

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОГО КООРДИНАЦИОННОГО ПОЛИМЕРА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ОКСИДАМИ ЖЕЛЕЗА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НА ПАРАМЕТРЫ ГОМЕОСТАЗА СЫВОРОТКИ КРОВИ И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ

Н.С. Тропская^{1,2,*}, Е.В. Клычникова¹, Н.В. Боровкова¹, А.К. Евсеев¹,
И.В. Горончаровская¹, М.В. Сторожева¹, Е.Н. Бородин¹, Л.С. Бондаренко^{1,2},
А.А. Кочетова¹, О.В. Разбицкая¹, Р.К. Баймуратова³,
Г.И. Джардималиева³, К.А. Кыдралиева²

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

² ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»
125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики
и медицинской химии РАН»
142432, Российская Федерация, Московская обл., Черноголовка, пр-кт Академика Семенова, 1

Эксперименты выполнены на 35 крысах-самцах Wistar. Металлоорганический координационный полимер, модифицированный оксидом железа и аскорбиновой кислотой (композит), вводили внутрижелудочно здоровым крысам в дозах 25 и 50 мг/кг. Установлено, что при внутрижелудочном введении композита в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдается значительное преходящее увеличение концентрации сывороточного железа, что не приводит к нарушению гомеостаза про/антиоксидантов у здоровых животных. Внутрижелудочное введение композита в дозе 25 мг/кг, но не 50 мг/кг, приводит к накоплению в периферической крови лимфоцитов в поздней стадии апоптоза.

Ключевые слова: металлоорганический координационный полимер, наночастицы оксидов железа, аскорбиновая кислота, анти/прооксидантная активность, апоптоз

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-73-10222.

Для цитирования: Тропская Н.С., Клычникова Е.В., Боровкова Н.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Сторожева М.В., Бородин Е.Н., Бондаренко Л.С., Кочетова А.А., Разбицкая О.В., Баймуратова Р.К., Джардималиева Г.И., Кыдралиева К.А. Влияние различных доз внутрижелудочного введения металлоорганического координационного полимера, модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой, на параметры гомеостаза сыворотки крови и апоптоз лимфоцитов. *Биомедицина*. 2025;21(3):137–143. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-137-143>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 06.06.2025

Опубликована 10.09.2025

EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF A METAL-ORGANIC COORDINATION POLYMER MODIFIED WITH IRON OXIDES AND ASCORBIC ACID ON SERUM HOMEOSTASIS PARAMETERS AND LYMPHOCYTE APOPTOSIS

Nataliya S. Tropkaya^{1,2,*}, Elena V. Klychnikova¹, Natal'ya V. Borovkova¹,
Anatoly K. Evseev¹, Irina V. Goroncharovskaya¹, Mayya V. Storozheva¹,
Yevgeniya N. Borodina¹, Lyubov S. Bondarenko^{1,2}, Alena A. Kochetova¹,
Olga V. Razbitskaya¹, Roza K. Baymuratova³,
Gulzhian I. Dzhardimalieva^{2,3}, Kamilia A. Kydralieva²

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 3

² Moscow Aviation Institute (National Research University)
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4

³ Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry
of the Russian Academy of Sciences
142432, Russian Federation, Moscow Region, Chernogolovka, Acad. Semenov Ave., 1

Experiments were performed using 35 male Wistar rats. A metal-organic coordination polymer modified with iron oxide and ascorbic acid (composite) was administered intragastrically to healthy rats at doses of 25 and 50 mg/kg. The intragastric administration of the preparation under study at doses of 25 and 50 mg/kg was found to lead to a significant transient increase in serum iron concentration, while not leading to disruption of pro/antioxidant homeostasis in healthy animals. The intragastric administration of the preparation at a dose of 25 mg/kg, not 50 mg/kg, leads to the accumulation of lymphocytes in the peripheral blood at the late stage of apoptosis.

Keywords: metal-organic coordination polymer, iron oxide nanoparticles, ascorbic acid, anti/prooxidant activity, apoptosis

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

Funding: the research was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, grant No. 22-73-10222.

For citation: Tropkaya N.S., Klychnikova E.V., Borovkova N.V., Evseev A.K., Goroncharovskaya I.V., Storozheva M.V., Borodina Y.N., Bondarenko L.S., Kochetova A. A., Razbitskaya O.V., Baymuratova R.K., Dzhardimalieva G.I., Kydralieva K.A. Effect of Different Doses of Intragastric Administration of a Metal-Organic Coordination Polymer Modified with Iron Oxides and Ascorbic Acid on Serum Homeostasis Parameters and Lymphocyte Apoptosis. *Journal Biomed.* 2025;21(3):137–143. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-137-143>

Submitted 14.04.2025

Revised 06.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Современные тенденции перехода к персонализированной и таргетной терапии способствуют поиску новых точек воздействия в условиях организма. При этом уровень развития технологии позволяет

синтезировать препараты, являющиеся не только фармакологически активными по отношению к определенной системе организма, но обладающие дополнительными физико-химическими свойствами, например возможностью адресной доставки [3].

Ранее нами было проведено исследование внутривенного введения у здоровых животных композита MIL-88B [1], представляющего собой трёхмерный пористый металлоорганический координационный полимер, состоящий из 1,4-бензолдикарбоновой кислоты и октаэдрических трёхъядерных кластеров Fe ($\text{Fe}_3\text{-}\mu_3\text{-оксо}$) и имеющий вакантные координационные центры, доступные для молекул перекиси водорода, который был модифицирован аскорбиновой кислотой (АК) для ускорения окислительно-восстановительного цикла $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ и оксидом железа, в частности магнетитом Fe_3O_4 , для возможности в дальнейшем магнитного нацеливания. Поскольку исследования на здоровых животных не выявили влияния на гомеостаз прооксидантов/антиоксидантов при внутривенном введении, что может быть связано с влиянием значения pH крови [2], было предложено исследовать поведение препарата при другом способе введения.

Цель работы — оценить влияние различных доз внутрижелудочного введения металлоорганического координационного полимера (композита), модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой, на параметры гомеостаза сыворотки крови и апоптоз лимфоцитов.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 35 крысах-самцах популяции линий Wistar массой тела 200–220 г в возрасте 2 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24°C и влажности 45–65%, с режимом освещенности с 8.00 до 20.00 — свет, с 20.00 до 8.00 — сумеречное освещение. Доступ к корму и воде до начала экспериментов был свободным.

Крысы ($n=35$) были разделены на 5 групп: 1-я — контрольная (интактные крысы, $n=7$), 2-я ($n=7$) и 3-я опытные ($n=7$) — внутрижелудочное (в/ж) введение композита в дозе 25 мг/кг (взятие крови через 3 и 24 ч после введения композита), 4-я ($n=7$) и 5-я опытные ($n=7$) — в/ж введение композита в дозе 50 мг/кг (взятие крови через 3 и 24 ч после введения композита).

Композит предварительно гомогенизировали в деионизированной воде в УЗ-бане при 30 кГц в течение 3 мин при 37°C. Затем растворяли в 1 мл физ. р-ра и вводили животным в/ж через зонд. Крыс опытных групп через 3 и 24 ч после в/ж введения препарата, а также крыс интактной группы выводили из эксперимента летальной дозой наркоза. Кровь для дальнейшего анализа забирали из каудальной вены. Были оценены параметры антиоксидантной/прооксидантной систем, обмена железа, а также раннего и позднего апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Электрохимический анализ окислительно-восстановительных свойств сыворотки крови включал в себя измерение потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ) и вольтамперметрическое определение общей антиоксидантной емкости сыворотки крови, выраженной количеством электричества Q [1]. В сыворотке крови флуориметрическим методом определяли малоновый диальдегид (МДА) как маркер перекисного окисления липидов. Состояние антиоксидантной системы оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU 2700 (“Beckman Coulter”, США) с использованием набора реактивов TAS kit (“Randox”, Великобритания). Для оценки обмена железа в сыворотке крови определяли трансферрин и ферритин методом иммунотурбидиметрии, уровень железа

— колориметрическим фотометрическим способом на указанном биохимическом анализаторе с применением реактивов фирмы-производителя. Апоптоз лимфоцитов крови определяли на проточном цитометре FC500 (“Beckman Coulter”, США) с помощью реактивов Annexin-VPE/7AAD. Методика определения апоптоза лимфоцитов описана ранее в работе [1]. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0 (“StatSoft Inc.”, США). Данные представлялись в виде медианы и процентилей. Для статистического анализа использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка показателей крови при внутрижелудочном введении композита в различных дозах в разные сроки на-

блюдения у здоровых животных опытных и интактной групп представлена в таблице.

При исследовании влияния композита на баланс прооксидантов и антиоксидантов было обнаружено, что применение композита в дозе 25 мг/кг приводило через 3 ч к разнонаправленному эффекту, выражающемуся в увеличении ОАА ($p < 0,05$) и величины ПРЦ ($p < 0,05$). В эти сроки отмечали снижение количества лимфоцитов на ранней стадии апоптоза ($p < 0,05$) и повышение концентрации уже погибших лимфоцитов (поздний апоптоз) (почти в 10 раз, $p < 0,05$). Также было зафиксировано увеличение концентрации железа ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению уровня ферритина. Через 24 ч концентрация погибших лимфоцитов (поздний апоптоз) продолжила возрастать, при этом значения других показателей имели тенденцию к достижению значений контрольной группы.

Таблица. Показатели крови при внутрижелудочном введении композита в различных дозах в разные сроки наблюдения у здоровых животных

Table. Blood parameters during intragastric administration of the preparation in various doses at different observation periods in healthy animals

Параметры	Группы				
	контроль (интактная)	опытная, 25 мг/кг (3 ч)	опытная, 25 мг/кг (24 ч)	опытная, 50 мг/кг (3 ч)	опытная, 50 мг/кг (24 ч)
ПРЦ, мВ	-34,9 (-36,1; -30,6)	-15,7* (-22,5; -9,9)	-23,0* (-27,7; -11,3)	-14,6* (-15,4; -8,1)	9,2* (-1,7; 17,6)
Q, мкКл	9,8 (9,1; 10,6)	9,8 (9,2; 9,8)	8,2 (7,6; 8,9)	7,7 (6,3; 11,1)	6,4* (5,6; 6,6)
Ранний апоптоз лимфоцитов, %	3,6 (2,5; 4,3)	2,7* (2,0; 4,0)	3,7 (2,4; 5,6)	3,3 (2,6; 3,6)	2,5 (2,3; 2,7)
Поздний апоптоз лимфоцитов, %	0,04 (0,01; 0,11)	0,39* (0,24; 0,60)	0,61* (0,43; 0,73)	0,09 (0,05; 0,21)	0,01 (0,01; 0,06)
МДА, мкмоль/л	6,2 (5,8; 6,9)	5,6 (5,4; 5,8)	6,9 (6,1; 7,1)	7,4 (7,0; 7,5)	6,3 (5,9; 6,6)
ОАА, ммоль/л	1,43 (1,41; 1,46)	1,55* (1,51; 1,57)	1,48 (1,35; 1,52)	1,58* (1,54; 1,61)	1,57* (1,57; 1,59)
Железо, ммоль	20,3 (15,0; 26,5)	65,0* (59,5; 70,5)	17,4 (11,6; 25,8)	75,6* (73,3; 78,8)	28,9 (21,5; 37,7)
Ферритин, г/л	146,0 (118,0; 171,3)	167,1 (147,8; 228,3)	146,9 (119,3; 178,0)	140,4 (127,0; 188,8)	222,4 (159,5; 267,7)
Трансферрин, мкг/л	1,68 (1,63; 1,71)	1,65 (1,61; 1,70)	1,74 (1,64; 1,81)	1,68 (1,64; 1,70)	1,68 (1,63; 1,70)

Примечание: * — отличия опытных групп от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$; непараметрический критерий Манна — Уитни).

Note: * — differences between the experimental groups and control group are statistically significant ($p < 0.05$; non-parametric Mann — Whitney test).

При применении композита в дозе 50 мг/кг через 3 ч в сыворотке крови наблюдали тенденцию к увеличению МДА, снижению Q и, аналогично дозе 25 мг/кг, отмечен разнонаправленный эффект, выражающийся в статистически значимом увеличении ОАА ($p<0,05$) и величины ПРЦ ($p<0,05$). Концентрации лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза статистически не отличились от значений контрольной группы. При анализе параметров обмена железа было показано увеличение концентрации железа ($p<0,05$). Через 24 ч продолжали наблюдать снижение Q ($p<0,05$), рост ПРЦ ($p<0,05$), увеличение ОАА ($p<0,05$). Кроме того, отмечено снижение концентрации железа ($p<0,05$) и тенденция к росту уровня ферритина.

Таким образом, через 3 ч после внутрижелудочного введения композита в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдается значительное увеличение концентрации сывороточного железа, что может запускать реакцию Фентона и, как следствие, усиление свободнорадикальных процессов. Однако у здоровых животных в ответ на это усиление происходит активация антиоксидантной системы защиты организма, которая компенсирует избыток активных радикалов, что в итоге балансирует систему про- и антиоксидан-

тов. Внутрижелудочное введение крысам композита в дозе 25 мг/кг сопровождается нарушением элиминации погибших лимфоцитов из венозной крови, что проявляется накоплением AnnexinV⁺/7AAD⁺ клеток. При этом содержание клеток в позднем апоптозе уже через 3 ч увеличивается в 10 раз, а через 24 ч — в 15 раз по сравнению с физиологической нормой. Большая доза препарата (50 мг/кг) не приводит к изменению содержания апоптотических клеток в венозной крови крыс. Этот эффект может быть связан с более продуктивным включением компенсаторных механизмов, направленных на выведение погибших клеток из кровотока, или с нарушением активации клеток иммунной системы, что приводит к блоку индукции апоптоза.

Выводы

1. При внутрижелудочном введении композита в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдается значительное преходящее увеличение концентрации сывороточного железа, что не приводит к нарушению гомеостаза про/антиоксидантов у здоровых животных.
2. Внутрижелудочное введение композита в дозе 25 мг/кг, но не 50 мг/кг, приводит к накоплению в периферической крови лимфоцитов в поздней стадии апоптоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Тропская Н.С., Клычникова Е.В., Боровкова Н.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Сторожева М.В., Бородин Е.Н., Кочетова А.А., Бондаренко Л.С., Баймуратова Р.К., Джардималиева Г.И., Кыдралиева К.А. Исследование *in vivo* анти-/прооксидантной активности металлоорганического координационного полимера, модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой. *Биомедицина*. 2024;20(3):114–120. [Tropchaya N.S., Klychnikova E.V., Borovkova N.V., Evseev A.K., Goroncharovskaya I.V., Storozheva M.V., Borodina E.N., Kochetova A.A., Bondarenko L.S., Bajmuratova R.K., Dzhardimalieva G.I., Kydralieva K.A. Issledovanie *in vivo* anti/prooksidantnoy aktivnosti metalloorganicheskogo koordinatsionnogo polimera, modifitsirovannogo oksidami zheleza i askorbinovoy kislotoj [In vivo Study of the Anti/Prooxidant Activity of a Metal-Organic Coordination Polymer Modified with Iron Oxides and Ascorbic Acid]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2024;20(3):114–120. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-3-114-120.
2. Bondarenko L., Baimuratova R., Reindl M., Zach V., Dzeranov A., Pankratov D., Kydralieva K., Dzhardimalieva G., Kolb D., Wagner F.E., Schwaminger S.P. Dramatic change in the properties of magnetite-modified MOF particles depending on the synthesis approach. *Heliyon*. 2024;10(6):e27640. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27640.
3. Moorthy M.S., Oh Y., Bharathiraja S., Manivasagan P., Rajarathinam T., Jang B., Phan T.T.V., Jang H., Oh J. Synthesis of amine-polyglycidol functionalised Fe₃O₄@SiO₂ nanocomposites for magnetic hyperthermia, pH-responsive drug delivery, and bioimaging applications. *RSC Adv*. 2016;6(11):110444–110453. DOI: 10.1039/C6RA23470D.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тропская Наталия Сергеевна*, д.б.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Nataliya S. Tropskaya*, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department, Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Клычникова Елена Валерьевна, к.м.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Elena V. Klychnikova, Cand. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: BorovkovaNV@sklif.mos.ru

Natal'ya V. Borovkova, Dr. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: BorovkovaNV@sklif.mos.ru

Евсеев Анатолий Константинович, д.х.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: anatolevseev@gmail.com

Anatoly K. Evseev, Dr. Sci. (Chem.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: anatolevseev@gmail.com

Горончаровская Ирина Викторовна, к.х.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: goririna22@gmail.com

Irina V. Goroncharovskaya, Cand. Sci. (Chem.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: goririna22@gmail.com

Сторожева Майя Викторовна, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: mayya.storozheva@yandex.ru

Mayya V. Storozheva, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: mayya.storozheva@yandex.ru

Бородина Евгения Никитична, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: januaria@list.ru

Yevgeniya N. Borodina, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: januaria@list.ru

Бондаренко Любовь Сергеевна, к.х.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ls.bondarenko92@gmail.com

Lyubov S. Bondarenko, Cand. Sci. (Chem.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department, Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ls.bondarenko92@gmail.com

Кочетова Алена Алексеевна, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: KochetovaAA@sklif.mos.ru

Alena A. Kochetova, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: KochetovaAA@sklif.mos.ru

Разбицкая Ольга Вячеславовна, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: ovr1131@mail.ru

Olga V. Razbitskaya, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: ovr1131@mail.ru

Баймуратова Роза Курмангалиевна, к.х.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: roz_baz@mail.ru

Roza K. Baimuratova, Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: roz_baz@mail.ru

Джардималиева Гульжиян Исаковна, д.х.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: dzhardim@icp.ac.ru

Gulzhian I. Dzhardimalieva, Dr. Sci. (Chem.), Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: dzhardim@icp.ac.ru

Кыдралиева Камиля Асылбековна, д.х.н., ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: kydralievaka@mai.ru

Kamilia A. Kydraliev, Dr. Sci. (Chem.), Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: kydralievaka@mai.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author