

# АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

## Р.М. Катаева

аспирант,  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(г. Уфа)  
E-mail: roksana.kataeva@mail.ru

## Э.Ф. Аглетдинов

зам. директора по научной работе,  
АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск)

## В.А. Катаев

д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ИДПО,  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(г. Уфа)

## Т.Р. Гизатуллин

д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения,  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(г. Уфа)

**Актуальность.** Разработка новых эффективных антиоксидантных средств, выявление и конкретизация свойств антиоксидантов у лекарственных веществ других фармакологических групп сохраняет актуальность. Этиловый эфир ( $\pm$ )-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1 (11-дезоксимизопропростол) рассматривается как перспективное лекарственное средство с широким спектром фармакологической активности, обладающее свойствами антиоксиданта.

**Цель работы.** Оценка антиоксидантной активности 11-дезоксимизопростаола в тканях, крови и эритроцитах при индукции свободнорадикальной патологии путем экспериментального поражения печени тетрахлорметаном.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 40 половозрелых беспородных крысах-самцах. Для индукции свободнорадикальной патологии использована экспериментальная модель поражения печени тетрахлорметаном (однократное внутрибрюшинное введение  $\text{CCl}_4$  в дозе 0,5 мл/кг). Животные опытной группы и группы сравнения в последующие 72 ч внутрижелудочно, ежесуточно в дозе 1 мг/кг получали 11-дезоксимизопропростол и препарат сравнения (мизопропростол) соответственно. Контрольные животные получали эквивалентные количества растворителя в той же кратности. В крови и гомогенатах печени определяли уровни первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, продуктов окислительной модификации белков, активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы.

**Результаты.** Трехсуточное введение 11-дезоксимизопростаола, как и препарата сравнения, не предупреждало развитие  $\text{CCl}_4$ -зависимого окислительного стресса, но в существенной степени ограничивало его проявления и модифицировало характер, устраняя явления карбонильного стресса. По выраженности эффекта 11-дезоксимизопропростол превосходил препарат сравнения (перераспределение баланса продуктов окислительной модификации белков с восстановлением контрольных значений резервно-адаптационного потенциала и сохранение активности каталазы в печени).

**Выводы.** Исследуемое вещество 11-дезоксимизопропростол обладает свойствами антиоксиданта, не уступающими по выраженности препарату сравнения.

**Ключевые слова:** 11-дезоксимизопропростол, мизопропростол, антиоксидант, тетрахлорметан, печень.

**Для цитирования:** Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А., Гизатуллин Т.Р. Антиоксидантные эффекты 11-дезоксимизопростаола при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(9):46–52. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-07>

Поиск и разработка новых эффективных антиоксидантных средств, обладающих комплексным действием, а также выявление и конкретизация свойств антиоксидантов у лекарственных веществ других фармакологических групп сохраняет актуальность [1, 2]. Исследуемое в рамках насто-

ящей работы вещество этиловый эфир ( $\pm$ )-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1 (11-дезоксимизопропростол, 11-ДМП) рассматривается как перспективное лекарственное средство с широким спектром фармакологической активности, обладающее свойствами антиоксиданта [3, 4].

Ранее была проведена оценка антиоксидантной активности 11-ДМП на моделях с генерацией определенных радикалов, продемонстрирована его антирадикальная активность в экспериментах *in vitro* [5].

Настоящее исследование проведено как обязательный этап изучения антиоксидантной активности вещества в тканях, крови и эритроцитах при индукции свободнорадикальной патологии в условиях воспроизведения стандартных фармакологических моделей [2].

**Ц е л ь р а б о т ы** – оценка антиоксидантной активности 11-дезоксимизопростола в тканях, крови и эритроцитах при индукции свободнорадикальной патологии путем экспериментального поражения печени тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использована экспериментальная модель изучения свободнорадикальной патологии в условиях CCl<sub>4</sub>-индуцированного поражения печени [2, 6]. Эксперименты на животных проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Протокол эксперимента рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Эксперимент проводили на 40 нелинейных крысах (самцы массой 250–300 г), полученных из питомника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, и разделенных на четыре группы (*n*=10):

1) группа «CCl<sub>4</sub>» – однократное внутрибрюшинное введение животным CCl<sub>4</sub> в дозе 0,5 мл/кг в виде раствора на оливковом масле с последующим трёхкратным внутрижелудочным ежедневным введением оливкового масла;

2) группа «CCl<sub>4</sub>+11-ДМП» – однократное внутрибрюшинное введение животным CCl<sub>4</sub> в дозе 0,5 мл/кг в виде раствора на оливковом масле с последующим трёхкратным внутрижелудочным введением масляного раствора 11-ДМП, ежедневно (доза 11-ДМП – 1 мг/кг);

3) группа «CCl<sub>4</sub>+мизопростол» – однократное внутрибрюшинное введение животным CCl<sub>4</sub> в дозе 0,5 мл/кг в виде раствора на оливковом масле с последующим трёхкратным внутрижелудочным введением масляного раствора мизопростола (ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА»), который использовали

в качестве препарата сравнения с близкой структурой, доказанной ранее эффективностью гепатопротектора с антиоксидантным действием [7], ежедневно (доза – 1 мг/кг);

4) контрольная группа – животные получали эквивалентное количество растворителя в соответствующие сроки (масло оливковое, внутрибрюшинно в день введения CCl<sub>4</sub> животным опытных групп и внутрижелудочно в последующие 3 суток).

Дозы и режим введения 11-ДМП были определены в ранее проведенных исследованиях фармакокинетики и антиоксидантных свойств изучаемого вещества [3–5]. Через 24 ч после окончания введения 11-ДМП животных наркотизировали (Золетил 100, Virbac, Франция, 50 мг/кг, внутримышечно). Взятие крови производили путем прямой пункции левого желудочка сердца с использованием для этих целей вакуумных систем для взятия крови (BD Vacutainer®, Becton Dickinson, США) со стабилизатором (гепарин для получения цельной крови) или активатором свёртывания (для получения сыворотки крови). Далее животных незамедлительно умерщвляли путём цервикальной дислокации и выполняли взятие биологического материала для исследований. Готовили 10%-ные (вес:объем) гомогенаты печени, используя для этих целей гомогенизатор с тефлоновым пестиком, лабораторные весы (OHAUS ScoutSPX422, Ohaus Corporation, США). Сыворотку крови получали после центрифугирования при 3000 об/мин в течение 20 мин. Взятие биологического материала и пробоподготовку осуществляли при температуре 2–8 °С.

В плазме крови (цельной крови), гомогенатах печени определяли:

уровни первичных (диеновые конъюгаты, ДК), вторичных (кетодиены и сопряженные триены, КДиСТ) [8] и конечных (шиффовы основания, ШО) [9] продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гептановых и изопропанольных экстрактах гомогенатов исследуемых тканей;

уровни алифатических производных аминокислотных остатков альдегидной (АДНФГ) и кетонной (КДНФГ) природы в составе белков исследуемых тканей, характеризующих этапы и глубину свободнорадикальной деструкции белков (окислительной модификации белков, ОМБ), с параллельной детекцией металл-катализируемого окисления белков и расчетом резервно-адаптационного потенциала (РАП)[10];

уровни активности ферментов антиоксидантной защиты: глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы [11] и каталазы [12].

Оптическую плотность растворов регистрировали с помощью спектрофотометра СФ-56 (ОКБ «Спектр», Россия). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программных пакетов MS Excel 2010 и Statistica 10 for Windows методами описательной статистики. Данные представлены в виде медианы (Me), а также нижнего (LQ, 25-й) и верхнего (UQ, 75-й)

процентилей. О достоверности межгрупповых различий судили по *U*-критерию Манна–Уитни. Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение  $CCl_4$  экспериментальным животным сопровождалось развитием выраженного окислительного стресса, проявлявшегося изменениями исследованных параметров функционирования про- и антиоксидантных систем (табл. 1–3).

**Таблица 1. Влияние курсового введения 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг на содержание продуктов перекисного окисления липидов во внутренних органах при индукции свободнорадикальной патологии ( $CCl_4$ -повреждение печени) [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа			
	Контроль	$CCl_4$	$CCl_4$ + 11-ДМП	$CCl_4$ + Мизопростол
<b>Плазма крови</b>				
ДК (г), е.о.и.	1,107 [1,08; 1,141]	1,083 [1,016; 1,168]	1,018 [0,884; 1,09]	1,014 [0,934; 1,097]
КДиСТ (г), е.о.и.	0,381 [0,33; 0,49]	<b>0,679*</b> $p<0,01$ [0,654; 0,78]	<b>0,487**</b> $p<0,05$ [0,46; 0,53]	<b>0,558**</b> $p<0,05$ [0,48; 0,64]
ШО (г), е.о.и.	0,003 [0,002; 0,005]	0,004 [0,003; 0,004]	0,005 [0,004; 0,007]	0,005 [0,004; 0,005]
ДК (и), е.о.и.	0,813 [0,79; 0,838]	0,827 [0,776; 0,892]	<b>0,951**</b> $p<0,01$ [0,86; 1,02]	0,883 [0,851; 0,918]
КДиСТ (и), е.о.и.	0,425 [0,39; 0,526]	<b>0,751*</b> $p<0,01$ [0,612; 0,875]	<b>0,518**</b> $p<0,01$ [0,27; 0,56]	<b>0,615**</b> $p<0,05$ [0,55; 0,70]
ШО (и), е.о.и.	0,008 [0,007; 0,008]	0,010 [0,006; 0,011]	0,006 [0,005; 0,007]	0,005 [0,005; 0,007]
<b>Гомогенат печени</b>				
ДК (г), е.о.и.	0,914 [0,884; 0,99]	0,920 [0,900; 0,992]	1,032 [0,969; 1,047]	0,994 [0,954; 1,086]
КДиСТ (г), е.о.и.	0,323 [0,317; 0,355]	<b>0,801*</b> $p<0,01$ [0,759; 0,909]	<b>0,554**</b> $p<0,01$ [0,508; 0,6]	0,67 [0,551; 0,766]
ШО (г), е.о.и.	0,004 [0,002; 0,008]	<b>0,010*</b> $p<0,05$ [0,008; 0,012]	<b>0,004**</b> $p<0,01$ [0,003; 0,005]	<b>0,001**</b> $p<0,01$ [0,001; 0,001]
ДК (и), е.о.и.	0,727 [0,69; 0,928]	<b>0,955*</b> $p<0,05$ [0,844; 0,97]	0,878 [0,806; 1,025]	0,831 [0,806; 0,863]
КДиСТ (и), е.о.и.	0,399 [0,373; 0,433]	0,454 [0,429; 0,5]	0,484 [0,449; 0,503]	0,413 [0,403; 0,469]
ШО (и), е.о.и.	0,008 [0,006; 0,009]	0,009 [0,008; 0,009]	0,008 [0,006; 0,01]	0,008 [0,007; 0,009]

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены; ШО – шиффовы основания; (г) – гептановая фаза экстракта; (и) – изопропанольная фаза; \* – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы; \*\* – статистически значимые отличия от показателей группы « $CCl_4$ ». е.о.и. – единицы окислительного индекса.

**Таблица 2. Влияние курсового введения 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг на уровень ОМБ во внутренних органах при индукции свободнорадикальной патологии (CCl<sub>4</sub>-повреждение печени) [Me (LQ; UQ)]**

Показатель		Группа			
		Контроль	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> + 11-ДМП	CCl <sub>4</sub> + мизопростол
<b>Плазма крови</b>					
Исходный уровень	S <sub>общ.</sub>	20,94 [19,59; 22,4]	<b>63,51*</b> p<0,01 [56,51;70,08]	<b>51,59**</b> p<0,05 [45,1;61,8]	<b>52,57**</b> p<0,01 [36,9; 56,6]
	S <sub>АДНФГ</sub>	16,74 [15,04; 18,7]	<b>50,69*</b> p<0,01 [47,6;56,01]	<b>23,88**</b> p<0,01 [19,9;31,0]	<b>33,09**</b> p<0,01 [23,2; 35,0]
	S <sub>КДНФГ</sub>	4,61 [3,904; 4,965]	<b>12,71*</b> p<0,01 [9,78;13,821]	<b>28,40**</b> p<0,01 [25,2;30,3]	<b>18,49**</b> p<0,01 [13,8; 20,4]
МКО	S <sub>общ.</sub>	85,84 [75,4; 96,29]	<b>124,7*</b> p<0,01 [116,9;144,8]	<b>94,02**</b> p<0,01 [77,0;99,6]	<b>85,12**</b> p<0,01 [74,9; 91,7]
	S <sub>АДНФГ</sub>	52,44 [47,2; 58,44]	<b>75,2*</b> p<0,01 [65,05;101,89]	<b>43,54**</b> p<0,01 [38,6;48,6]	<b>52,10**</b> p<0,01 [42,7; 55,8]
	S <sub>КДНФГ</sub>	32,03 [30,3; 33,72]	<b>50,69*</b> p<0,01 [49,2;53,2]	47,29 [43,32;51,25]	<b>34,54**</b> p<0,01 [32,2; 37,9]
РАП, %		76,23 [74,5; 77,68]	<b>52,07*</b> p<0,01 [50,04;56,8]	<b>41,38**</b> p<0,01 [37,96;45,5]	<b>42,91**</b> p<0,01 [36,3; 50,9]
<b>Гомогенат печени</b>					
Исходный уровень	S <sub>общ.</sub>	44,25 [40,97; 49,3]	<b>75,56*</b> p<0,01 [70,22; 80,71]	<b>47,40**</b> p<0,01 [44,6; 55,0]	<b>65,65**</b> p<0,05 [63,2; 72,44]
	S <sub>АДНФГ</sub>	35,1 [29,998; 37,4]	38,64 [35,87; 40,17]	32,49 [29,14; 38,80]	34,35 [32,90; 36,28]
	S <sub>КДНФГ</sub>	10,04 [8,75; 11,12]	<b>35,52*</b> p<0,01 [33,68; 39,19]	<b>15,63**</b> p<0,01 [15,3; 16,1]	<b>30,53**</b> p<0,05 [28,41; 32,3]
МКО	S <sub>общ.</sub>	78,60 [74,6; 87,48]	<b>95,35*</b> p<0,01 [89,07; 96,25]	<b>83,36**</b> p<0,01 [80,1; 88,7]	89,95 [83,29; 97,62]
	S <sub>АДНФГ</sub>	43,34 [41,1; 49,19]	50,02 [46,414; 52,82]	53,58 [51,3; 57,03]	46,87 [45,14; 50,07]
	S <sub>КДНФГ</sub>	36,46 [32,3; 38,63]	<b>43,47*</b> p<0,01 [42,66; 46,89]	<b>29,44**</b> p<0,01 [27,3; 30,1]	40,45 [37,418; 47,5]
РАП, %		43,63 [41,1; 48,38]	<b>19,88*</b> p<0,01 [14,45; 25,63]	<b>39,02**</b> p<0,01 [36,8; 43,2]	<b>28,01**</b> p<0,05 [24,80; 30,1]

Примечание: S<sub>общ.</sub> – общий уровень ОМБ. S<sub>АДНФГ</sub> – альдегиднитрофилгидразоны; S<sub>КДНФГ</sub> – кетондинитрофилгидразоны; МКО – металл-катализируемое окисление; РАП – резервно-адаптационный потенциал. Уровни S<sub>общ.</sub>, S<sub>АДНФГ</sub>, S<sub>КДНФГ</sub> представлены в ЕД/г белка; \* – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы; \*\* – статистически значимые отличия от показателей группы «CCl<sub>4</sub>».

В плазме крови через 72 ч после внутрибрюшинного введения CCl<sub>4</sub> выявлен прирост уровней гептан- и изопропанол-растворимых КДиСТ (табл. 1) при одновременном увеличении содержания продуктов ОМБ альдегидной и кетонной природы, как на базальном уровне, так и в условиях индукции окисления *in vitro* в системе Fe<sup>2+</sup>/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (табл. 2).

В гомогенатах печени наблюдались одновременный прирост уровней вторичных и конечных гептан-растворимых продуктов ПОЛ, увеличение содержания изопропанол-растворимых ДК (табл. 1), что демонстрирует высокую активность липопероксидации практически на всех ее стадиях с преимущественным вовлечением в процесс неполярных липидов. При этом наблюдалось подав-

ление активности глутатионпероксидазы и каталазы. Активность СОД сохранялась на контрольном уровне (табл. 3).

Также обнаружено накопление кетонных производных аминокислотных остатков (табл. 2), что свидетельствует о глубоком повреждении белков, сопровождающимся их агрегацией [10]. Кроме того, наблюдалось существенное ограничение РАП белков. Накопление карбонильных интермедиатов свободнорадикального окисления, обладающих высокой реакционной способностью и выраженными токсическими свойствами, считается наиболее тяжелым последствием активации свободнорадикального окисления (карбонильный стресс) [10].

Курсовое введение 11-ДМП, как и препарата сравнения, ограничило выявленные проявления окислительного стресса в плазме крови и печени. На фоне введения 11-ДМП прирост содержания продуктов ПОЛ (табл. 1) и ОМБ (табл. 2) в плазме крови был существенно ниже.

При этом в группе «ССl<sub>4</sub>+11-ДМП» наблюдалось относительное увеличение содержания изопранол-растворимых ДК. В гомогенате печени обнаруживалось относительное уменьшение уровней вторичных и конечных продуктов ПОЛ (табл. 1), статистически значимое увеличение РАП белков за счет уменьшения уровня продуктов ОМБ кетонной природы, и повышения содержания продуктов альдегидной (табл. 2).

**Таблица 3. Влияние курсового введения 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг на активность антиоксидантных ферментов во внутренних органах при индукции свободнорадикальной патологии (ССl<sub>4</sub>-повреждение печени) [Me (LQ; UQ)]**

Показатель	Группа			
	Контроль	ССl <sub>4</sub>	ССl <sub>4</sub> + 11-ДМП	ССl <sub>4</sub> + Мизопростол
<b>Кровь</b>				
ГП	14,39 [12,9; 15,5]	15,52 [10,3;38,3]	23,27 [19,6; 25,4]	16,56 [15,86; 17,7]
СОД	153,1 [133,2; 163,2]	110,9 [105,1;196,5]	137,3 [115,3; 147,9]	141,9 [135,4; 152,0]
Каталаза	3,15 [2,93; 3,32]	3,54 [2,4; 4,3]	4,28 [3,7; 4,75]	3,59 [3,454; 4,018]
<b>Печень</b>				
ГП	1856,1 [1598,6; 1925,4]	<b>1001,9*</b> <sup>p&lt;0,01</sup> [984,3; 1095,2]	<b>1649,4**</b> <sup>p&lt;0,01</sup> [1519,9; 1666,7]	<b>1711,4**</b> <sup>p&lt;0,01</sup> [1556,5; 2046,4]
СОД	75,44 [72,5; 86,5]	53,35 [43,89; 80,4]	34,82 [33,716; 56,3]	46,6 [43,4; 49,2]
Каталаза	5,94 [5,64; 6,75]	<b>1,86*</b> <sup>p&lt;0,01</sup> [1,7; 1,95]	<b>7,39**</b> <sup>p&lt;0,01</sup> [7,24; 7,86]	2,31 [0,648; 2,479]

Примечание: \* – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы; \*\* – статистически значимые отличия от показателей группы «ССl<sub>4</sub>». Данные по активности глутатионпероксидазы (ГП) представлены в нмоль/мин•1 мг белка и в мкмоль/с•1 г гемоглобина (в крови); супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы – в Ед/с•1 мг белка и в Ед/с• 1 г гемоглобина (в крови).

## Выводы

Трехсуточное введение 11-ДМП, как и препарата сравнения (мизопростол) не предупреждало развитие ССl<sub>4</sub>-зависимого окислительного стресса, но в существенной степени ограничивало его проявления и модифицировало характер, устраняя явления карбонильного стресса. По выраженности эффекта и характеру антиоксидантного эффекта

по ряду параметров 11-ДМП превосходил препарат сравнения (перераспределение баланса продуктов ОМБ с восстановлением контрольных значений РАП и сохранение активности каталазы в печени было зарегистрировано только для 11-ДМП (табл. 2 и 3)).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у 11-ДМП свойств анти-

оксиданта, не уступающих по выраженности препарату сравнения (мизопростал).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы. Биорадикалы и антиоксиданты. 2018; 5(1): 5–23.
2. Миронов А.Н., Буянтян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепехин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012; 944 с.
3. Катаева Р.М. Влияние 11-дезоксимизопростола на перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков плазмы крови. Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 10(6): 41–43.
4. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Булыгин К.В., Катаев В.А., Иванова Н.А., Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении. Сеченовский вестник. 2019; 10(1):22–28.
5. Катаева Р.М., Степанова Е.М., Аглетдинов Э.Ф. Антирадикальная активность этилового эфира ( $\pm$ )-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11(6 (66)):58–50.
6. Кравченко Л.В., Трусов Н.В., Ускова М.А., Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Васильева М.А., Селифанов А.В., Тутельян В.А. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса. Токсикологический вестник. 2009; 1: 2–17.
7. Salam O.M.A., Sleem A.A., Omara E.A., Hassan N.S. Hepatoprotective effects of misoprostol and silymarin on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2009; 23: 179–88.
8. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989; 35(1):127–131.
9. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991; 37(4): 92–93.
10. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014; 61 с.
11. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. СПб: ИКФ «Фолиант», 2000; 104 с.
12. Королук, М.А. Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988; 1: 16–9.

Поступила 22 июля 2020 г.

## ANTIOXIDANT EFFECTS OF 11-DEOXYMISOPROSTOL IN EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE WITH CARBON TETRACHLORIDE

© Authors, 2020

**R.M. Kataeva**

Post-graduate Student,  
FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation (Ufa)  
E-mail: roksana.kataeva@mail.ru

**E.F. Agletdinov**

Deputy Director for Research,  
JSC «Vector-Best» (Novosibirsk)

**V.A. Kataev**

Dr.Sc. (Pharm.),  
FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation (Ufa)

**T.R. Gizatullin**

Dr.Sc. (Med.),  
FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation (Ufa)

**Relevance.** The development of new effective antioxidant drugs, the identification and specification of the properties of antioxidants in drugs of other pharmacological groups remains relevant. The substance studied in this work, ethyl ester of ( $\pm$ )-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1 (11-deoxymisoprostol), is considered as a promising drug with a broad spectrum of pharmacological activity and antioxidant properties.

**Objective.** Evaluation of the antioxidant activity of 11-deoxymisoprostol in tissues, blood and erythrocytes during the induction of free radical pathology by experimental liver damage with carbon tetrachloride.

**Material and methods.** The study was carried out on 40 male rats. An experimental model of liver damage with carbon tetrachloride (single intraperitoneal administration of  $\text{CCl}_4$  at a dose of 0.5 ml / kg) was used to induce free radical pathology. Animals of the exper-

imental group and the comparison group in the next 72 hours intragastrically, daily at a dose of 1 mg / kg, received 11-deoxyimisoprostol and the reference drug (misoprostol), respectively. The control animals received equivalent volumes of the solvent at the same rate. The levels of primary, secondary and final products of lipid peroxidation, products of oxidative modification of proteins, activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase were determined in blood and liver homogenates.

**Results.** The three-day administration of 11-deoxyimisoprostol, like the reference drug, did not prevent the development of CCl<sub>4</sub>-dependent oxidative stress, but significantly limited its manifestations and modified its character, eliminating the phenomena of carbonyl stress. In terms of the severity of the effect, 11-deoxyimisoprostol was superior to the comparison drug (redistribution of the balance of products oxidative modification of proteins with restoration of the control values of the reserve-adaptive potential and preservation of catalase activity in the liver).

**Conclusions.** Based on the results of the study, it is possible to draw unambiguous conclusions that 11-deoxyimisoprostol has antioxidant properties that are not inferior in severity to the reference drug.

**Key words:** 11-deoxyimisoprostol, misoprostol, antioxidant, carbon tetrachloride, liver.

**For citation:** Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A., Gizatullin T.R. Antioxidant effects of 11-deoxyimisoprostol in experimental liver damage with carbon tetrachloride. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(9):46–52. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-07>

## REFERENCES

1. Martusevich A.K., Karuzin K.A., Samojlov A.S. Antioksidantnaya terapiya: sovremennoe sostoyanie, vozmozhnosti i perspektivy. Bioradikaly i antioksidanty. 2018; 5(1): 5–23.
2. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasil'ev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepahin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A., Orekhov S.N., Sakaeva I.V., Uteshev D.B., YAvorskij A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. M.: Grif i K, 2012; 944 s.
3. Kataeva R.M. Vliyanie 11-dezoksimizoprostola na perekisnoe okislenie lipidov i okislitel'nyuyu modifikatsiyu belkov plazmy krovi. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2015; 10(6): 41–43.
4. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Bulygin K.V., Kataev V.A., Ivanova N.A., Gabdrahmanova S.F., Sapozhnikova T.A. Issledovanie farmakokineticheskikh svoystv 11-dezoksimi-zoprostola pri vnutrizheludochnom vvedenii. Sechenovskij vestnik. 2019; 10(1):22–28.
5. Kataeva R.M., Stepanova E.M., Agletdinov E.F. Antiradikal'naya aktivnost' etilovogo efira ( $\pm$ )-11,15-didezoksi-16-metil-16-gidroksiprostaglandina E1. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2016; 11(6 (66)):58–50.
6. Kravchenko L.V., Trusov N.V., Uskova M.A., Aksenov I.B., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Vasil'eva M.A., Selifanov A.V., Tutel'yan V.A. Harakteristika ostrogo toksicheskogo dejstviya chetyrekhkhlorigistogo ugleroda kak modeli okis-litel'nogo stressa. Toksikologicheskij vestnik. 2009; 1: 2–17.
7. Salam O.M.A., Sleem A.A., Omara E.A., Hassan N.S. Hepatoprotective effects of misoprostol and silymarin on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2009; 23: 179–88.
8. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Yarovinskij B.G., Lifshic R.I. Sopostavlenie razlichnykh podhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v geptan-izopropanol'nykh ekstraktah krovi. Voprosy medicinskoj himii. 1989; 35(1):127–131.
9. L'vovskaya E.I., Volchegorskij I.A., Shemyakov S.E., Lifshic R.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie konechnykh produktov perekisnogo okisleniya lipidov. Voprosy medicinskoj himii. 1991; 37(4): 92–93.
10. Fomina M.A., Abalenihina Yu.V. Sposob kompleksnoj ocenki sodержaniya produktov okislitel'noj modifikatsii belkov v tkanyah i biologicheskikh zhidkostyah: metodicheskie rekomendatsii. Ryazan': RIO RyazGMU, 2014; 61 s.
11. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoj sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii. SPb: IKF «Foliant», 2000; 104 s.
12. Korolyuk, M.A. Ivanova L.I., Majorova I.G. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. Lab. delo. 1988; 1: 16–9.

---

## Читайте в следующих номерах

**Загоскина Н.В., Лапшин П.В., Назаренко Л.В., Сажина Н.Н.**

**ОСОБЕННОСТИ РОСТА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РОДА АЛОЕ  
В ОРАНЖЕРЕЙНЫХ УСЛОВИЯХ И НАКОПЛЕНИЕ В НИХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**