мг белка	34,8 (31,9; 37,6)	46,5*** (37,9; 55,0)	37,5 (32,1; 42,9)
ГТр, нмоль/мин/мг белка	104,0 (91,6; 117,0)	88,4 (81,3; 95,6)	91,0 (78,2; 106,0)

* Статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля и биоконтроля. ** Значимые отличия с группой контроля. *** Значимые отличия с группой биоконтроля и экспериментальной группой.

В гомогенатах сердца контрольной группы происходило повышение активности глутатионредуктазы по сравнению с экспериментальной группой и

группой биоконтроля. Рост активности фермента мог быть связан со снижением концентрации глутатиона, поддерживающего фермент в неактивном димерном состоянии, предотвращая образование тетрамеров, обладающих каталитической активностью (7). В контрольной и экспериментальной группах отмечалось снижение активности глутатион S-трансферазы сердца, однако изменения активности не были статистически значимыми.

Выводы

Профилактическое введение 3-(2-гидроксиэтилтио)-4,6-ди-*трет*-бутилпирокатехина (соединение BS-08), оказывает антиоксидантное действие в сердце на модели антрациклиновой кардиомиопатии. Механизмы, посредством которых реализуется кардиозащитное и антиоксидантное действие, требуют дополнительного изучения.

Список литературы

1. Петрекевич, Д. К. Синтез и противовирусная активность некоторых производных 3,5-ди-трет-бутилпирокатехина / Д. К. Петрекевич, В. А Тимошук, О. И. Шадыро и др. // Химико-фармацевтический журнал. 1995. Т. 29, № 12. С. 32 – 34.
2. Юсупова, Л. Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов / Л. Б. Юсупова // Лабораторное дело. 1989. № 4. С. 19 – 21.
3. Chikezie, P. C. Glutathione S-transferase activity of erythrocyte genotypes HbAA, HbAS and HbSS in male volunteers administered with fansidar and quinine / P. C. Chikezie, A. A. Uwakwe, C. C. Monago // African Journal of Biochemistry Research. 2009. Vol. 3, № 5, P. 210 – 214.
4. Maheshwari, D. T. Antioxidant and hepatoprotective activities of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves / D. T. Maheshwari, M.S. Yogendra Kumar, Saroj K. Verma // Food and Chemical Toxicology. 2011. Vol. 49. P. 2422 – 2428.
5. Minotti, G. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? / Minotti G, Cairo G, Monti E. // The FASEB Journal. 1999. Vol. 13, № 2. P. 199 – 212.
6. Minotti, G. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-

mediated cardiotoxicity of antitumor therapy / G. Minotti, R. Ronchi, E. Salvatorelli et al. // *Cancer Research*. – 2001. – Vol. 61, № 23. P. 8422–8428.

7. Worthington, D. J. Glutathione reductase from human erythrocytes. Molecular weight, subunit composition and aggregation properties / D. J Worthington, M. A. Rosemeyer // *European Journal of Biochemistry*. 1975. Vol. 60, № 2. P. 459 – 466.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ