

АДАПТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗОЛОТОСОДЕРЖАЩИХ НАНОКОМПОЗИТОВ ХИТОЗАНА ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

*А.С. Корягин**, *Л.А. Смирнова**, *Е.А. Александрова***,
*Е.А. Ерофеева**, *О.И. Александрова**, *А.Е. Мочалова**

*Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»,
Нижний Новгород, E-mail: smirnova_la@mail.ru

**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия»,
Нижний Новгород, E-mail: smirnova_la@mail.ru

ADAPTOGENIC EFFECTS OF AURUM-CONTAINING NANOCOMPOSITES OF CHITOSAN UNDER ENVIRONMENTAL EXTREME FACTORS

*A.S. Korygin**, *L.A. Smirnova**, *E.A. Aleksandrova***,
*E.A. Erofeeva**, *O.I. Aleksandrova**, *A.E. Mochalova**

*N. I. Lobachevsky State University, Nizhni Novgorod, E-mail: smirnova_la@mail.ru

**Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhni Novgorod,
E-mail: smirnova_la@mail.ru

ABSTRACT

With using experimental animals it was shown that aurum-containing nanocomposites of chitosan give a noticeable adaptogenic effects, normalize energetic exchange under hypobaric hypoxia conditions.

В условиях нарастающей техногенной нагрузки защитные системы организма не всегда успевают адекватно реагировать на поток радиационных и электромагнитных излучений, изменение магнитных полей и перепады температур, понижение содержания кислорода, вследствие чего наблюдается повышение рисков сосудистых заболеваний (инфаркты, инсульты), ускорение процессов свободно-радикального окисления, приводящих к повреждению клеточных структур и биомолекул, ускорению процессов старения и т. д. Поэтому все чаще приходится прибегать к стимуляции работы организма адаптогенами различной природы. Перспективным сырьем для создания эффективных и безопасных стимуляторов резистентности являются природные полимеры: пептиды, нуклеиновые кислоты, полисахариды. Среди последних уникальным сочетанием свойств обладает хитозан — биосовместимый полимер с низкой токсичностью [1–2], высокой реакционной и сорбционной способностями [3–6], ранозаживляющим и антиоксидантным эффектами [7]. Разработка новых адаптогенных препаратов на основе хитозана и изучение их свойств являются актуальной задачей.

Целью работы явилось изучение адаптогенных свойств золотосодержащих наноконкомпозитов хитозана в условиях гипоксии.

Гипоксическое состояние у лабораторных животных вызывали, помещая их в барокамеру с последующим моделированием в ней подъема на высоту 8000 м над уровнем моря.

Опыты проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 200–250 г. Животные были разделены на 3 группы по 7 крыс в каждой. 1-я группа — интактные животные не подвергались никаким воздействиям, и их показатели принимались за относительную норму. Животным 2-й группы вводили дистиллированную воду (плацебо) — растворитель хитозана. Эта группа служила контролем. Животным 3-й группы вводили золотосодержащий наноконкомпозит хитозана (из расчета вводимой дозы хитозана —

100 мг/кг, золота — 0,5 мг/кг). Препараты вводили в течение 7 сут перорально (с помощью зонда). Все препараты вводили в объеме 1 мл на 1 животное с периодичностью 1 раз в сутки.

Наноконпозиты, представляющие собой водный раствор хитозана, содержащий наночастицы золота, получали в соответствии с методикой [8]. Средний размер наночастиц золота в наноконпозите составлял 10 нм. Система сохраняла агрегативную устойчивость не менее 3 месяцев. Использовали хитозан со среднечисловой молекулярной массой 1,210⁵ и степенью деацетилирования 82%.

Животных опытной и контрольной групп подвергали гипобарической гипоксии. Было выполнено 2 серии экспериментов: первая серия — гипоксия через 1 сут после окончания введения препаратов, вторая серия — через 7 сут (животных выдерживали в барокамере в течение 30 мин). Сразу после извлечения из барокамеры у животных из подъязычной вены брали кровь для анализов. В цельной крови определяли количество продуктов гликолиза: лактата и пирувата, а в плазме крови — общую активность фермента гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [9]. Кроме того, в цельной крови определяли содержание гемоглобина и общее количество эритроцитов [10].

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы БИОСТАТИСТИКА 4.03 с использованием непараметрических методов — Крускала–Уоллиса и Ньюмена–Кейлса. Различия между показателями считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование антигипоксических свойств золотосодержащих наноконпозитов высокомолекулярного хитозана через 1 сут после окончания введения препаратов (1-я серия опытов) показало отсутствие какого-либо защитного эффекта. В то же время у экспериментальных животных 2-й серии опытов наблюдалось явно выраженное формирование резистентности к гипобарической гипоксии: в крови у животных опытной группы ~ в 3 раза уменьшалось отношение лактат/пируват и на 27% общая активность фермента лактатдегидрогеназы по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. При этом активность ЛДГ в опытной группе не отличалась от уровня интактных животных, отношение лактат/пируват было достоверно меньше по сравнению с условной нормой (интактные) (табл.).

Некоторые показатели периферической крови у крыс при создании гипобарической гипоксии через 7 сут после окончания введения препаратов

Группа	Отношение лактат/пируват	Активность ЛДГ, мкмоль/мкг белка в мин	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, кл/мкл ($\times 10^6$)
Интактные	1,55±0,13	156,3±13,9	96,3±6,29	4,74±0,28
Контроль (плацебо)	2,48±0,23*	177,5±17,8	134,0±13,20*	4,13±0,37
Наноконпозит	0,84±0,10*+	129,4±4,9+	134,0±6,60*	4,57±0,15

* - $p < 0,05$ по отношению к интактным;

+ - $p < 0,05$ по отношению к дистиллированной воде.

Отношение лактат/пируват, а также активность ЛДГ являются ключевыми показателями состояния энергетического обмена при гипоксии, позволяющие судить о тяжести гипоксии и частичном переходе организма с аэробного энергообеспечения (окислительного фосфорилирования) на анаэробное (гликолиз). При гипоксическом состоянии протекает преимущественно гликолиз (анаэробное дыхание), конечным продуктом которого является пируват. В норме он окисляется в цикле Кребса и не накапливается.

При гипоксии происходит снижение скорости реакций цикла Кребса в связи с угнетением аэробного дыхания. Пируват является достаточно токсичным, поэтому при гипоксии повышается активность ЛДГ, которая превращает его в менее токсичный лактат, в результате чего соотношение лактат/пируват увеличивается.

Полученные результаты показывают, что золотосодержащие наноконпозиты хитозана полностью нормализуют энергетический обмен при гипоксии, являющийся ли-

митирующим фактором нормального функционирования систем органов, характеризующихся высоким потреблением кислорода (сердце и головной мозг, которые потребляют до 50% всего кислорода, используемого организмом).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-02-97031-р_поволжье_а).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Felt O., Buri P., Gurny R.* Chitosan: A unique polysaccharide for drug delivery // *Drug Delivery and Industrial Pharmaceuticals*. 1998. V. 24. № 4. P. 979–993.
2. *Ravi Kumar M.N.V.* A review of chitin and chitosan applications // *Reactive and Functional Polymers*. 2000. V. 46. № 1. P. 1–27.
3. *Sugimoto M., Morimoto M., Sashiwa H., Sugimoto M.* Preparation and characterization of water-soluble chitin and chitosan derivatives // *Carbohydrate Polymers*. 1998. V. 36. № 1. P. 49–59.
4. *Kurita K. [et al.]* Preparation of Nonnatural Branched Chitin and Chitosan // *Chemistry Letters*. 1998. V. 27. № 4. P. 317–318.
5. *Sashiwa H., Shigemasa Y.* Chemical modification of chitin and chitosan 2: preparation and water soluble property of *N*-acylated or *N*-alkylated partially deacetylated chitins // *Carbohydrate Polymers*. 1999. V. 39. № 2. P. 127–138.
6. *Terada N. [et al.]* Synthesis of Water-soluble Oxidized Chitosan Derivatives and Their Biological Activity // *Chemistry Letters*. 1999. V. 28. № 12. P. 1285–1286.
7. *Якимович Н.О., Ерофеева Е.А., Александрова Е.А. и др.* Антиоксидантные свойства наночастиц золота в условиях нормы и действия ионизирующей радиации // *Вестник ННГУ. Сер. Химия.*— 2006. Вып. 1 (5). С. 60–68.
8. *Смирнова Л.А., Александров А.П., Якимович Н.О. и др.* УФ-индуцированное формирование наночастиц золота в полимерной матрице полиметилметакрилата // *Докл. Академии наук*. 2005. Т. 400. № 6. С. 779–781.
9. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Т. 1.— Минск.: Беларусь, 2002. 495 с.
10. *Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П.* Лабораторные методы исследования в клинике.— М.: Медицина, 1978. 305 с.