

Смахтина А. М., Кисилева Ю. С.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ

Научные руководители д-р мед. наук, проф. Маль Г. С., ассист. Чуланова А. А.

Кафедра фармакологии

Кафедра биологической химии

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Актуальность. Разработка новых гепатопротекторных лекарственных средств остается актуальной проблемой. Пептидные препараты представляют особый интерес, так как при их биодegradации не образуются ксенобиотики, что снижает нагрузку на пораженную печень. Тимоген является фармакологическим препаратом из группы иммуномодуляторов, являющийся дипептидом и обладающий гепатотропной активностью. Известно, что включение аминокислот D-конфигурации в структуру молекулы пептида может пролонгировать его эффекты, за счет ослабления протеолиза.

Цель: изучить антиоксидантные эффекты тимогена и его аналогов с добавлением в структуру молекулы D-аланина с N- и C-конца при тетрахлорметановой гепатопатии.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на крысах Вистар. Внутривенно вводили 50% раствор тетрахлорметана на протяжении 5 дней, чтобы вызвать интоксикацию. В НИИ химии Санкт-Петербургского государственного университета была проведена химическая модификация тимогена D-аланином (D-Ala) с N- (аналог 1) и C-конца молекулы (аналог 2). Рассчитывали эквимолярные концентрации пептидов и внутрибрюшинно вводили их крысам на протяжении 5 дней после заключительного введения гепатотропного яда: тимоген в дозе 1 мкг/кг, аналоги – 1,2 мкг/кг. Контрольная группа получала физиологический раствор внутрибрюшинно. Забой животных проводили под наркозом, выделяли печень. Готовили гомогенат, в котором на спектрофотометре определяли уровень малонового диальдегида и активность каталазы. Данные статистически обрабатывались на программном обеспечении STATISTICA 13.3 (Tibco, USA).

Результаты и их обсуждение. Тетрахлорметановая модель поражения печени связана с гиперпродукцией свободных радикалов, поэтому в гомогенате печени было установлено снижение активности каталазы в 1,3 раза и увеличение уровня малонового диальдегида в 1,82 раза ($p < 0,05$). Пептиды проявляли антиоксидантную активность, увеличивая активность фермента. При введении тимогена активность каталазы увеличивалась в 1,45 раза, при введении аналога с добавлением D-аланина с N-конца молекулы – в 1,76 раза, при использовании аналога, модифицированного D-аланином с C-конца пептида – в 1,81 раза ($p < 0,05$). Было установлено снижение уровня малонового диальдегида на фоне использования пептидов: при введении тимогена – в 1,35 раза, при введении аналога 1 – в 1,44 раза, при введении аналога 2 – в 1,53 раза ($p < 0,05$).

Известно, что тимоген обладает антиоксидантными эффектами, поэтому увеличение биологической активности структурных аналогов может быть связано с пролонгированием действия пептида. Из литературных данных также известно, что D-аланин может стабилизировать потенциал митохондриальной мембраны, что может снижать продукцию свободных радикалов.

Выводы. Таким образом, в условиях поражения печени тетрахлорметаном химически модифицированные аналоги более выражено по сравнению с тимогеном увеличивали активность каталазы и снижали концентрацию малонового диальдегида в гомогенате печени. Структурные аналоги тимогена с включением в структуру молекулы D-аланина с N- и C-конца пептида могут рассматриваться как перспективные фармакологические субстанции, на основе которых возможна разработка нового эффективного лекарственного средства.