ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ОТРАВЛЕНИЯ ТИОПЕНТАЛОМ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СВЕТОВОГО ДЕСИНХРОНОЗА

Е.Г. Батоцыренова^{1,2,*}, В.А. Кашуро¹, А.В. Шарабанов³

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

В экспериментальном исследовании изучали возможность использования пептидного экстракта из гипофиза северного оленя (*Rangifer tarandus*) для коррекции функционального состояния организма при сочетанном воздействии на крыс острого тяжелого отравления тиопенталом натрия в дозе ЛД₅₀ в условиях длительного светового десинхроноза с помощью статистического метода — дисперсионного двухфакторного анализа. Установили, что при постоянном освещении применение пептидного экстракта из гипофиза северного оленя эффект взаимодействия проявился на значениях показателей концентрации диеновых конъюгатов, активности глутатион-S-трансферазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, при постоянной темноте — на значениях показателей активности глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Ключевые слова: крысы, сочетанное действие, световой десинхроноз, тиопентал натрия, биоактивные пептиды гипофиза, фармакологическая коррекция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. Фармакологическая коррекция отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия в условиях хронического светового десинхроноза. *Биомедицина*. 2021;17(3):23–28. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-23-28>

Поступила 12.05.2021

Принята после доработки 25.05.2021

Опубликована 10.09.2021

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF LONG-TERM EFFECTS OF ACUTE SEVERE POISONING WITH SODIUM THIOPENTAL UNDER CHRONIC LIGHT DESYNCHRONOSIS

Ekaterina G. Batotsyrenova^{1,2,*}, Vadim A. Kashuro¹, Andrey V. Sharabanov³

¹ Golikov Research Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint-Petersburg, Bekhtereva Str., 1

² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
194100, Russian Federation, Saint-Petersburg, Litovskaya Str., 2

³ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

We experimentally studied the possibility of using a peptide extract from the pituitary gland of a reindeer (*Rangifer tarandus*) to correct the functional state of the body under the combined effect of acute severe poisoning with sodium thiopental in rats, at a dose of LD₅₀ under long-term light desynchronosis. The research was conducted using the statistical method of two-factor analysis of variance. It was found that, under constant light, a peptide extract from the pituitary gland of a reindeer affects such parameters as diene conjugates concentration, the activity of glutathione-S-transferase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. Under prolonged darkness, the extract under study affected the activity of glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Keywords: rats, combined action, light desynchronosis, sodium thiopental, bioactive pituitary peptides, pharmacological correction

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

For citation: Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Sharabanov A.V. Pharmacological Correction of Long-Term Effects of Acute Severe Poisoning with Sodium Thiopental under Chronic Light Desynchronosis. *Journal Biomed.* 2021;17(3):23–28. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-23-28>

Submitted 12.05.2021

Revised 25.05.2021

Published 10.09.2021

Введение

Циркадианные ритмы считаются особенностью всех живых организмов. Циркадное хронометражирование дает преимущество при смене экологических циклов и способствует смягчению реактивности организма при воздействии различных факторов как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Предполагается, что эта древняя эволюционная адаптация обусловлена поддержанием достаточной концентрации кислорода в клетке и системы белков, поддерживающих гомеостаз активных форм кислорода, что важно для формирования циркадианных ритмов. Исследования последних лет подтверждают взаимодействие между окислительно-восстановительным

равновесием и транскрипционным осциллятором с помощью редокс-чувствительных транскрипционных факторов и ферментов [5]. Нарушение периодичности поступления светового сигнала является одной из причин развития психических нарушений, ускоренного старения организма.

Нарушение циркадианных ритмов наблюдается при токсических поражениях ЦНС и представляется ранними и отдаленными последствиями. При этом отдаленные последствия поражения ЦНС, проявляющиеся неврологическими и психическими нарушениями, требуют фармакологической коррекции.

Перспективным направлением поиска потенциальных лекарственных средств,

предназначенных для коррекции отдельных последствий токсических поражений, являются регуляторные пептиды, которые способствуют повышению резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов и не оказывают значительных побочных явлений.

В связи с этим **целью** данного исследования явилось изучение влияния пептидного экстракта из гипофиза северного оленя (*Rangifer tarandus*) на антиоксидантную систему крови крыс в условиях светового десинхроноза.

Материалы и методы

В целях моделирования десинхроноза с измененным световым режимом проводили опыты на белых беспородных крысах-самцах в возрасте 2-х мес. массой 160–200 г из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.) и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными соответствовало требованиям ГОСТ 33216–2014 от 01.07.2016. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России. В помещении вивария поддерживалась температура воздуха 21–25°C и относительная влажность 50–65%. Режим питания и доступ к воде свободный. Крысам, включенным в контрольную и опытную группы, вводили депримирующий агент — тиопентал натрия в дозе ЛД₅₀ (85 мг/кг массы животного внутрибрюшинно). Токсикант крысам вводился однократно. На следующий день после введения нейротоксиканта выжившие животные из контрольной и опытной групп помещались в условия с разным режимом освещения, а именно: режим обычного освещения (12:12, 500 лк), режим постоянного освещения и режим полной темноты. Продолжительность эксперимента составляла 3 мес. [1]. В каждую подгруппу было включено по 6 животных. Через 3 мес. от начала эксперимента крысы подверга-

лись эвтаназии для взятия биологического материала.

Фармакологическую коррекцию у животных опытных подгрупп проводили пептидным экстрактом гипофиза северного оленя (РЕР). После осуществления всех технологических процедур получения пептидного экстракта и последующей очистки РЕР представлял собой стерильный лиофилизированный мелкодисперсный порошок от светло-серого до белого цвета. РЕР является набором водорастворимых олиго- и полипептидных фракций вплоть до мономерных субъединиц, выделенных химическим лизисом и экстрагированием из гипофиза северного оленя.

Фармакологическая коррекция РЕР проводилась в течение 14-ти дней после отравления нейротоксикантом. РЕР использовали в первую половину объективного дня, вводя пептидный экстракт в дозе 100 мкг/кг массы тела, интраназально, один раз в сутки. Для проведения биохимических исследований использовали эритроцитарную взвесь, получаемую центрифугированием цельной крови животных при 3000 об./мин в течение 3-х мин с последующей трехкратной отмывкой физ. р-ром и поэтапным центрифугированием при тех же условиях. Из отмывых эритроцитов готовили гемолизаты, в которых определяли следующие показатели: активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и концентрацию гемоглобина (Hb) в гемолизате эритроцитов определяли на биохимическом анализаторе «А-25», используя коммерческие наборы фирмы «RanDox» (Великобритания). Определение активности глутатион-S-трансферазы (ГТ) проводили по методу W. H. Nabig и W. B. Jakoby [4]. Для оценки процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в исследуемых гемолизатах определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) [2] и малонового диальдегида (МДА)

Таблица 1. Оценка фармакологической коррекции на показатели АОС и процессов ПОЛ в гемолизате эритроцитов при постоянном освещении (дисперсионный двухфакторный анализ)

Table 1. Pharmacological correction for AOS and LPO processes in erythrocyte hemolysate under constant light (two-factor analysis of variance)

Показатель	Фактор А коррекция		Фактор В освещение		А+В		Случай
	ФД	Р	ФД	Р	ФД	Р	ФД
ВГ	0,2	0,003*	0,3	0,001*	0,03	0,2	0,4
МДА	0,3	0,0001*	0,4	9,32x10⁻⁶*	0,01	0,5	0,3
ДК	0,5	4,83x10⁻⁹*	0,3	1,03x10⁻⁷*	0,1	0,007*	0,1
СОД	0,1	0,150	0,03	0,3	0,0001	0,9	0,9
ГТ	0,5	0,0005*	0,002	0,7	0,004	0,6	0,5
ГП	0,03	0,361	0,113	0,09	0,1	0,09	0,7
ГР	0,9	1,89x10⁻¹⁵*	0,008	0,06	0,01	0,050*	0,04
Г-6-ФДГ	0,5	1,74x10⁻⁵*	0,1	0,022*	0,08	0,037*	0,3

Примечание: * — достоверное взаимодействие факторов ($p < 0,05$, MANOVA).

Note: * — significant interaction of factors ($p < 0.05$, MANOVA).

Таблица 2. Оценка фармакологической коррекции на показатели АОС и процессов ПОЛ в гемолизате эритроцитов при постоянной темноте (дисперсионный двухфакторный анализ)

Table 2. Pharmacological correction for AOS and LPO processes in erythrocyte hemolysate under constant light (two-factor analysis of variance)

Показатель	Фактор А коррекция		Фактор В освещение		А+В		Случай
	ФД	Р	ФД	Р	ФД	Р	ФД
ВГ	0,07	0,208	0,07	0,192	0,04	0,3	0,8
МДА	0,4	0,0003*	0,2	0,002	0,0001	0,9	0,4
ДК	0,5	6,74x10⁻⁷*	0,3	7,56x10⁻⁵*	0,004	0,5	0,2
СОД	0,04	0,357	0,001	0,952	0,002	0,8	0,9
ГТ	0,4	9,66x10⁻¹⁵*	0,4	1,97x10⁻¹⁴*	0,2	1,94x10⁻¹¹*	0,02
ГП	0,2	0,011*	0,1	0,039	0,3	0,001*	0,4
ГР	0,9	5,32x10⁻¹⁸*	0,02	0,001*	0,02	0,001*	0,02
Г-6-ФДГ	0,496	8,69x10⁻⁵*	0,031	0,238	0,059	0,1	0,413

Примечание: * — достоверное взаимодействие факторов ($p < 0,05$, MANOVA).

Note: * — significant interaction of factors ($p < 0.05$, MANOVA).

[6], концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) [3]. Концентрацию исследуемых продуктов и активность ферментов в гемолизате эритроцитов пересчитывали на 1 г гемоглобина.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения методом двухфакторного дисперсионного анализа в пакете статисти-

ческого анализа данных Excel for Windows (MANOVA), значимость отдельных факторов, их взаимодействия и неконтролируемых факторов оценивали по коэффициенту детерминации.

Результаты и их обсуждение

Результаты анализа влияния РЕР на показатели ПОЛ и антиоксидантной системы

(АОС) в эритроцитах крысы при сочетанном воздействии факторов различной природы при разных световых режимах представлены в табл. 1 и 2.

Сравнение значений коэффициентов детерминации показало, что при постоянном освещении взаимодействие между контролируемыми факторами выражено в показателях концентрации диеновых конъюгат, активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом наибольший вклад в это взаимодействие вносят изменения значений показателя диеновых конъюгат и активность Г-6-ФДГ.

Сравнение значений коэффициентов детерминации показало, что при постоянной темноте взаимодействие между контролируемыми факторами выражено в показателях активности глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. При этом наибольший вклад в это взаимодействие вносит изменения значений показателя глутатионпероксидазы.

Выводы

1. Пептидный экстракт гипофиза северного оленя (ПЕР) в дозе 100 мкг/кг в условиях светового десинхроноза при постоянном

освещении восстанавливает функциональное состояние организма и поддерживает эндогенную циркадианную осцилляцию после острого тяжелого отравления депримирующим агентом за счет нормализации показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, которое проявляется на значениях концентрации диеновых конъюгат, активности глутатион-S-трансферазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,

2. ПЕР в дозе 100 мкг/кг в условиях светового десинхроноза при постоянной темноте восстанавливает функциональное состояние организма и поддерживает эндогенную циркадианную осцилляцию после острого тяжелого отравления депримирующим агентом за счет нормализации показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, которое проявляется на значениях активности глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

3. ПЕР, предназначенный для коррекции отдаленных последствий, вызванных десинхронозом, является перспективным средством, используемым в составе фармнутриентов, биологически активных добавок и лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. Изменение биохимических показателей в сыворотке крови при хроническом световом десинхронозе. *Биомедицинская химия*. 2020; 66:450-455. [Batocyrenova E.G., Zolotoverhaya E.A., Kashuro V.A., Sharabanov A.V. Izmenenie biokhimicheskikh pokazatelej v syvorotke krovi pri hronicheskom svetovom desinhronoze [Changes in biochemical parameters in blood serum in chronic light desynchronization]. *Biomeditsinskaya himiya [Biomedical chemistry]*. 2020;66:450-455. (In Russian)].
2. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. *Современные методы в биохимии*. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977:63-64. [Stal'naya I.D. Metod opredeleniya dienovoj kon'yugacii nenasyshchennyh vysshih zhirnyh kislot [Method for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids]. *Sovremennye metody v biohimii [Modern methods in biochemistry]*. Ed. by V.N. Orekhovich. Moscow: Meditsina Publ., 1977:63-64. (In Russian)].
3. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959;82(1):70-77.
4. Habig W.H. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. *Methods in Enzymology*. 1981;77:398-405.
5. Reddy A.B., Rey G. Interplay between cellular redox oscillation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(1):55-64.
6. Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*. 1978;86(1):271-278.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна*, к.б.н., доц., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Кашуро Вадим Анатольевич, д.м.н., доц., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Шарабанов Андрей Вячеславович, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: shav@scbmt.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Golikov Research Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

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

Andrey V. Sharabanov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shav@scbmt.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author