

УДК 582.284:619

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ТРАМЕТИНА: АССОЦИАЦИЯ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

¹Чхенкели В.А., ¹Романова Е.Д., ²Власов Б.Я., ¹Анисимова А.В.

¹ФГОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия»,
Иркутск, e-mail: rector@igsha.ru;

²ФГБОУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Российской академии
медицинских наук, Иркутск, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

В настоящей работе представлены данные по исследованию антиоксидантных свойств препарата Траметин, полученного из грибов рода *Trametes*, и перспективного при лечении ряда инфекционных заболеваний у сельскохозяйственных животных. Эксперименты были проведены на 40 цыплятах кросса *Dekalb*, 30 поросятах (помесь ландраса с крупной белой) и 30 молочных телятах черно-пестрой породы. В условиях моделирования окислительного стресса добавкой в корм ацетальдегида, снижением освещенности до 10% и характером кормления было проведено исследование 10 компонентов системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ). Было установлено, что траметин оказывает выраженное подавление генерации компонентов ПОЛ и активацию подсистемы АОЗ. Анаболический характер повышения буферной емкости исследованной редокс-системы был подтвержден приростом живой массы у всех экспериментальных животных, что косвенно свидетельствует об участии системы ПОЛ-АОЗ при скармливании траметина в реализации его фармакологической активности. В работе установлено также, что препарат иммунофлор также положительно влияет на состояние компонентов ПОЛ-АОЗ, что, вероятно, является молекулярной основой для проявления его иммуномодулирующих свойств.

Ключевые слова: траметин, система ПОЛ-АОЗ, цыплята, поросята, телята, фармакологическая активность и анаболический эффект

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF TRAMETIN: ASSOCIATION WITH PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

¹Chkhenkeli V.A., ¹Romanova E.D., ²Vlasov B.Y., ¹Anisimova A.V.

¹Irkutsk state agricultural academy, Irkutsk, e-mail: rector@igsha.ru;

²Scientific center of problems of family health and human reproduction
of Russian Academy of medical sciences, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

The work presents data on the study of antioxidant properties of Trametin, a kind of medicine developed from *Trametes* fungi and promising at treatment of a range of infectious diseases of farm live-stock. The experiments were carried out on 40 chicks of Dekalb cross, 30 piglets (Danish Landrace and domestic pig cross-breed) and 30 Holstein Friesian vealers. 10 components of system of lipid peroxidation and antioxidant defense (LPO-AOD) have been studied under the conditions of modelled oxidation stress using such methods as addition of acetaldehyde into feed, decrease in illumination by 10% and change of feeding patterns. It has been established, that Trametin causes significant suppression of LPO component generation as well as AOD sub-system activation. Anabolic nature of increase of redox system buffer capacity researched was confirmed by liveweight gain of all experiment animals, which implies involvement of LPO-OAD system while adding Trametin to feed in realization of its pharmacological activity. In addition, the work establishes that the immunoflor medicine also has a positive influence on the condition of LPO-AOD components, which is probably molecular basis for demonstration of its immunomodulatory properties.

Keywords: trametin, LPO-OAD system, chicks, piglets, vealers, pharmacological activity and anabolic effect

Базидиальные грибы являются продуцентами целого ряда биологически активных веществ [6]: белков, липидов, полисахаридов, органических кислот, ферментов, витаминов, алкалоидов, некоторые из которых могут обладать антиоксидантной активностью [1]. В связи с этим, исходя из результатов более ранних исследований [9], мы предположили, что продукты жизнедеятельности грибов рода *Trametes* могут оказывать перспективными редокс-регуляторами [8] при их использовании у различных сельскохозяйственных животных, находящихся в состоянии оксидативного и/или классического (по Г. Селье) стресса.

Объектом исследования являлся ветеринарный препарат траметин, разработан-

ный в Иркутском филиале ГНУ «Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока» Россельхозакадемии. Препарат является продуктом жидкофазного культивирования гриба-ксилотрофа *Trametes pubescens* (Shumach.: Fr) Pilat штамм 0663 из Коллекции базидиальных грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, выращенного методом жидкофазной ферментации с добавлением в среду культивирования цинка сернокислого и натрия селенистокислого.

В связи с изложенным выше цель исследования заключалась в обнаружении антиоксидантного эффекта при добавлении в корм траметина курам, поросётам и телятам. Чтобы доказать универсальность

биологического эффекта полученного препарата исследование проводилось на разных видах и классах сельскохозяйственных животных.

Материалы и методы исследования

В работе были использованы 40 однедельных цыплят кросса Dekalb, которые выращивались до 4-недельного возраста в одном из цехов (Белореченск) по технологии, предусмотренной авторами кросса. Подопытные цыплята были разделены на 4 группы по 10 в каждой:

1. Интактные птицы.
2. Цыплята, получавшие перорально оксидантный препарат, (20% ацетальдегид (АЦ) (0,3 мл на 100 г массы)), который проявляет резко выраженный прооксидантный эффект [2].
3. Животные, одновременно вместе с АЦ получавшие перорально комплексный препарат, содержащий витамин Е и S (ESe).
4. Птицы, которым перорально давали АЦ и траметин (0,2 мл на 100 г массы).

После взвешивания 4-недельных цыплят забивали декапитацией, кровь собирали в пробирку и получали сыворотку, в которой определяли компоненты системы перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) по методикам, принятым в НИЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (НИЦ ПЗС РЧ) СО РАМН [5].

У 2-месячных поросят помеси ландраса с крупной белой моделировали темновой стресс (10% уровня производственной освещенности), который сопровождается дисрегуляцией в системе ПОЛ-АОЗ [3]. На группу в течение эксперимента (10 дней) давали по 18 г траметина и иммунофлора по 10 г.

В исследовании использовали также 1-месячных телят черно-пестрой породы, для которых переход от молочного периода к кормлению грубыми кормами также сопровождается нарушением соотношения компонентов ПОЛ-АОЗ [4]. В этих опытах телятам давали траметин на группу 60 г в течение 7 дней, а иммунофлор скармливали с комбикормом (50 г препарата на 50 кг комбикорма).

Поросят и телят делили на 3 группы по 10 особей в каждой:

1. Интактные животные.
2. Животные в качестве сравнения получавшие перорально иммунофлор.
3. Животные, получавшие весь подопытный период траметин. После окончания опыта (недель) животных взвешивали, забирали кровь и в сыворотке измеряли показатели ПОЛ-АОЗ.

Результаты исследования обрабатывали методами параметрической и непараметрической статистики с использованием STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc. USA (правообладатель лицензии ФГБУ НИЦ ПЗС РЧ).

Результаты исследования и их обсуждение

Для интегральной оценки перспективности антиоксидантной функции исследуемых препаратов было проведено еженедельное взвешивание цыплят на фоне одновременного введения ацетальдегида, ESe и траметина. Было установлено, что ацетальдегид у 4-недельных цыплят сни-

жает на 14,8% ($P < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных. Соответствующие показатели в опытах с ESe и траметина составили 8,3% ($P < 0,05$) и 1,5% ($P > 0,05$). Иными словами, ESe частично защищает птиц от негативного действия прооксиданта, в то время как траметин практически полностью нейтрализует негативное действие карбонильного соединения. Если количественно сравнить положительные эффекты двух препаратов, то окажется, что разность (8,3–1,5%) статистически значима ($P < 0,05$), что доказывает более высокую эффективность траметина при анализе такого важнейшего физиологического показателя, как масса тела.

Эти данные находят свое подтверждение при анализе этих препаратов на компоненты компонентов системы ПОЛ-АОЗ. В этой серии экспериментов (табл. 1), как и в предыдущей, витаминно-микроэлементный препарат также оказывает определенный положительный эффект, частично предотвращая прооксидантный эффект альдегида, но при сравнении его действия с траметином можно видеть, что он значительно уступает действию продукта жидкофазного культивирования гриба-ксилотрофа *Trametes pubescens*.

Этот эффект особенно хорошо заметен при рассмотрении крайнего левого столбца табл. 1. В этом столбце хорошо видно, что траметин по своему позитивному эффекту на искусственный оксидативный стресс превосходит ESe в отношении Дв.св., ТБК-АП, АОА, α -токоферола, СОД и восстановленного глутатиона.

В единственном случае траметин уступает ESe по влиянию на концентрацию ретинола. Однако при интерпретации этого факта необходимо отметить, что ретинол не считается истинным антиоксидантом; скорее для него характерна прогормональная функция, поскольку он карбоксилируется в ретиноевую кислоту, которая является истинным гормоном, обладающим морфогенетическими и другими функциями [10]. Кроме того, значение ретинола и других ретиноидов, как антиоксидантов, нельзя переоценивать, поскольку запасов эфиров ретинола с жирными кислотами в печени хватает на два года без его поступления с кормом [7].

Среди полученных результатов при добавке в корм траметина на фоне ацетальдегида особо необходимо отметить сохранение низкой окисленности жирных кислот в липидах ($>$ Дв.св.), высокий уровень активности СОД и концентрации восстановленного глутатиона, которые свидетельствуют о сдвиге изученной редокс-системы в сторону восстановительных эквивален-

тов, что создает достаточную буферную емкость в отношении прооксидантов и предохраняет птиц при окислительных и классических стрессах разного генеза. Об этом

выводе можно говорить достаточно обоснованно, поскольку траметин оказывает защитный эффект при таком мощном прооксиданте, каким является ацетальдегид.

Таблица 1
Состояние компонентов ПОЛ-АОЗ в сыворотке крови цыплят кросса Dekalb при ацетальдегидном окислительном стрессе и защите от него препаратами ESe и Траметин, М ± σ

Показатели*	Контроль и АЦ	ESe и АЦ	Траметин и АЦ	ESe и траметин
Дв. св., ус. ед.	2,35 ± 0,27 (1,33 ± 0,35)**	1,73 ± 0,32 (1,33 ± 0,35)**	2,23 ± 0,11 (1,33 ± 0,35)**	1,73 ± 0,32 (2,23 ± 0,11)**
Дк, мкмоль/л	1,29 ± 0,23 (1,18 ± 0,31)	1,32 ± 0,22 (1,18 ± 0,31)	1,41 ± 0,32 (1,18 ± 0,31)	1,32 ± 0,22 (1,41 ± 0,32)
КД и СТ, ус. ед.	0,52 ± 0,06 (0,76 ± 0,11)**	0,55 ± 0,07 (0,76 ± 0,11)	0,58 ± 0,10 (0,76 ± 0,11)	0,55 ± 0,07 (0,58 ± 0,10)
ТБК-АП, мкмоль/л	1,43 ± 0,27 (3,05 ± 0,35)**	2,04 ± 0,30 (3,05 ± 0,35)**	1,50 ± 0,33 (3,05 ± 0,35)**	2,04 ± 0,30 (1,50 ± 0,33)**
АОА, ус. ед.	14,34 ± 0,64 (8,91 ± 1,65)**	10,71 ± 1,11 (8,91 ± 1,65)	14,00 ± 0,91 (8,91 ± 1,65)**	10,71 ± 1,11 (14,00 ± 0,91)**
α-токоферол, мкмоль/л	9,17 ± 0,42 (5,83 ± 1,08)**	7,51 ± 0,74 (5,83 ± 1,08)**	8,81 ± 0,65 (5,83 ± 1,08)**	7,51 ± 0,74 (8,81 ± 0,65)**
Ретинол, мкмоль/л	1,20 ± 0,28 (1,95 ± 0,35)**	1,89 ± 0,27 (1,95 ± 0,35)	1,22 ± 0,34 (1,95 ± 0,35)**	1,89 ± 0,27 (1,22 ± 0,34)**
СОД, ус. ед.	2,03 ± 0,38 (1,18 ± 0,36)**	1,25 ± 0,34 (1,18 ± 0,36)	2,07 ± 0,28 (1,18 ± 0,36)**	1,25 ± 0,34 (2,07 ± 0,28)**
GSH, ммоль/л	2,91 ± 0,26 (2,14 ± 0,26)**	2,42 ± 0,31 (2,14 ± 0,26)**	3,07 ± 0,36 (2,14 ± 0,26)**	2,42 ± 0,31 (3,07 ± 0,36)**
GSSG, ммоль/л	1,80 ± 0,24 (2,29 ± 0,32)**	2,10 ± 0,29 (2,29 ± 0,32)	1,99 ± 0,30 (2,29 ± 0,32)**	2,10 ± 0,29 (1,99 ± 0,30)

Примечания: * – ESe (витаминно-микроэлементный препарат); Дв.св.(Двойные связи); Дк (диеновые конъюгаты); КД и СТ (кетодиены и сопряженные триены); ТБК-АП (продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой); АОА (общая антиокислительная активность); СОД (супероксиддисмутазы); GSH и GSSG (соответственно восстановленная и окисленная формы глутатиона); в первых трех столбцах в скобках данные с использованием ацетальдегида, а в четвертом столбце в этом месте результаты эффектов Траметина. ** – P < 0,05 в сравнении с показателем, находящимся в одной ячейке.

При анализе влияния препаратов различной структуры и происхождения на поросят можно видеть (табл. 2), что траметин оказывает положительный эффект на окисленность жирных кислот в липидах сыворотки, о чем свидетельствует более высокий уровень показателя Дв.св. Траметин по сравнению с иммунофлором снижает уровень продуктов ПОЛ (ДК и особенно высокотоксичных ТБК-АП). Препарат из грибов повышает также содержание антиоксидантных компонентов (АОА, α-токоферол, СОД и GSH), что в целом можно интерпретировать как надежную защиту против световой депривации на молекулярном уровне.

О положительном эффекте траметина на организм поросят указывает и повыше-

ние живой массы животных подопытных групп на 17,6% по сравнению с контролем (иммунофлор дает соответствующую прибавку на 15,4%)

При сравнительном анализе действия иммунофлора и траметина на систему ПОЛ-АОЗ у телят можно отметить, что траметин не снижает уровень первичного продукта ПОЛ (ДК), но в отличие от иммунофлора уменьшает концентрацию вторичных интермедиатов липопероксидации (КД и СТ). Менее существенно траметин снижает концентрацию ТБК-АП и не оказывает статистически значимого влияния на уровень АОА по сравнению с иммунофлором. Вместе с тем необходимо отметить позитивный эффект траметина на концентрацию α-токоферола, СОД и GSH.

Таблица 2

Состояние компонентов системы ПОЛ-АОЗ при добавлении в корм иммунофлора и траметина пороссятам и телятам при физиологическом и искусственном изменениях условий их выращивания, $M \pm \sigma$

Показатели*	Пороссята		Телята	
	Контроль и иммунофлор	Контроль и траметин	Контроль и иммунофлор	Контроль и траметин
Дв. св., ус. ед.	0,7 ± 0,25 (1,12 ± 0,32)	0,7 ± 0,25 (1,84 ± 0,31)**	1,1 ± 0,33 (1,3 ± 0,41)	1,1 ± 0,33 (1,9 ± 0,44)**
Дк, мкмоль/л	2,5 ± 0,52 (1,60 ± 0,32)	2,5 ± 0,52 (1,2 ± 0,30)**	2,4 ± 0,48 (1,4 ± 0,47)	2,4 ± 0,48 (1,1 ± 0,43)
КД и СТ, ус. ед.	0,40 ± 0,23 (0,40 ± 0,22)	0,40 ± 0,23 (0,28 ± 0,16)	1,1 ± 0,28 (0,9 ± 0,29)	1,1 ± 0,28 (0,6 ± 0,37)**
ТБК-АП, мкмоль/л	3,8 ± 0,80 (2,90 ± 0,63)	3,8 ± 0,80 (2,1 ± 0,48)**	3,7 ± 0,46 (1,9 ± 0,43)	3,7 ± 0,46 (1,4 ± 0,61)**
АОА, ус. ед.	9,4 ± 1,9 (11,4 ± 1,20)	9,4 ± 1,9 (14,9 ± 1,74)**	1,1 ± 1,6 (11,7 ± 1,23)	11,1 ± 1,6 (13,4 ± 2,70)
α-токоферол, мкмоль/л	11,0 ± 2,1 (9,4 ± 1,2)	11,0 ± 2,1 (12,5 ± 1,4)**	5,8 ± 1,4 (5,7 ± 0,93)	5,8 ± 1,4 (8,0 ± 0,90)**
Ретинол, мкмоль/л	1,8 ± 0,62 (1,3 ± 0,41)	1,8 ± 0,62 (1,4 ± 0,4)	1,1 ± 0,34 (1,1 ± 0,42)	1,1 ± 0,34 (1,7 ± 0,53)**
СОД, ус. ед.	1,0 ± 0,28 (1,0 ± 0,27)	1,0 ± 0,28 (1,58 ± 0,4)**	1,0 ± 0,27 (1,1 ± 0,35)	1,0 ± 0,27 (1,9 ± 0,45)**
GSH, ммоль/л	2,1 ± 0,33 (2,40 ± 0,38)	2,1 ± 0,33 (3,1 ± 0,39)**	2,0 ± 0,45 (1,9 ± 0,52)	2,0 ± 0,45 (3,0 ± 0,30)**
GSSG, ммоль/л	2,2 ± 0,31 (2,0 ± 0,27)	2,2 ± 0,31 (1,9 ± 0,35)	2,3 ± 0,29 (1,6 ± 0,35)	2,3 ± 0,29 (2,9 ± 0,43)

Примечания: * – сокращения в табл. 1; ** – $P < 0,05$ между средними в опытах с иммунофлором и траметином.

В заключение необходимо отметить, что траметин, наряду с его специфическим действием при лечении сельскохозяйственных животных, оказывает положительный эффект на систему ПОЛ-АОЗ, который усиливает его основное фармакологическое действие и который, возможно, входит как саногенетическое звено при лечении инфекционных заболеваний у животных. Важно подчеркнуть, что траметин (и отчасти иммунофлор) универсальным образом влияют на разные классы животных (птицы, млекопитающие моно- и полигастричные). Не исключено также, что положительные эффекты на некоторые звенья системы ПОЛ-АОЗ, которые мы наблюдали у иммунофлора, являются молекулярным отражением событий, происходящих при взаимодействии иммуномодулирующего комплекса с макроорганизмом.

Список литературы

1. Белова Н.В. Базидиомицеты – источники биологически активных веществ // Раст. ресурсы. 1991. – Вып. 2. – С. 8–18
2. Взаимосвязь между пероксидным окислением липидов и содержанием веществ низкой и средней молекуляр-

ной массы при интоксикации животных ацетальдегидом / И.П. Степанова, Л.Д. Дмитриева, А.Г. Патюков, В.В. Мугак, И.В. Конева // Сельскохозяйственная биология. – 2004. – № 6. – С. 16–19

3. Власов Б.Я. Световой режим, как экологический и стрессовый фактор в развитии сельскохозяйственных птиц / Б.Я. Власов, Л.Н. Карелина, Н.В. Сулопарова // Общественный научный журнал. – 2011. – № 11,12. – С. 111–113.

4. Карелина Л.Н. Влияние малоната на рост и развитие молодняка крупного рогатого скота // Л.Н. Карелина, Б.Я. Власов, А.С. Плотников // Международная научно-практическая конференция. – Иркутск: ИРГСХА, 2011. – С. 37–39.

5. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.

6. Краснопольская Л.М. Грибы класса Basidiomycetes – источники лекарственных веществ / Современные проблемы микологии, альгологии и фитопатологии: сборник статей. – М.: МГУ – ИД «Муравей», 1998. – С. 230–232.

7. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова и [др.]. – М.: Изд-во «Слово», 2006. – 556 с.

8. Сигнальная роль активных форм кислорода в реализации адаптивного ответа на ограничение питания у базидиомицета *Trametes maxima* / О.И. Кляйн, Е.И. Исакова, Ю.И. Дерябина, Н.А. Куликова, О.В. Королёва // Международная конференция «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» 27–30 мая 2013 г. ООО «ИД В. Ема» Пушкино, т. 2. – С. 677–681.

9. Чхенкели В.А. Получение и использование в ветеринарии препаратов на основе дереворазрушающих грибов из рода *Trametes*: методические рекомендации / В.А. Чхенкели, В.Л. Тихонов, Н.А. Шкиль. – Иркутск: СО РАСХН; ИФ ГНУ ИЭВСиДВ СО РАСХН, 2009. – 32 с.

10. Perlmann T. Retinoid Metabolism: A Balancing Act // *Nature Genet.* – 2002. – Vol. 31. – № 1. – P. 7–8.

References

1. Belova N.V. *Rast. Resursy – Plant resources*, 1991. Vol. 2. pp. 8–18.

2. Stepanova I.P., Dmitrieva L.D., Patjukov A.G., Mugak V.V., Koneva I.V. *Sel'skhozjajstvennaja biologija – Agricultural Biology*, 2004. no 6. pp. 16–19.

3. Vlasov B.Ja., Karelina L.N., Susloparova N.V. *Ob"edinennyj nauchnyj zhurnal – United scientific journal*, 2011. no. 11,12. pp. 111–113.

4. Karelina L.N., Vlasov B.Ja., Plotnikov A.S. *Vlijanie malonata na rost i razvitie molodnjaka krupnogo rogatogo skota* [The influence of malonate on the growth and development of young cattle]. *Mezhdunarodnaja nauchno – praktičeskaja konferencija* [international scientific-practical conference]. Irkutsk: IrGSHA, 2011. pp. 37–39.

5. Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A. *Okislitel'nyj stress pri reproduktivnyh narushenijah jendokrinnogo geneza* [Oxidative stress in reproductive disorders of the endocrine genesis]. Novosibirsk: Nauka, 2011. 116 p.

6. Krasnopolskaja L.M. *Griby klassa Basidiomycetes – istochniki lekarstvennyh veshhestv* [Fungi of the class Basidiomycetes – sources of medicinal substances]. *Sovremennye*

problemy mikologii, algologii i fitopatologii: sbornik statej. M.: MGU – ID «Muravej», 1998. pp. 230–232

7. Men'shchikova E.B. i [dr.] *Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants]. M.: Izdatel'stvo «Slovo», 2006. 556 p.

8. Kljajn O.I., Isakova E.I., Derjabina Ju.I., Kulikova N.A., Koroljova O.V. *Mezhdunarodnaja konferencija «Receptory i vnutrikletocnaja signalizacija» 27–30 maja* [International conference «Receptors and intracellular signaling»]. OOO «Publishing house V. Ema» Pushhino, 2013. T. 2. pp. 677–681.

9. Chhenkeli V.A., Tihonov V.L., Shkil' N.A. *Poluchenie i ispol'zovanie v veterinarii preparatov na osnove derevorazrushajushih gribov iz roda Trametes: metodicheskie rekomendacii.* Irkutsk, 2009. 32 p.

10. Perlmann T. Retinoid Metabolism: A Balancing Act // *Nature Genet.* 2002. Vol. 31. no. 1. pp. 7–8.

Рецензенты:

Ильина О.П., д.в.н., профессор, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины, ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия», г. Иркутск;

Огарков Б.Н., д.б.н., профессор, заведующий лабораторией экспериментальной биотехнологии Института биологии, ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет», г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 26.08.2014.