

579890

15 НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И БИОХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

БЕЛОРУССКИЕ ЛЕКАРСТВА

Материалы
международной научно-практической конференции

Минск, 2-3 ноября 2010 г.

Минск
2010

ВЛИЯНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ЛЕЙКЛАДИН» НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И СИСТЕМНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Рябцева Т.В., Талако Т.М., Воронова Н.В., Сирош О.П., Сорока Н.Ф.

*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, пр. Дзержинского 83, 220116, E-mail: ta-yana@mail.ru*

Отечественный цитостатический препарат "Лейкладин" соответствует синтезированному за рубежом кладрибину (2-хлор-2'-дезоксиаденозин). Сочетание иммуносупрессивной активности с относительно низкой в сравнении с другими иммунодепрессантами токсичностью явились предпосылками к использованию лейкладина в клинике при системных заболеваниях соединительной ткани. Целью данной работы являлось изучение влияния терапии лейкладином на состояние процессов перекисного окисления липидов у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и системным склерозом (СС).

Материалы и методы. В первой опытной группе пациенты с ревматоидным артритом в комплексе с традиционной терапией получали 0,1% раствор лейкладина для инъекций из расчета 0,075 мг/кг/сутки в виде 2-часовой непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней. Во второй опытной группе пациенты с системным склерозом в комплексе с традиционной терапией получали 0,1% раствор Лейкладина для инъекций из расчета 0,075 мг/кг/сутки в виде 2-часовой непрерывной внутривенной инфузии в течение 5 дней. Использование цитостатического препарата «Лейкладин» у пациентов с ревматоидным артритом и

системным склерозом проводилось с разрешения Министерства Здравоохранения Республики Беларусь и этического комитета УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска.

Прооксидантную и антиоксидантную активность изучали в плазме, нейтрофилах и лимфоцитах периферической крови. Прооксидантную активность изучали методом, суть которого заключается в том, что биологическую жидкость, в которой предполагается наличие прооксидантной активности, инкубируют в присутствии полиненасыщенной жирной кислоты, например, линолевой кислоты, после чего определяют наличие продуктов перекисного окисления липидов в реакционной смеси. О прооксидантной активности судят по ускорению перекисного окисления субстрата, по сравнению с контролем, где вместо субстрата окисления используют физиологический раствор [1]. Для сравнительной оценки прооксидантных свойств подсчитывали скорость накопления ТБК-АП в системе окисления по следующей формуле: $A = ((C_{\text{опыта}} - C_{\text{контроль}}) / t_{\text{инкуб}}) * 1000$, нмоль/л*мин, где А - скорость накопления ТБК-АП; $C_{\text{опыта}}$ - концентрация ТБК-АП в опытной пробе; $C_{\text{контроль}}$ - концентрация ТБК-АП в контрольной пробе. Определение продуктов перекисного окисления липидов проводили в реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Каталазную активность определяли спектрофотометрическим методом, основанном на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [2].

Полученные данные систематизировались и обрабатывались с помощью персонального компьютера и программы «StatSoft STATISTICA 6.0». Анализ распределения данных показал нам непараметрический характер распределения, таким образом, вычисляли медиану, 25 и 75 процентиля. Результаты представлялись в виде Me (25%;75%). Так как данные не подчиняются закону нормального распределения, был проведен статистический анализ независимых групп (опытная и контрольные группы сравнения) с применением непараметрических статистических методов. Для оценки однородности выборок применяли критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости р нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена.

Результаты исследования. Изучение концентрации ТБК-АП в плазме крови показало, что на +21 день после окончания курса Лейкладина концентрация ТБК-АП в плазме крови пациентов с РА и СС снижается с 8,28 (5,25;9,45) до 3,81 (3,78; 4,18) и с 4,41 (3,67;5,82) до 1,95 (1,73;2,75) нмоль/мл соответственно. Снижение концентрации ТБК-АП является благоприятным признаком, т.к. продукты перекисного окисления липидов являются весьма токсичными и способны приводить к повреждению клеток и молекул. Аналогичные изменения наблюдали при изучении прооксидантной активности плазмы. На +21 день после окончания курса лейкладина прооксидантная активность плазмы крови пациентов с РА и СС снижается в 6,94 и 1,94 раза соответственно. Снижение прооксидантной активности свидетельствует об уменьшении активности окислительных процессов плазмы, а также, возможно, об активации антиоксидантных систем в плазме крови. Данный факт, является положительным прогностическим признаком и может свидетельствовать об уменьшении интенсивности воспалительного ответа, т.к. многие медиаторы воспалительного ответа являются мощными прооксидантными агентами.

Изучение внутриклеточной прооксидантной активности иммунокомпетентных клеток показало снижение прооксидантной активности, как в лимфоцитах, так и в нейтрофилах. В результате терапии РА и СС с включением лейкладина прооксидантная активность лимфоцитов снижалась, при этом наблюдалась активация антиоксидантных клеточных систем. Так, на +21 день после окончания курса лейкладина активность каталазы лимфоцитов периферической крови пациентов с РА и СС достоверно увеличивается в 1,5 и 1,8 раза соответственно. Прооксидантная активность нейтрофилов пациентов с РА и СС на +21 день после окончания курса Лейкладина уменьшилась до 3,11 (2,09; 3,72) и 7,64 (6,63; 8,28) нмоль/мин соответственно. После курса препарата активность каталазы нейтрофилов периферической крови

пациентов с РА увеличилась 1,2 раза. Активность каталазы нейтрофилов периферической крови пациентов с СС не изменилась.

Результаты исследования состояния перекисного окисления липидов у пациентов с РА и СС до начала терапии лейкладином свидетельствовали о дисбалансе прооксидантной и антиоксидантной активности. Наблюдали повышение прооксидантной активности плазмы крови и низкую активность внутриклеточной каталазы, как в лимфоцитах, так и в нейтрофилах пациентов с РА и СС. Однако в процессе терапии данных заболеваний цитостатическим препаратом «Лейклагин» происходило постепенное возрастание активности каталазы и снижение концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови, что является признаком восстановления прооксидантного-антиоксидантного баланса в организме. Таким образом, терапия РА и СС лейкладином позволяет восстановить баланс в работе про- и антиоксидантных систем.

Полученные результаты подтверждают гипотезу, высказанную в статье Тутельян А.В. о том, что иммунотропные препараты действуют не только на иммунную систему, но и осуществляют общебиологическое действие [3]. Резюмирую экспериментальные и клинико-лабораторные данные, полученные в ходе проведения настоящего исследования, необходимо отметить взаимосвязь иммунной, про- и антиоксидантных систем организма, а также существование общих механизмов регуляции этих систем. При действии фактора эндогенного или экзогенного происхождения на клетки иммунной системы происходит синтез активных форм кислорода и стимуляция ПОЛ. Что в свою очередь ведет к активации фактора транскрипции NF-κB, заключающаяся в диссоциации тримера и выхода ингибитора IκB. Диссоциация IκB вызывает быструю транслокацию димерного NF-κB из цитоплазмы в ядро, где он, связываясь с соответствующим промоторным участком гена, запускает экспрессию, транскрипцию и трансляцию синтеза целого ряда цитокинов и ферментов антиоксидантной защиты [4].

Литература:

1. Kapich A.N. A rapid method to quantify pro-oxidant activity in cultures of wood-decaying white-rot fungi / Kapich A.N. [et al.] // Journal of microbiological methods. - 2005. -Vol.61.-P.261-271.
2. Стальная, И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. - М., 1977.-С.66-68.
3. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты / А.В. Тутельян // Аллергология и иммунология. - 2004. -Т.5,№2.-С.289-299.
4. Haddad, J.J. Redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-mediated lung injury: role for nuclear factor-κB / J.J. Haddad // Critical Care. - 2002. -Vol.6, № 6. - P. 481-490.

THE INFLUENCE OF CYTOSTATIC DRUG «LEUCLADIN» ON LIPID PEROXIDATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SCLERODERMA

Ryabzeva T.V., Talako T.M., Voronova N.V., Sirosh O.P., Soroka N.F.
Byelorussian state medical university, Minsk, av. Dzerszynskogo, 83, 220116,
E-mail: ta-yana@mail.ru