

ПОЛИПРЕНОЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Е.Б. Шустов^{1,2,*}, В.А. Кашуро¹, Е.Г. Батоцыренова¹, Е.А. Золотоверхая¹,
А.Е. Ким³, Т.А. Кострова¹

¹ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

³ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6

В работе представлены сведения о потенциальной эффективности полипrenoлов в качестве средств нейрофармакологии. Для подтверждения их нейропротекторного действия исследовалась их эффективность при развитии хронического отравления карбендазимом, в генезе хронического повреждения которым нервных клеток существенную роль играет нарушение гомеостаза нейроспецифических белков (S-100, MBP), трофических факторов, а также резкая активация процессов перекисного окисления липидов. Курсовое введение в этих условиях лабораторным животным полипrenoла (2 мг/кг внутривенно 1 раз в день на протяжении 2-х недель) сглаживало проявления нейроинтоксикации и статистически достоверно способствовало снижению оксидативного стресса и активизации ферментов антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансферазы).

Ключевые слова: долихолы, нейротоксиканты, нейрофармакология, перекисное окисление липидов, полипrenoлы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Ким А.Е., Кострова Т.А. Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства. *Биомедицина*. 2020;16(3):125–129. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-125-129>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

POLYPRENOLS AS PROMISING NEUROPHARMACOLOGICAL AGENTS

Evgeny B. Shustov^{1,2,*}, Vadim A. Kashuro¹, Ekaterina G. Batotsyrenova¹,
Ekaterina A. Zolotoverhaya¹, Alexey E. Kim³, Taisiya A. Kostrova¹

¹ Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Behtereva str., 1

² Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

³ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva str., 6

The article presents information about the potential effectiveness of polyprenols as a means of neuropharmacology. To confirm the neuroprotective effect of polyprenols, their effectiveness was studied in the case of chronic exposure to carbendazim. In such conditions, chronic damage to nerve cells is developed

through violating the homeostasis of neurospecific proteins (S-100, MBP) and trophic factors, as well as a sharp activation of lipid peroxidation processes. The administration of polyphenols (2 mg/kg once a day for 2 weeks) to laboratory animals under modelled conditions reduced the manifestations of neurointoxication and statistically significantly contributed to the reduction of oxidative stress and activation of antioxidant defence enzymes (glutathione-S-transferase).

Keywords: dolicholes, neurotoxicants, neuropharmacology, lipid peroxidation, polyphenols

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Shustov E.B., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G., Zolotoverhaya E.A., Kim A.E., Kostrova T.A. Polyphenols as Promising Neuropharmacological Agents. *Journal Biomed.* 2020;16(3):125–129. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-125-129>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

Введение

Полипrenoлы — природные длинноцепочечные изопреноидные спирты общей формулы $H-(C_5H_8)_n-OH$, являются биорегуляторами транспорта и включения сахаридов в синтез гликопротеидов и гликолипопротеидов, играющих функцию компонентов рецепторов и гормонов. В клетках животных биологическую роль полипrenoлов в синтезе гликопротеинов играют их производные — 2,3-дигидрополипrenoлы — долихолы.

Долихолы участвуют в долихолфосфатном цикле, который играет важную роль в синтезе гликопротеинов. Реакции гликозилирования являются ключевыми в «созревании» белков и рецепторов, регулирующих процессы клеточного роста, а также факторы иммунного ответа (имуноглобулины, интерфероны, цитокины, CD-маркеры). Фосфаты долихолов являются активными регуляторами и участниками транспорта гидрофильных частиц через клеточную мембрану. Пониженные уровни долихола регистрируются при аутоиммунных и иммунодефицитных состояниях, бронхиальной астме, рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, старческом слабоумии, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, гепатитах, нарушениях питания, онкологических заболеваниях, тромбозах сосудов, при работе

на вредных производствах, в условиях хронического стресса. Признаком дефицита долихолов могут быть астенические состояния, нарушения памяти и внимания, сниженная работоспособность, повышенная утомляемость [2].

Фармакологическая трансформация полипrenoлов происходит в печени, где они метаболизируются в долихолы, что позволяет рассматривать их как средства заместительной терапии при нарушениях работы долихофосфатного цикла. Они стимулируют иммунную систему, клеточную репарацию и сперматогенез и имеют антистрессовую, адаптогенную, противоязвенную и ранозаживляющую активность. Способность полипrenoлов нормализовывать гликозилирование представляет особый интерес для профилактики атеросклеротических и микроциркуляторных проявлений сахарного диабета [1].

К числу основных нейротропных эффектов полипrenoлов относятся: активация поведения, протренирующее действие (активация обмена дофамина в мезолимбической системе и замедление в стриатуме); снижение выраженности посталкогольной депрессии, депрессии при соматических заболеваниях; снижение выраженности алкогольных психозов; улучшение показателей нервной деятельности на фоне ишемических и токсических поражений мозга;

улучшение когнитивных функций у больных с деменцией альцгеймеровского типа, при сосудистом поражении мозга, замедление прогрессирования заболевания; повышение нейроногенеза в области гиппокампа; усиление выработки и действия нейротрофических факторов мозга, снижение активности демиелинизирующих факторов, улучшение проводимости периферических нервов при полинейропатиях.

Целью настоящей работы была оценка влияния полипrenoла на нейротоксическое действие карбендазима при хронической интоксикации и роли антиоксидантных свойств препарата в его действии.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 40-ка половозрелых крысах-самцах массой 160–200 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Хроническую интоксикацию формировали путем перорального введения ежедневно в течение 1 мес. р-ра карбендазима в дозе 250 мг/кг. Через 2 недели воздействия токсиканта начинали введение полипrenoла в дозе 2 мг/кг 1 раз в день на протяжении 2-х недель. Через 1 мес. эксперимента у животных проводились нейрофизиологические исследования и забирали материал для биохимических, токсикологических и морфологических исследований. В гемолизате эритроцитов определяли восстановленный глутатион (ВГ), диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА) а также активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): СОД, глутатионпероксидазы (ГП) и глутатион-S-трансферазы (ГТ). Содержание нейроспецифических белков (S-100, глиального фибриллярного кислого протеина, нейронспецифической енолазы, пигментного фактора эпителиального происхождения и основного белка миелина) в плазме крови проводили методом

ИФА с использованием наборов фирмы «Cloud-Clone Corp.» (КНР). Для оценки нарушений функций ЦНС использовали тесты «Открытое поле» и УРАИ.

Результаты исследований

Основные эффекты хронической нейротоксичности карбендазима проявлялись в снижении двигательной и исследовательской активности животных, росте их тревожности и нервно-эмоционального напряжения. При исследовании патоморфологических признаков были выявлены нарушения церебральной микроциркуляции. Нарушение баланса нейротрофических факторов было отчетливо выражено (в крови отмечалось снижение белка S-100', повышение основного белка миелина, пигментного фактора PEDF), что свидетельствовало о формировании церебральной дистрофии. Курсовое применение полипrenoла в этих условиях сглаживало проявления токсического действия карбендазима. Результаты исследования активности ПОЛ и состояния системы АОЗ в гемолизате эритроцитов представлены в табл.

Установлено, что хроническая интоксикация карбендазимоном сопровождалась повреждением липидов по свободнорадикальному механизму. Развитие оксидативного стресса сопровождалось нарушением баланса ферментативного звена системы АОЗ. Подтверждением снижения резервов системы АОЗ явилось снижение концентрации восстановленного глутатиона. Введение полипrenoла вызывало достоверное снижение концентрации ДК на 12%, МДА — на 35%, повышение активности глутатион-S-трансферазы на 59% по сравнению с группой без фармакоррекции.

Заключение

Полипrenoлы, разрешенные в настоящее время к применению как гепатопротекторы и гиполипидемические вещества, по комплексу своих нейропротекторных,

Таблица. Изменения показателей ПОЛ и АОЗ при хронической интоксикации карбендазима и ее лечении субстанцией полипренола

Table. Changes in lipid peroxidation and antioxidant system during chronic carbendazim intoxication and its treatment with polyphenol substances

Исследованные параметры	Интактный контроль	Карбендазим	Карбендазим + полипренол
ВГ, мкмоль/gHb	11,42±0,28	9,75±0,36*	10,56±0,33
МДА, нмоль/gHb	9,54±0,85	12,34±1,11*	8,02±1,55#
ДК, нмоль/gHb	1,42±0,08	1,70±0,05*	1,49±0,06#
СОД, U/gHb	458,1±31,5	599,1±43,3*	466,1±31,9
ГТ, U/gHb	85,4±5,7	57,6±6,3*	91,8±5,2#
ГП, U/gHb	36,6±1,3	33,0±1,2	34,8±1,9

Примечание: * — достоверно по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна — Уитни); # — достоверно по сравнению с группой карбендазима ($p \leq 0,05$; критерий Манна — Уитни).

Note: * — significant differences compared to the control group ($p \leq 0.05$; Mann — Whitney criterion); # — significant differences compared to the Carbendazim group ($p \leq 0.05$; Mann — Whitney criterion).

нейрореабилитационных и когнитивных эффектов представляют несомненный интерес как перспективные нейрофармакологические средства, предназначенные, в т. ч.

для лечения нейроинтоксикаций. В механизме действия полипренолов существенную роль играет их антиоксидантная активность и влияние на нейротрофическое звено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013;11(4):44–53. [Bakunina N.S., Glushakov R.I., Tapilskaya N.I., Shabanov P.D. Farmacologiya poliprenolov kak adaptogenov, snizhayuschih intensivnost processov glikirovaniya [Pharmacology of polyphenols as adaptogens that reduce the intensity of glycation processes]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy]. 2013;11(4):44–53. (In Russian)].
2. Мухаметова Ю.Р. Характеристика действующих начал и возможных механизмов влияния полипренолов на обменные процессы. В кн.: *Пища. Экология. Качество: Труды XIV международной научно-практической конференции.* М., 2017. С. 70–72. [Muhametova Yu.R. Harakteristika deistvuyushih nachal i vozmozhnih mexanizmov vliyaniya poliprenolov na obmennye processy [Characteristics of the active principles and possible mechanisms of influence of polyphenols on metabolic processes]. In: *Pischa. Ekologiya. Kachestvo: Trudy XIV mezhdunarodnoy nauchno-practicheskoy konferencii* [Food. Ecology. Quality: Proceedings of the XIV international scientific and practical conference]. Moscow, 2017. P. 70–72. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шустов Евгений Борисович*, д.м.н., проф., ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Кашуро Вадим Анатольевич, д.м.н., ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Evgeny B. Shustov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vadim A. Kashuro, Dr. Sci. (Med.), Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна, к.б.н.,
ФГБУН «Институт токсикологии Федерального
медико-биологического агентства России»;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Золотоверхая Екатерина Андреевна, к.б.н.,
ФГБУН «Институт токсикологии Федерального
медико-биологического агентства России»;
e-mail: orzheskovskaya@mail.ru

Ким Алексей Евгеньевич, к.м.н., ФГБВОУ
ВПО «Военно-медицинская академия им.
С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: alexpann@mail.ru

Кострова Таисия Александровна, ФГБУН
«Институт токсикологии Федерального медико-
биологического агентства России»;
e-mail: tasia.pcma.le4@mail.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, Cand. Sci. (Biol.),
Institute of Toxicology of the Federal Medical and
Biological Agency of Russia;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Ekaterina A. Zolotoverhaya, Cand. Sci. (Biol.),
Institute of Toxicology of the Federal Medical and
Biological Agency of Russia;
e-mail: orzheskovskaya@mail.ru

Alexey E. Kim, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov
Military Medical Academy of the Ministry of
Defence of Russia;
e-mail: alexpann@mail.ru

Taisiya A. Kostrova, Institute of Toxicology of the
Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: tasia.pcma.le4@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author