3. European Consensus Guidelines on Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrom in Preterm Infants-2010 Update Consensus Guidelines / D.G.Sweet at al. // – Neonatology. – 2010. – V.97. – P.402-417.

АНТИТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА И ДИАЦЕТАТА БЕТУЛИНА ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Шляхтун А.Г.^а, Бубен А.Л.^б

^а Институт биоорганической химии НАН Беларуси

^б Гродненский государственный медицинский университет

Глубокие биохимические нарушения при алкогольной интоксикации делают актуальной проблему поиска соединений обладающих корригирующими свойствами. Одним из перспективных направлений при разработке антиалкогольных препаратов является поиск веществ природного происхождения. В этом отношении интерес представляют тритерпеноиды, в особенности, бетулин и его производные – представители пентациклических тритерпеноидов ряда лупана [1], сочетающие доступность, относительную простоту получения и высокую активность.

Цель исследования: изучить влияние бетулина и его диацетата на алкогользависимые биохимические показатели тканей при моделировании субхронической алкогольной интоксикации (СХАИ) у крыс.

Материалы и методы. В работе использованные реактивы и растворители квалификации «ХЧ». Элюенты готовили с использованием деионизированной воды (Millipore DirectQ3). Выделение бетулина проводили по методу [1], синтез диацетата бетулина вели по модифицированной методике [2]. Анализ чистоты продуктов проводили методом ВЭЖХ [3]. Для моделирования СХАИ использовали 40 крыс-самцов линии Wistar с массой 250-280г. Алкоголизацию животных проводили по методу [4] (30% в/о этанол, в/ж, дважды в сут через 12ч, 8 сут в дозах 6-12г/кг/сут). Препараты вводили животным через 2ч после введения этанола, в дозе 100 мг/кг/сут, в виде взвеси в 2% крахмале. Контроль получал 2% взвесь крахмала. Крыс декапировали через 10ч после отмены этанола. Уровень малонового

диальдегида (МДА) оценивали в реакции с 2-ТБК (Janero). Содержание восстановленных низкомолекулярных тиолов (НМТ) определяли по реакции с 5,5'-ДТНБК (Sedlak). Активность каталазы оценивали спектрофотометрически (Aebi). Содержание белка определяли по методу Лоури (Lowry). В сыворотке крови исследовали активности γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АлАТ), при помощи наборов «Анализ Х» (РБ). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием GraphPad Prism v.5.0. Для оценки отличий использовали ANOVA с последующим тестом Даннета. Значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. После 8-суточной алкогольной интоксикации в тканях наблюдались признаки развития оксидативного стресса. У алкоголизованных животных наблюдалось снижение уровня свободных низкомолекулярных тиолов и снижению активности каталазы в печени, и напротив, повышение активности каталазы в головном мозге. Наблюдалось умеренное повышение активности сывороточных трансаминаз, что указывает на развитие гепатолита. У животных, получавших на фоне алкогольной интоксикации бетулин и диацетат бетулина, уровни НМТ, МДА и активность каталазы в ткани печени и активности сывороточных трансаминаз значительно существенно не отличались от контрольной группы (Табл. 1.)

Таблица 1. Активность сывороточных трансаминаз, показатели антиоксидантных систем и интенсивности ПОЛ в ткани печени и головного мозга крыс при СХАИ и коррекции бетулином и диацетатом бетулина в дозах 100 мг/кг..

Показатели		Группы			
		Контроль	СХАИ + плацебо	СХАИ + бетулин	СХАИ + диацетат бетулина
Сыв.	АлАТ, мккат/л	0,70±0,02	0,88±0,02a	0,71±0,03	0,70±0,06b
	ГГТП, ед/л	4,31±0,50	6,24±0,80a	4,52±0,81	4,13±1,01b
Печень	НМТ, моль/мг белка	38,0±1,8	32,0±1,9a	35,2±1,6	35,1±2,8
	Каталаза, μ моль/мин/мг белка	275,5±14,6	258,9±18,5	268,6±12,3	266,1±13,0

	МДА, нмоль/г ткани	10,1±1,4	16,0±2,0a	12,2±1,6	12,3±1,2
Гол. мозг	НМТ, мкмоль/г ткани	1,65±0,15	1,60±0,18	1,68±0,24	1,66±0,20
	Каталаза, µмоль/мин/мг белка	6,94±0,43	8,30±0,69a	7,22±0,54	6,81±0,71
	МДА, нмоль/г ткани	2,08±0,21	2,71±0,20a	2,18±0,21	2,24±0,22

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. a – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; b – $p < 0,05$ по сравнению с группой “СХАИ + плацебо”

Заключение. Было изучено влияние бетулина и его диацетата, на метаболические нарушения в ткани печени и мозга крыс, вызванные СХАИ. Показано, что после 8сут форсированной алкоголизации наблюдается снижение активности антиоксидантных систем, усиление процессов ПОЛ и повреждение мембран гепатоцитов. При введении бетулина и его диацетата, на фоне СХАИ нарушения носят значительно менее выраженный характер. Можно предполагать, что бетулин и его диацетат предупреждают деструкцию гепатоцитов, действуя как антиоксидант и мембраностабилизирующий агент.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Белорусского Республиканского Фонда Фундаментальных Исследований (Грант БРФФИ М12М-149)

ЛИТЕРАТУРА

1. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность. / Г.А. Толстикова [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1-30.
2. Получение диацетата бетулина из бересты коры березы и изучение его антиоксидантной активности / С.А. Кузнецова [и др.] // Siberian University. Chem. 2. – 2008. – № 1. – Р. 151-165.
3. Zhao, G. Simultaneous determination of betulin and betulinic acid in white birch bark using RP-HPLC / G. Zhao, W. Yan, D. Cao // JPBA. - 2007. - Vol.43. - P.959–962.
4. Шляхтун, А.Г. Гепатопротекторное действие глутаминсодержащих дипептидов при СХАИ у крыс / А.Г. Шляхтун, П.С. Пронько, А.В. Гайшманова // Актуальные проблемы медицины (2011 г.) / Отв. редактор: М.Н. Курбат – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 456 с. (С. 395-394).