

## МОДИФІКАЦІЯ ОКИСНОГО МЕТАБОЛІЗМУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМ ПРЕПАРАТОМ РАПАМІД У МИШЕЙ ІЗ РІЗНОЮ РАДІОЧУТЛИВІСТЮ

Л. І. Маковецька<sup>1</sup>, О. Б. Ганжа<sup>1</sup>, Ю. П. Гриневич<sup>2</sup>,  
Н. К. Родіонова<sup>1</sup>, В. І. Рябушко<sup>3</sup>, М. О. Дружина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>2</sup>Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ

<sup>3</sup>Інститут біології південних морів НАН України, Севастополь

Досліджено вплив рапаміду – нового біологічно активного препарату природного походження з антиоксидантними властивостями – на окисний метаболізм мишей із різною радіочутливістю за разового опромінення в дозі 1,0 Гр. Курсове застосування рапаміду до опромінення за показниками окисного метаболізму виявляє значну радіозахисну ефективність у радіочутливих мишей лінії СЗН, у той час як у радіорезистентних мишей (лінія СВА) такий курс призводить до посилення вільнорадикальних процесів. Автори звертають увагу на необхідність індивідуального підходу при застосуванні фармпрепаратів з антиоксидантними властивостями.

*Ключові слова:* радіочутливість, окисний метаболізм, антиоксиданти, препарат рапамід.

### Вступ

Комплекс антропогенних чинників навколишнього середовища (радіонукліди, гербіциди, пестициди, промислові викиди тощо) викликає несприятливі зміни в організмі людей, істотно впливає на зростання загальної захворюваності населення, збільшує і поширює хвороби ендокринної та серцево-судинної систем, порушення обміну речовин та імунітету [1, 2]. Це зумовлює необхідність проведення комплексу невідкладних заходів, що мінімізують негативні впливи.

Іонізуюча радіація є потужним ушкоджуючим чинником. Тому пошук засобів, що характеризуються ефективною протирадіаційною профілактичною та терапевтичною дією, і виявлення механізмів їх впливу є актуальним. За дії малих доз радіації традиційні радіозахисні препарати неефективні внаслідок їх високої токсичності. З погляду на те, що за таких умов радіаційні ефекти формуються здебільшого через інтенсифікацію окисного метаболізму, на особливу увагу заслуговують засоби природного походження, що здатні, не виявляючи шкідливої побічної дії на організм, зменшувати та запобігати розвитку вільнорадикальних процесів (ВРП). Серед препаратів, що найбільш активно використовуються для запобігання розвитку променевих ушкоджень, є біологічно активні речовини природного походження: фітопрепарати, витяжки з гідробіонтів, у тому числі мідій, голотурій, трепангів та ін. [3, 4]. За хімічною будовою вони є похідними природних метаболітів організму, для них властиві низька токсичність та мінімальна кількість ускладнень при застосуванні в терапевтичних дозах, що передбачає можливість тривалого курсового застосування.

Рапамід один із таких фармпрепаратів, який одержують із морських моллюсків за допомогою

ферментативного гідролізу, що забезпечує зберігання в його складі нативних концентратів біологічно активних речовин. Серед них незамінні амінокислоти, найпростіші пептиди, інсуліноподібні речовини, сульфатовані мукополісахариди, таурин, поліненасичені жирні кислоти, вітаміни, збалансований комплекс макро- та мікроелементів у біологічно активній формі. Препарат ухвалено МОЗ України як біодобавку до дієтичного раціону харчування [5].

Беручи до уваги необхідність корекції індивідуальної радіочутливості, метою роботи було дослідити вплив рапаміду на окисний метаболізм у тварин за одноразового тотального опромінення в дозі 1,0 Гр.

### Матеріали та методи

Досліди виконано на 80 лінійних мишах із різною радіочутливістю: радіочутливі (РЧ) – СЗН (LD<sub>50/30</sub> - 6,8 Гр) та радіорезистентні (РР) – СВА (LD<sub>50/30</sub> - 9,2 Гр), середня маса яких становила 18,34 ± 2,61. Тварин опромінювали тотально одноразово на рентгенівському апараті РУМ-17 у дозі 1,0 Гр: фільтри Cu 0,5 мм + Al 1,0 мм при потужності експозиційної дози 38,27 мА/кг.

До опромінення тваринам щоденно давали по 2 мл 1 %-ного водного розчину рапаміду впродовж семи діб.

Для оцінки співвідношення про- та антиоксидантів у гемолізатах периферичної крові застосовували інтегральний хемілюмінесцентний тест (ХЛ-тест) – світлосуму індукованого H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> світіння за 300 с (Σ<sub>300</sub> ХЛ) [6]. Визначали каталазну активність крові [7] та вміст малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту переокиснення ліпідів [8].

Результати досліджень обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм MS Excel 2000.

**Результати та обговорення**

Обмін кисню в організмі супроводжується перекисним окисненням ліпідів (ПОЛ), інтенсивність якого широко варіює за дії різних чинників, фізіологічних умов, патологічних станів. Опромінення біологічних об'єктів унаслідок радіолізу води та інших сполук індукує низку активних форм кисню ( $^1O_2$ ,  $O_2^{*-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^*$ ), що ініціюють та прискорюють вільнорадикальні процеси окиснення (ВРП), що може призвести до розвитку окисного стресу [9]. Цьому запобігають ферментні та неферментні системи антиоксидантного захисту, серед яких значна роль належить каталазі. Дослідження перекисних процесів показало, що у РЧ та РР мишей вихідні показники окисного метаболізму достовірно не відрізнялись, хоча прослідковувалась тенденція до більш інтенсивного вільнорадикального окиснення в групі РЧ тварин (таблиця).

**Показники окисного метаболізму у мишей з різною радіочутливістю**

Показник	СЗН	СВА
$\Sigma_{300}$ ХЛ, імп.	564824,40 ± ± 27523,92	521678,80 ± ± 25962,22
Каталазна активність, мкат/л	133,00 ± 12,19	119,80 ± ± 14,38
МДА, мкМ/л	832,98 ± 91,17	612,18 ± ± 128,24

Опромінення тварин у дозі 1,0 Гр виявляє різну динаміку формування реакції-відповіді (рис. 1 і рис. 2). За показниками ХЛ-тесту у РЧ та РР тварин відмічено активацію вільнорадикальних процесів із максимумом на 7-му добу. Проте у РЧ тварин інтенсивність перекисних процесів була значно вищою, а каталазна активність – навпаки. Швидкість напрацювання каталази у мишей лінії СЗН відбувається значно повільніше і досягає максимуму (160 мкат/л) лише на 21-шу добу, тоді як у мишей лінії СВА такий максимум спостерігали вже на 7-му добу після опромінення.

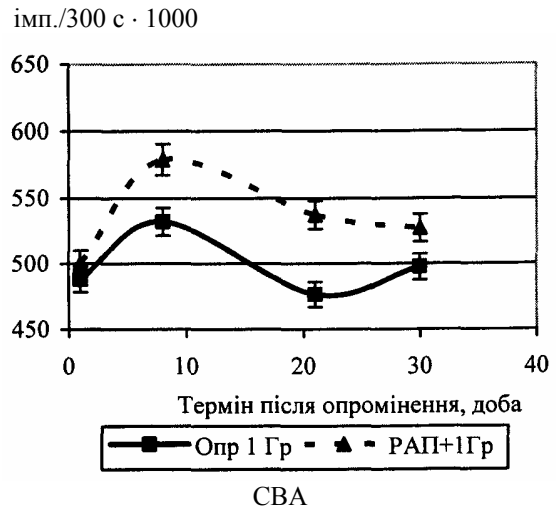
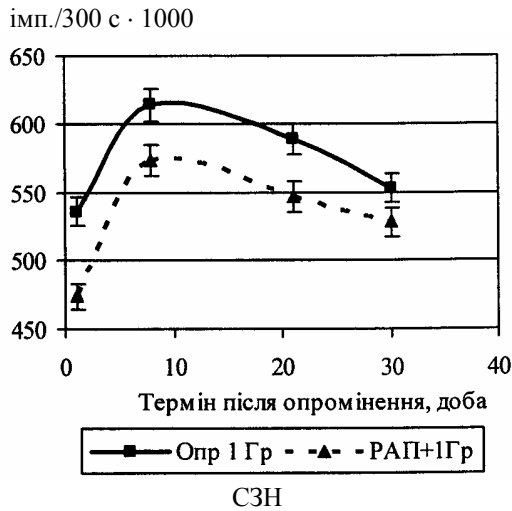


Рис. 1. Вплив рапаміду на інтенсивність вільнорадикальних процесів (світлосума індукованого  $H_2O_2$  світіння) у крові радіочутливих (СЗН) та радіорезистентних (СВА) ліній мишей після опромінення.

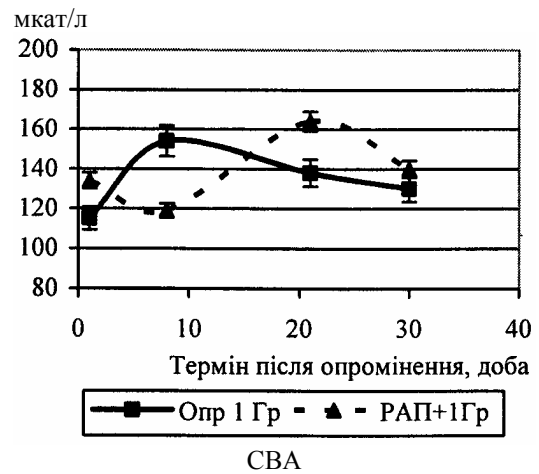
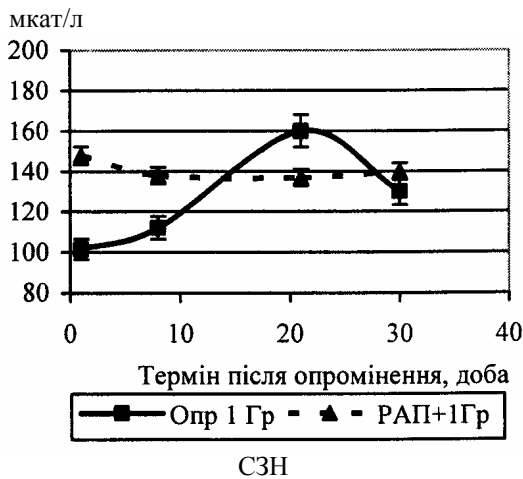


Рис. 2. Вплив рапаміду на каталазну активність крові радіочутливих (СЗН) та радіорезистентних (СВА) ліній мишей після опромінення.

Курсове застосування (до опромінення) рапаміду виявило модифікуючий вплив на перебіг променевої реакції. Найбільшу ефективність препарату після опромінення тварин відмічено у РЧ мишей (лінія СЗН). При цьому на РЧ тварин рапамід діяв як класичний антиоксидант: знижував рівень ВРП і нормалізував каталазну активність.

У той же час у РР тварин після курсу рапаміду опромінення викликало протилежну реакцію: у них відмічено інтенсифікацію ВРП на фоні зниженої каталазної активності.

Такі відмінності можуть бути обумовлені низкою причин.

1. У тварин з генетично різним метаболізмом вірогідно очікувати й інший тип реакції-відповіді, що й було показано нами.

2. У тварин з високою реактивністю та значним резервом антиоксидантів їх надлишок може призводити до інтенсифікації ВРП [10] з використанням ліпідної компоненти рапаміду як субстрату для окиснення.

3. При тривалому (курсівому) надходженні в організм екзогенних антиоксидантів вони можуть інгібувати напрацювання власних [11].

У зв'язку з цим ми провели дослідження впливу рапаміду (курс 7 діб) на окисні процеси у неопромінених мишей лінії СЗН та СВА (рис. 3). У кінці цього курсу спостерігали інтенсифікацію перекисних процесів у РР тварин, тоді як у РЧ відмічено тенденцію до зниження. Рапамід також викликав зниження активності каталази в обох групах тварин, що узгоджується з третім припущенням. Рівень кінцевих продуктів перекисного

окиснення ліпідів (МДА) корелює із значним збільшенням прооксидантно-антиоксидантного співвідношення у РР тварин.

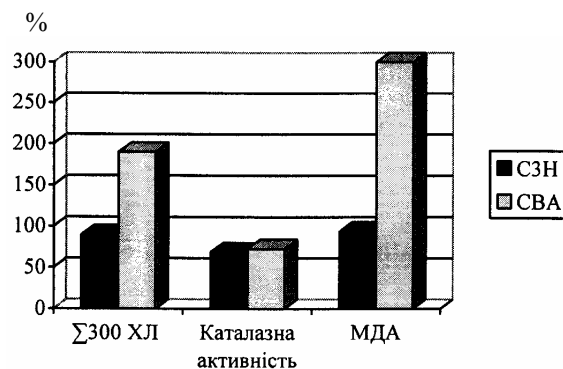


Рис. 3. Зміни показників окисного метаболізму відносно контролю у мишей ліній СЗН та СВА після курсового (7 діб) застосування рапаміду (контроль – 100 %).

### Висновки

1. Для мишей лінії СВА (радіорезистентні) курсова доза рапаміду (2 мл 1 %-ного розчину за добу впродовж семи діб) виявилась “надлишковою”, що призвело до негативного результату – посилення ВРП.

2. Для мишей лінії СЗН цей же курс рапаміду виявив високу радіозахисну ефективність за показниками ВРП.

3. Застосування фармпрепаратів з антиоксидантними властивостями потребує індивідуального підходу з попереднім визначенням резервних можливостей організму, рівня ВРП, підбору необхідної дози, тривалості вживання.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Чернобыль: последствия катастрофы для человека и природы* / А. В. Яблоков, В. Б. Нестеренко, А. В. Несторенко. - СПб.: Наука, 2007. - 376 с.
2. *Медицині наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції* / За ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. - К.: ДІА, 2007. - 800 с.
3. *Кисла Л. В., Кислий П. Г.* Радіопротекторні властивості бальзаму «Богатир» // Проблеми харчування. - 2003. - № 1. - С. 56 - 58.
4. *Сімонова Л. І., Біломурова Л. В., Герман В. З. та ін.* Перспективи застосування природних антиоксидантних засобів для корекції коагуляційного стану крові у хворих на рак грудної залози під час променевої терапії // Укр. радіолог. журн. - 2008. - Т. 16, вип. 2. - С. 153 - 157.
5. *Добавка біологічно активна “Рапамід”.* Дозвіл МОЗ України № 05.03.02 - 04/7122 від 12.02.2006 р.
6. *Хемилюминесценция крови при радиационном воздействии* / Я. И. Серкиз, Н. А. Дружина, А. П. Хриенко и др. - К.: Наук. думка, 1989. - 176 с.
7. *Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 19.
8. *Сморцок С. А., Кияшко А. А., Кузев О. Е. и др.* Использование биохимических и цитохимических показателей крови для оценки состояния и контроля за эффективностью лечения обожженных // Информ. письмо МЗ УССР. Вып. 22 по проблеме “Хирургия”. - К., 1986. - С. 3.
9. *Биоантиоксиданты* / В. А. Барабой. - К.: Книга плюс, 2006. - 462 с.
10. *Бурлакова Е. Б., Иваненко Г. Ф., Шишукина Л. Н.* Роль эндогенных тиолов и антиокислительной активности липидов в определении радиорезистентности организма // Проблемы природной и модифицированной радиочувствительности. - М.: Наука, 1983. - С. 21 - 29.
11. *Бурлакова Е. Б., Михайлов В. Ф., Мазурик В. К.* Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома // Радиационная биология. Радиозология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 489 - 500.

**МОДИФІКАЦІЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМА БІОЛОГІЧЕСКИ АКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ РАПАМИД У МЫШЕЙ С РАЗНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ**

**Л. И. Маковецкая, Е. Б. Ганжа, Ю. П. Гриневич,  
Н. К. Родионова, В. И. Рябушко, Н. А. Дружина**

Исследовано влияние рапамида - нового биологически активного препарата природного происхождения с антиоксидантными свойствами - на окислительный метаболизм мышей с разной радиочувствительностью при разовом облучении в дозе 1,0 Гр. Курсовое применение рапамида до облучения по показателям окислительного метаболизма оказывает значительную радиозащитную эффективность у радиочувствительных мышей линии СЗН, в то время как у радиорезистентных мышей (линия СВА) такой курс приводит к усилению свободнорадикальных процессов. Авторы обращают внимание на необходимость индивидуального подхода при применении фармпрепаратов с антиоксидантными свойствами.

*Ключевые слова:* радиочувствительность, окислительный метаболизм, антиоксиданты, препарат рапамид.

**MODIFICATION OF OXIDATION METABOLISM BY BIOLOGICAL ACTIVE PREPARATION RAPAMID IN MICE WITH DIFFERENT RADIOSENSITIVITY**

**L. I. Makovetska, O. B. Ganzha, Yu. P. Grynevych,  
N. K. Rodionova, V. I. Ryabushko, M. O. Druzhyna**

Influence of Rapamid, new biological active preparation of natural origin with antioxidant properties, on oxidation metabolism in mice with different radiosensitivity under single total irradiated, doze 1.0 Gy, was investigated. The one usage course of Rapamid before irradiation, according to oxide metabolism values, exert considerable radioprotective efficacy upon radiosensitive C3H mice, whereas on radioresistant mice (line CBA) such course result in increasing of free radicals processes. The authors pay attention to necessity of individual approach when drugs with antioxidant properties are used.

*Keywords:* radiosensitivity, oxidation metabolism, antioxidants, preparation rapamid.

Надійшла до редакції 24.07.09,  
після доопрацювання - 12.11.09.