

Биохимические аспекты регенераторной активности новых производных пиримидина

С.А.Овчар, Ю.С.Макляков, Ю.А.Калмыкова, Е.В.Иванова

Ростовский Государственный Медицинский Университет, Ростов-на-Дону,
Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Ключевые слова: пиримидины, ожог, система антиоксидантной защиты, супероксиддисмутаза, каталаза, внеэритроцитарный гемоглобин.

Производные пиримидина способны стимулировать репаративную регенерацию тканей при ожогах. Ожог характеризуется развитием воспаления, важную роль при котором играет активация перекисного окисления липидов, с образованием активных форм кислорода и включением в процесс системы антиоксидантной защиты, в которой активную роль играют ферменты (супероксиддисмутаза – СОД, каталаза – КТ и др.) [4, 5]. Учитывая способность производных пиримидина тормозить развитие воспаления при ожогах, возникает вопрос, могут ли данные структуры влиять на систему антиоксидантной защиты, в частности на пул ферментов.

Целью работы являлось изучение влияния нового синтетического производного пиримидина под кодом ВМ-7 на состояние ферментного звена системы антиоксидантной защиты крови крыс, в частности на уровень супероксиддисмутазы, каталазы и на уровень внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ), как индикатора деструкции мембран клеток крови токсинами, образующимися при ожогах.

Материалы и методы исследования. Вещество ВМ-7 относится по химической структуре к



Рис. Структура вещества ВМ-7.

йодсодержащим производным пиримидина (рис.).

Эксперименты выполнены на конвенциональных крысах Wistar обоего пола, в возрасте 6-9 мес. Формирование химического ожога проводили по стандартной методике. Крыс разделили на 3 группы: опытной группе на рану наносили испытуемое вещество ВМ-7 в виде 10% мази, группе сравнения наносили на рану 5% мазь метилурацила, контрольной группе на рану наносили вазелин. Активность энзимов в крови определяли на 2-й, 10-й и 15-й дни эксперимента после декапитации под эфирным наркозом [3]. Уровень супероксиддисмутазы определяли по методу Н.Р.Мистра и

И.Фридрих (1972) [1]. Определение каталазы проводили по методике М.А.Королюка (1988) [1]. Уровень внеэритроцитарного гемоглобина изучали по методу А.В.Каракашова и Е.П. Вичева (1968) [2]. Статистическая обработка результатов эксперимента проводилась с помощью q'-критерия Даннета.

Результаты и их обсуждение. На протяжении десяти суток эксперимента отмечалось достоверное увеличение, по сравнению с контролем, уровня супероксиддисмутазы как в опытной группе, так и в группе сравнения. Это объясняется активацией перекисного окисления липидов, накоплением супероксид-анион радикалов и одномоментной реакцией супероксиддисмутазы. На 15-е сутки уровень супероксиддисмутазы в опытной группе продолжал снижаться, но был достоверно выше, чем в контроле и в группе сравнения. Это свидетельствует о способности вещества ВМ-7 активировать семейство ферментов СОД, в частности, сывороточную СОД, как ключевой компонент ферментного звена системы антиоксидантной защиты организма. В целом вещество ВМ-7 превосходило метилурацил по влиянию на активность супероксиддисмутазы в 1,2 раза (табл.1).

Уровень каталазы в опытной группе на 2-е сутки был достоверно ниже, чем в контроле и в группе сравнения. Возможно, при развитии ожога, каталаза не успевает активироваться из-за недостаточного накопления в очаге перекиси водорода, которая по истечении некоторого времени образуется в большом количестве. По прошествии десяти суток в опытной группе уровень каталазы увеличился, и стал достоверно выше, чем в контроле и в группе сравнения. То есть, налицо факт постепенной активации каталазы в очаге повреждения под влиянием испытуемого соединения ВМ-7. Метилурацил таким действием не обладал. К 15-м суткам уровень каталазы в опытной группе несколько снизился, но оставался достоверно выше, чем в контрольной группе, и не отличался от такового в группе сравнения. Вероятно, это произошло потому, что имело место стихание воспалительного процесса в зоне ожога, резко упало содержание перекиси водорода, а с ним и уровень каталазы. Испытуемое соединение ВМ-7 было активнее метилурацила по влиянию на уровень каталазы в 1,2 раза (табл.2).

Таблица 1

Показатели антиоксидантной защиты сыворотки крови крыс

Дни эксперимента	Супероксиддисмутаза, усл.ед/мл		
	Контроль	Опыт	метилурацил
2-е сутки	77,2 ± 1,89	86,9 ± 4,67*	87,1 ± 3,75*
10-е сутки	76,8 ± 1,92	83,8 ± 3,46**	75,6 ± 2,78
15-е сутки	76,7 ± 1,22	78,7 ± 2,64**	76,8 ± 1,32

* - данные достоверны по отношению к контролю

** - данные достоверны по отношению к метилурацилу

Уровень внеэритроцитарного гемоглобина в опытной группе на 2-е сутки существенно повысился и был достоверно выше, чем в контроле. При этом он статистически значимо не отличался от уровня внеэритроцитарного гемоглобина в

группе значительно упал, но оставался достоверно больше, чем в контроле. Достоверных отличий от группы сравнения не отмечалось. Падение уровня внеэритроцитарного гемоглобина в опытной группе можно объяснить стиханием воспаления в зоне

Таблица 2

Показатели антиоксидантной защиты сыворотки крови крыс

Дни эксперимента	Каталаза, ЕД/мл		
	Контроль	Опыт	метилурацил
2-е сутки	73,3 ± 2,49	66,9 ± 2,51* ?	70,4 ± 2,34*
10-е сутки	74,2 ± 2,14	77,4 ± 3,23* ?	76,8 ± 1,92
15-е сутки	73,2 ± 2,33	75,3 ± 2,64*	74,3 ± 2,43

* - данные достоверны по отношению к контролю

** - данные достоверны по отношению к метилурацилу

группе сравнения. Это объясняется резким разрушением мембран эритроцитов в первые сутки под влиянием токсинов, образующихся в зоне ожога, и поступающим в кровь. В последующие дни уровень внеэритроцитарного гемоглобина в опытной

ожога под влиянием испытуемого вещества, уменьшением деструкции мембран эритроцитов, снижения в кровь. Изучаемое соединение ВМ-7 превосходило метилурацил в 1,16 раза по влиянию на уровень внеэритроцитарного гемоглобина (табл.3).

Таблица 3

Уровень внеэритроцитарного гемоглобина в сыворотке крови крыс

Дни эксперимента	Внеэритроцитарный гемоглобин, мг %		
	Контроль	Опыт	метилурацил
2-е сутки	27,85 ± 1,76	64,4 ± 3,2*	63,2 ± 3,5*
10-е сутки	27,67 ± 1,45	36,3 ± 4,34* ?	42,2 ± 4,72*
15-е сутки	27,21 ± 1,63	28,2 ± 1,16 ?	31,5 ± 2,17*

* - данные достоверны по отношению к контролю

** - данные достоверны по отношению к метилурацилу

ем уровня токсинов, поступающих из очага повреждения в кровь. Изучасмое соединение ВМ-7 превосходило метилурацил в 1,16 раза по влиянию на уровень внеэритроцитарного гемоглобина (табл.3).

Выводы.

1. Новое синтетическое производное пиримидина под кодом ВМ-7 обладает способностью стимулировать репаративную регенерацию тканей.
2. Вещество ВМ-7 превосходит эталонный препарат метилурацил по влиянию на уровень супероксиддисмутазы, каталазы и внеэритроцитарного гемоглобина в 1,2 раза.
3. Можно предположить, что вещество ВМ-7 обладает способностью активировать пул ферментов системы антиоксидантной защиты крови.

Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические указания. – СПб. 2000. 104 с.
2. Каракашова А.В., Вичев Е.П. Микрометоды в клинической лаборатории. – София. 1968. 256 с.
3. Лабораторные животные (Положение и руководство) – под ред. и при участии чл.-корр. РАМН Н.Н.Каркищенко. – М. Межакадемическое издательство «ВПК». 2003. 138 с.
4. Плужников Н.Н., Тяптин А.А., Луначев Ю.А., Земляной А.В. Состояние антиоксидантной системы крови и легких крыс при токсическом отеке легких // Вопросы медицинской химии. 2000. № 6. С. 23-26.
5. Подколзин А.А., Мегреладзе А.Г., Донцов В.И., Арутюнов С.Д. Система антиоксидантной защиты организма и старение // Профилактика старения. 2000. № 3. С. 3-6.

Biochemical aspects of new derivatives of pyrimidines regeneration activity in experiment on rats

S.A. Ovchar, Yu. S. Makhjakov, Yu. A. Kalmikova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: pyrimidines, burn, antioxidant system, superoxiddismutase, catalase, extracritrocytos hemoglobin.

A new synthetic derivate of pyrimidines (code VM 7) has been of regeneration activity. This substance to reduce the level of enzymes of antioxidant system in blood of rats. This substance surpass methyluracil.