**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПРИ
ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОМ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ У КРЫС:
МОДУЛЯЦИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫМИ НУКЛЕОЗИДАМИ**

А. Шихад, аспирант

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д.Сахарова БГУ

Научный руководитель – А.Г. Сыса, к.х.н., доцент

Полесский государственный университет

Современные подходы к терапии воспалительных заболеваний включают не только разработку новых лекарственных средств, но и оптимизацию комбинированных схем, направленных на коррекцию системных метаболических нарушений. Одним из ключевых направлений является применение антиметаболитов — соединений, избирательно нарушающих синтез нуклеиновых кислот в патогенах или гиперпролиферирующих клетках [1]. Однако их использование часто сопряжено с развитием окислительного стресса, что ограничивает терапевтическую эффективность и требует поиска адьювантных стратегий [2]. В этом контексте особый интерес представляют антиоксиданты, способные модулировать редокс-баланс и минимизировать побочные эффекты антиметаболитов.

Антиметаболиты на основе модифицированных нуклеозидов, такие как флударабин и цитарабин, широко применяются в онкологии и противовирусной терапии [3]. Их механизм действия связан с ингибированием репликации ДНК, однако активация апоптоза сопровождается усилением генерации реактивных форм кислорода (РФК), что приводит к повреждению здоровых тканей [4]. Биотехнологические методы, включая протеомный анализ и CRISPR-Cas9 скрининг, позволяют идентифицировать мишени для коррекции окислительного стресса [5], что открывает возможности для создания комбинированных препаратов с антиоксидантами.

Цель работы — оценить влияние кверцетина на системные показатели окислительного статуса (активность СОД, GPx, уровень TBARS) при терапии антиметаболитами в модели LPS-индуцированного воспаления у крыс.

Для оценки влияния антиоксидантов на системные показатели окислительного статуса при терапии антиметаболитами была разработана экспериментальная модель LPS-индуцированного системного воспаления у 85 самцов крыс линии Wistar (масса 160–210 г). Животные были разделены на 17 групп, включая контрольную (физиологический раствор) и группы, получавшие комбинации липополисахарида *E. coli* (5 мг/кг, внутривентриально) с модифицированными нуклеозидами (флударабин, ара-С, TTU) и антиоксидантом кверцетином. Выбор нуклеозидов обусловлен их клинической значимостью: флударабин широко применяется в онкологии как ингибитор ДНК-полимеразы, а ара-С – в противовирусной терапии [1].

Биохимический анализ включал определение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (GPx) и уровня тиобарбитуровой кислоты (TBARS) в сыворотке крови. Для измерения TBARS использовали реакцию с тиобарбитуровой кислотой при 535 нм, активность СОД оценивали по ингибированию автоокисления пирогаллола, а GPx — через NADPH-зависимое окисление глутатиона [2]. Все измерения проводились на спектрофотометре Shimadzu UV Probe с использованием стандартных протоколов, адаптированных для микрообъемов (10–50 мкл).

Статистическую обработку данных выполняли в R (ver. 4.2.2). Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с пост-тестом Дункана. Уровень значимости установлен на $p < 0.05$.

Введение LPS привело к значительному снижению активности антиоксидантных ферментов: СОД – на 19% (7.8 ± 0.54 vs 6.3 ± 0.42 Ед/мг), GPx — на 30% (22.3 ± 0.62 vs 15.6 ± 0.77 Ед/мг), КАТ – на 26% (110.5 ± 0.58 vs 81.9 ± 0.33 Ед/мг) по сравнению с контролем (Таблица 1). Уровень TBARS, маркера липопероксидации, увеличился в 2.2 раза (0.42 ± 0.63 vs 0.91 ± 0.71 мкмоль/мг), что подтверждает развитие окислительного стресса.

Применение антиметаболитов усугубило нарушения: флударабин повысил TBARS до 1.3 ± 0.54 мкмоль/мг, а ара-С — до 1.5 ± 0.76 мкмоль/мг.

Таблица 1. – Параметры окислительного стресса у крыс после введения ЛПС и нуклеозидов

Группа	ТВARS (μмоль/мг)	СОД (Ед/мг)	GPx (Ед/мг)	КАТ (Ед/мг)
Контроль	0.42±0.63	7.8±0.54	22.3±0.62	110.5±0.58
ЛПС	0.91±0.71*	6.3±0.42*	15.6±0.77*	81.9±0.33*
ЛПС + Флударабин	1.3±0.54*	5.7±0.74*	13.2±0.76*	74.3±0.74*
ЛПС + ара-С	1.5±0.76*	4.5±0.25*	10.1±0.49*	69.5±0.68*

* - $p < 0.05$ vs контроль.

Однако комбинация с кверцетином частично восстановила антиоксидантный статус: в группе «ЛПС + Флударабин + Кверцетин» активность GPx возросла до 17.4 ± 0.82 Ед/мг (vs 13.2 ± 0.76 Ед/мг без антиоксиданта), а ТВARS снизился на 25% (0.72 ± 0.64 vs 0.91 ± 0.71 мкмоль/мг) (таблица 2).

Таблица 2. Влияние кверцетина на антиоксидантные параметры

Группа	ТВARS (μмоль/мг)	СОД (Ед/мг)	GPx (Ед/мг)
ЛПС + Кверцетин	0.56±0.51	7.2±0.62	21.1±0.43
ЛПС + Флударабин + Кверцетин	0.72±0.64*	6.7±0.43*	17.4±0.82*

* - $p < 0.05$ vs ЛПС.

Полученные данные демонстрируют, что LPS-индуцированное воспаление нарушает редокс-баланс за счет активации NADPH-оксидазы и митохондриальной дисфункции, что согласуется с работами Rinaldi et al. [3]. Усиление окислительного стресса под действием антиметаболитов, таких как флударабин, связано с их способностью ингибировать репарацию ДНК, что провоцирует апоптоз и вторичную генерацию ROS [4]. Однако включение кверцетина, природного флавоноида с Nrf2-активирующими свойствами [5], позволило частично компенсировать эти эффекты.

Биотехнологический потенциал исследования заключается в разработке комбинированных терапевтических платформ. Например, использование гибридных наноносителей для сочетанной доставки антиметаболитов и антиоксидантов может повысить селективность воздействия и снизить системную токсичность. Перспективным направлением является также интеграция CRISPR-Cas9 скрининга для идентификации генов-мишеней (например, SOD2 или GPX1), полиморфизмы которых влияют на эффективность терапии.

Список использованных источников

1. Negishi, M. Nuclear receptor phosphorylation in xenobiotic signal transduction. M. Negishi, K. Kobayashi // Journal of Biological Chemistry. - 2020. - Vol. 295, №48. - P. 15210-15225.
2. Gutteridge, J.M. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. J.M. Gutteridge, B. Halliwell // Trends in Biochemical Sciences. - 1990. - Vol. 15, №4. - P. 129-135.
3. Rinaldi, M. Evaluation of assays for the measurement of bovine neutrophil ROS. M. Rinaldi, M. Moroni // Veterinary Immunology and Immunopathology. - 2007. - Vol. 115, №3-4. - P. 107-125.
4. Hogan, J.S. Role of vitamin E and selenium in host defense against mastitis. J.S. Hogan, W.P. Weiss // Journal of Dairy Science. - 1993. - Vol. 76, №9. - P. 2795-2803.
5. Islam, M.S. Ethanol extract of *Illicium henryi* attenuates LPS-induced acute kidney injury in mice via regulating inflammation and oxidative stress. M.S. Islam, L. Miao // Nutrients. - 2019. - Vol. 11, №6. - P. 1-15.