

© А. Г. Давыдовский

УДК 577.112.4 + 303.732.4 + 517.977.1

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОЗИЦИЙ АНТИОКСИДАНТОВ В МАЛЫХ ДОЗАХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ТОКСИКО-СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ\*

А. Г. Давыдовский (Минск, Беларусь)

Целью исследования было изучение возможности выбора рациональных композиций антиоксидантов метаболического действия в малых дозах в лабораторных тестах *in vitro*, а также оценка их эффективности при коррекции окислительного стресса при экспериментальном моделировании токсико-септических состояний *in vivo*, таких как эндотоксиновый шок, с помощью критериев оптимальности решения в условиях неопределенности. Были охарактеризованы метаболические корректоры антиоксидантного действия, обеспечивающие нормализацию про- и антиокислительных процессов, а также коррекцию нарушений температурного гомеостаза организма при эндотоксиновом шоке.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, антиоксиданты, метаболическая коррекция, критерии принятия решений, системный анализ.

### Введение

В патогенезе токсико-септических состояний, таких как бактериальные инфекции, холестаза, хронические вирусные и лекарственные гепатиты, жировая дистрофия печени, тяжелые травмы и раневые инфекции, гнойные перитониты, тяжелые травмы и раневые инфекции, сопровождающиеся развитием синдрома системного воспалительного ответа, синдрома эндогенной интоксикации и синдрома полиорганной недостаточности [1, с. 18–20], важнейшую роль играет системный окислительный стресс (ОС), обусловленный интенсивной продук-

цией кислородных радикалов, индуцирующих свободно-радикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ), дезорганизацией механизмов энергетического обмена и снижением эффективности антиокислительной системы (АОС) [2, с. 17–18]. При этом одним из перспективных направлений коррекции токсико-септических состояний является использование метаболических корректоров на основе композиций антиоксидантов метаболического действия (АМД), включая  $\alpha$ -липовую, аскорбиновую и никотиновую кислоту, а также пиридоксина и тиамин [3, с.572-573; 4, с.107-129],

\* Статья подготовлена по результатам работы Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (1-4 октября 2013 г.) в рамках реализации Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет» на 2012–2016 гг.

**Давыдовский Анатолий Григорьевич** – кандидат биологических наук, доцент кафедры педагогики и проблем развития образования, Белорусский государственный университет.

E-mail: [agd2011@list.ru](mailto:agd2011@list.ru)

что позволит минимизировать последствия ОС как одной из важнейших патогенетических составляющих токсико-септических состояний. АМД реализуют свой антиокислительный эффект через метаболические процессы, контролирующие ключевые механизмы внутриклеточной АОС. В организме наиболее значительный антиокислительный эффект можно ожидать при совместном применении АМД в малых и сверхмалых дозах, соответствующих концентрациям от  $10^{-5}$  до  $10^{-11}$  М, в которых зависимость «доза-эффект» имеет сложный полимодальный характер [5, с.402]. В связи с этим можно предположить высокую степень неопределенности и риска при использовании АМД в диапазоне малых и сверхмалых доз.

Эффективность АМД может быть охарактеризована на основе оценки соотношения между возможностью достижения антиокислительного эффекта, как «выигрыша» от применения АМД по общей антиокислительной активности (АОА) и коэффициенту антиокислительно-проокислительного баланса (Капб), с одной стороны, а также величины риска отсутствия желательного позитивного эффекта в условиях ОС при токсико-септических состояниях, с другой стороны. Для оптимального выбора наиболее эффективных концентраций АМД полезно использовать критерии оптимальности решений в условиях неопределенности, включая критерии пессимизма-оптимизма Гурвица и минимального риска Сэвиджа, а также критерий взвешенного выигрыша и критерий взвешенного риска [6, с. 251–261], используемых в системном анализе биологических систем и процессов в норме и при патологии, а также медико-биологических исследованиях.

В связи с этим, *целью исследования* было изучение возможности выбора рациональных композиций антиоксидантов метаболического действия в малых дозах в лабораторных тестах *in vitro*, а также оценка их эффективности при коррекции окислительного стресса при экспериментальном моделировании токсико-септических состояний (эндотоксинового шока) *in vivo* с помощью критериев оптимальности решения в условиях неопределенности.

#### ***Объекты, материалы и методы исследования***

##### **Объекты и материалы исследования.**

В качестве объекта исследования были использованы эритроциты периферической крови здоровых доноров-добровольцев. Также в исследовании были использованы экспериментальные животные – 96 беспородных белых крыс-самцов. Кровь доноров или экспериментальных животных помещали в пластмассовую посуду, содержащую антикоагулянты (гепарин). Эритроциты отмывали стандартным способом и немедленно вводили в эксперимент. В исследовании были использованы коммерческие препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты («Тиоктацид ®600Т») (Виатрикс ГмбХ и Ко. КГ, Франкфурт, Германия) и никотиновой кислоты («Дарница», Киев, Украина), препараты тиамин, пиридоксин, аскорбиновой кислоты и пентоксифиллина были производства Республики Беларусь.

##### **Моделирование окислительного стресса *in vitro*.**

Экспериментальное моделирование ОС *in vitro* осуществляли добавлением в суспензию эритроцитов пероксида водорода в конечной концентрации 50 мкМ с

последующей инкубацией 60 мин при 37 °С. Контрольные пробы содержали физиологический раствор (0,15 М).

**Исследование эффективности композиций антиоксидантов.** В условиях экспериментального моделирования ОС *in vitro* были охарактеризованы эффекты 92 вариантов метаболических корректоров, составленных на основе двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентных композиций, содержащих такие АД, как:

1) альфа-липоевая кислота (тиоктацид) в конечных концентрациях  $1,25 \times 10^{-5}$  М;  $1,25 \times 10^{-7}$  М;  $1,25 \times 10^{-9}$  М;  $1,25 \times 10^{-11}$  М;

2) аскорбиновая кислота (5% раствор):  $3 \times 10^{-5}$  М;  $3 \times 10^{-7}$  М;  $3 \times 10^{-9}$  М;  $3 \times 10^{-11}$  М;

3) никотиновая кислота (1% раствор):  $10^{-5}$  М;  $10^{-7}$  М;  $10^{-9}$  М;  $10^{-11}$  М;

4) пиридоксин (5% раствор):  $3 \times 10^{-5}$  М;  $3 \times 10^{-7}$  М;  $3 \times 10^{-9}$  М;  $3 \times 10^{-11}$  М;

5) тиамин (5% раствор):  $1,5 \times 10^{-5}$  М;  $1,5 \times 10^{-7}$  М;  $1,5 \times 10^{-9}$  М;  $1,5 \times 10^{-11}$  М.

Повторная постановка каждого эксперимента *in vitro* производилась семикратно (n=7). Препараты АД в различных концентрациях вносили в экспериментальную модель ОС *in vitro*.

**Характеристика перекисного окисления липидов и антиокислительной активности.** Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП), в условиях спонтанного и индуцированного (в  $Fe^{2+}$ -аскорбатной системе) свободно-радикального окисления в мембранах эритроцитов при инкубации в течение 30 мин при 37°С. Интенсивность накопления ТБКРП оценивали по накоплению в мембранах эритроцитов с помощью модифицированной методики, основанной на образовании окрашенного триметинового комплекса, интенсивность

окраски которого измерялась при длине волны 532 нм на спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО, СССР), принимая коэффициент молярной экстинкции комплекса ТБКРП равным  $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

Общая АОА в мембранах эритроцитов была рассчитана по формуле [2, с.30]:

$$\text{АОА} = (\text{ТБКРП}_{\text{инд}} - \text{ТБКРП}_{\text{сп}}) / \text{ТБКРП}_{\text{инд}} \quad (1),$$

где ТБКРП<sub>инд</sub> – уровень ТБКРП в условиях Fe(II)-аскорбатной системы индукции ПОЛ, ТБКРП<sub>сп</sub> – уровень ТБКРП при спонтанном ПОЛ.

Уровень общей проокислительной активности (ПОА) и коэффициент антиокислительно-проокислительного баланса (Капб) рассчитывали, соответственно, по формулам:

$$\text{ПОА} = \text{ТБКРП}_{\text{сп}} / \text{ТБКРП}_{\text{инд}} \quad (2),$$

$$\text{Капб} = \text{АОА} / \text{ПОА} = \text{ТБКРП}_{\text{сп}} / (\text{ТБКРП}_{\text{инд}} - \text{ТБКРП}_{\text{сп}}) \quad (3).$$

**Экспериментальное моделирование эндотоксического шока (ЭШ) *in vivo*** осуществляли путем внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС *E. coli*) в дозе 20 мг/кг экспериментальным животным – беспородным белым крысам-самцам. В исследовании были использованы 4 группы экспериментальных животных:

1) контроль (n=8), животным вводили физраствор;

2) ЭШ (n=8), индуцированный ЛПС *E. coli* в дозе 20 мг/кг;

3) изучение особенностей влияния эффективности метаболических корректоров № 1–5 на состояние про- и антиокислительных процессов в крови, а также температурный гомеостаз организма (n=40);

4) изучение эффективности метаболических корректоров № 1–5 на баланс про- и антиокислительных процессов в крови, а также температурный гомеостаз организма в условиях ЭШ, индуцированного ЛПС *E.coli* в дозе 20 мг/кг (n=40).

**Исследование температуры тела экспериментальных животных** осуществляли путем контактной термометрии с помощью контактного термометра Microlife MT16F1 (Microlife, Switzerland), была изучена глубокая температура тела лабораторных животных в течение 6 часов после системного введения бактериального липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС *E. coli*). Исследования с участием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением всех соответствующих этических правил и норм.

**Анализ критериев принятия решений в условиях неопределенности.** Для анализа эффективности метаболических корректоров, сформированных на основе каждого из АД, были использованы такие критерии оптимальности решений в условиях неопределенности, как критерии Гурвица, Сэвиджа, взвешенного риска и взвешенного выигрыша [6, с. 251–261].

**Критерий пессимизма-оптимизма (КПО) Гурвица** ориентирован при выборе оптимальной стратегии использования АД ни на крайний оптимизм, ни на крайний пессимизм. Оптимальная стратегия вычисляется как:

$$КПО = \max(k * \min a_{ij} + (1-k) * \max a_{ij}) \quad (4),$$

где  $k$  – коэффициент оптимизма ( $0 \leq k \leq 1$ ),  $a_{ij}$  – соответствующие показатели АОА или Капб на основе анализа массива экспериментальных данных.

### **Критерий минимального риска (КМР)**

**Сэвиджа** ориентирован не на выигрыш, а на риск. При этом оптимальная стратегия рассчитывается как:

$$КМР = (1 - k) * \max b_{ij} + k * \min b_{ij} \quad (5),$$

где  $k$  – коэффициент оптимизма ( $0 \leq k \leq 1$ ), а  $b_{ij}$  рассчитывается как:

$$b_{ij} = \max a_{ij} - a_{ij} \quad (6).$$

При этом в качестве оптимальной выбирается та стратегия использования АД, при которой величина риска отсутствия антиокислительного эффекта минимальна.

**Критерий взвешенного выигрыша (ВВ)**, может быть рассчитан как:

$$ВВ(I_i) = B(I_i) - g * \sigma(I_i) \quad (7),$$

где  $g$  – показатель риска, предпочитаемый в исследовании ( $g > 0$ ), причем чем больше  $g$ , тем меньше риск, допустимый в исследовании.

Критерий ВВ предполагает совместный учет двух факторов:

1) среднего выигрыша (критерий Байеса), который получается при многократном повторении  $i$ -го опыта ( $I_i$ ); а также

2) среднеквадратического отклонения выигрыша от среднего  $\sigma B(I_i)$ . Последний рассчитывается как:

$$\sigma B(I_i) = \sqrt{\sum_{j=1}^L S_{ij} * (a_{ij} - B(I_i))^2} \quad (8),$$

где  $S_{ij}$  – величина вероятности каждого из эффектов определенного АД по показателям АОА или Капб;

$B(I_i)$  – средний выигрыш по критерию Байеса для данной стратегии выбора эффекта АД:

$$B(I_i) = \sum_{j=1}^L a_{ij} * S_{ij} \quad (9).$$

**Критерий взвешенного риска (КВР)**

предполагает совместный учет среднего риска для  $i$ -й альтернативы –  $\Pi(I_i)$  и среднеквадратического отклонения риска от среднего значения  $\sigma\Pi(I_i)$ . При этом КВР рассчитывается как:

$$КВР = \Pi(I_i) + g * \sigma \Pi(I_i) \quad (10),$$

где средний риск для  $i$ -й альтернативы  $\Pi(I_i)$  равен:

$$\Pi(I_i) = \sum_{j=1}^{L_i} b_{ij} * S_{ij} \quad (11),$$

а среднеквадратическое отклонение риска от среднего значения  $\sigma\Pi(I_i)$  определяется выражением:

$$\sigma \Pi(I_i) = \sqrt{\sum_{j=1}^L S_{ij} * (b_{ij} - \Pi(I_i))^2} \quad (12).$$

Для дальнейшего исследования выбирали тот вариант эффекта АМД, при котором средний риск  $\Pi(I_i)$  был минимален.

Кроме того, впервые были использованы средневзвешенные критериальные показатели выигрыша и риска, полученные на основе весового анализа, соответственно, критериев выигрыша и критериев риска.

При этом существует определенный риск нежелательного исхода при выборе той или иной альтернативы. Может быть использована следующая шкала допустимого риска в зависимости от вероятности риска  $P$ :

- 1)  $0 \leq P \leq 0,1$  – минимальный риск;
- 2)  $0,1 \leq P \leq 0,3$  – малый риск;
- 3)  $0,3 \leq P \leq 0,4$  – средний риск;
- 4)  $0,4 \leq P \leq 0,6$  – высокий риск;
- 5)  $0,6 \leq P \leq 0,8$  – максимальный риск.

**Результаты экспериментальных исследований**

В таблице представлены усредненные результаты исследования ( $n=7$ ) влияния АМД в диапазоне концентраций от  $10^{-5}$  до  $10^{-11}$  М на показатели общей АОА, общей ПОА и Капб в эритроцитах человека в условиях экспериментального моделирования ОС *in vitro*. В таблице также представлены усредненные результаты расчета критериев пессимизма-оптимизма Гурвица, минимального риска Сэвиджа, Байесовского критерия, критериев взвешенного выигрыша и взвешенного риска, а также средневзвешенных критериальных показателей выигрыша и риска для показателей общей АОА и Капб.

Анализ результатов, полученных по критериям выигрыша и риска, а также средневзвешенных критериальных показателей выигрыша и риска позволяет заключить, что наибольший выигрыш характерен для  $\alpha$ -липоата в концентрациях  $10^{-5}$  и  $10^{-9}$  М, тогда как наименьший риск снижения АОА сопровождается применением препарата в концентрациях  $10^{-11}$  М.

Вместе с тем, применение аскорбиновой кислоты в концентрациях  $10^{-9}$  М сопровождается развитием антиоксидантного эффекта с наибольшим выигрышем и таким же риском, а в концентрации  $10^{-7}$  М – достаточно высоким выигрышем и сравнительно малым риском снижения АОА.

Таблица 1.

Характеристика эффективности влияния антиоксидантов метаболического действия в диапазоне концентраций от  $10^{-5}$  до  $10^{-11}$  М на показатели антиокислительной активности (АОА) и коэффициент антиокислительно-проокислительного баланса (Капб) на основе критериев пессимизма-оптимизма Гурвица, минимального риска Сэвиджа, Байесовского критерия, критериев взвешенного выигрыша и взвешенного риска, а также средневзвешенных критериальных показателей выигрыша и риска (представлены средние показатели,  $n=7$ ).

№ п/п	Исследованные параметры	Контроль	Альфа-липовая кислота				Аскорбиновая кислота				Никотиновая кислота				Пиридоксин				Тимин			
			-lgM																			
			5	7	9	11	5	7	9	11	5	7	9	11	5	7	9	11	5	7	9	11
1	АОА(min)	0,5	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7
2	АОА(max)	0,6	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8
3	ПОА(min)	0,4	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
4	ПОА(max)	0,5	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,3	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3
5	Капб(min)	1,0	2,0	1,5	1,3	1,2	1,7	2,0	1,5	1,2	1,5	1,5	1,8	2,0	2,0	1,7	1,0	1,2	1,0	1,5	1,5	2,4
6	Капб(max)	1,8	3,8	3,0	3,7	2,3	2,8	3,3	3,7	2,5	2,5	2,8	3,3	3,3	3,8	3,0	3,0	2,0	2,3	2,8	3,7	3,3
7	Критерий Гурвица (АОА)	0,6	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
8	Критерий Сэвиджа (АОА)	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
9	Байесовский критерий выигрыша (АОА)	0,5	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
10	Критерий взвешенного выигрыша (АОА)	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
11	Критерий среднего риска (АОА)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
12	Критерий взвешенного риска (АОА)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
13	Критерий Гурвица (Капб)	1,5	3,2	2,6	3,0	1,9	2,4	2,9	3,0	2,1	2,2	2,4	2,8	2,9	3,2	2,6	2,4	1,8	1,9	2,4	3,0	3,0
14	Байесовский критерий выигрыша (Капб)	1,3	2,9	2,3	2,5	1,8	2,3	2,7	2,6	1,8	1,9	2,0	2,6	2,7	2,9	2,4	2,1	1,6	1,7	2,1	2,6	2,7
15	Критерий взвешенного выигрыша (Капб)	0,4	1,2	0,6	0,5	0,6	0,9	0,7	0,6	0,8	0,6	0,5	0,7	1,0	1,2	0,6	0,5	0,6	0,7	0,5	0,6	1,0

16	Критерий среднего риска (Кпаб)	0,7	1,4	1,1	2,0	0,8	0,8	0,9	1,8	1,1	0,8	1,0	1,2	1,0	1,4	0,9	1,5	0,7	0,9	1,0	1,8	0,8
17	Критерий взвешенного риска (Кпаб)	0,1	0,4	0,3	0,4	0,2	0,3	0,3	0,4	0,2	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2	0,4	0,2
18	Средневзвешенный выигрыш	1,1	2,4	1,9	2,1	1,4	1,8	2,1	2,2	1,5	1,6	1,7	2,1	2,1	2,4	1,9	1,8	1,3	1,4	1,7	2,2	2,2
19	Средневзвешенный риск	0,5	1,1	0,8	1,6	0,6	0,6	0,7	1,4	0,8	0,6	0,8	1,0	0,8	1,1	0,7	1,1	0,5	0,6	0,8	1,4	0,6

Внесение в суспензию эритроцитов никотиновой кислоты в концентрациях  $10^{-9}$  М сопровождается наибольшим уровнем выигрыша при минимальном приемлемом уровне риска. При этом пиридоксин в концентрации  $10^{-5}$  М обеспечивает антиокислительный эффект с наибольшим выигрышем, а его применение в концентрации  $10^{-11}$  М позволяет достичь наименьшего риска.

В свою очередь, применение тиамин в концентрациях  $10^{-11}$  М позволяет получить максимальный выигрыш при минимальном риске, тогда как использование концентрации  $10^{-9}$  М позволяет достичь наибольший уровень не только выигрыша, но и риска потери антиокислительной эффективности. Следует отметить, что тиамин в концентрации  $10^{-5}$  М характеризуется минимальным выигрышем при таком же риске.

Таким образом, на основе анализа критериев оптимальности решения в условиях неопределенности могут быть выбраны АД в сравнительно оптимальных концентрациях, обеспечивающих наибольшее повышение АОА при снижении ПОА в клеточных тест-системах – эритроцитах.

На рисунках 1 и 2 представлены кривые, характеризующие динамику средневзвешенных критериев, соответственно, выигрыша и риска

эффективности применения АД в широком диапазоне концентраций. Очевидно, что применение  $\alpha$ -липоевой, аскорбиновой и никотиновой кислоты, а также тиамин в диапазоне концентраций от  $10^{-7}$  до  $10^{-10}$  М характеризуется значительным повышением уровня выигрыша на фоне возрастания риска снижения или отсутствия антиокислительного эффекта от использования вышеназванных АД.

Результаты экспериментальных исследований влияния АД, взятых в различных концентрациях, на величину выигрыша или риска развития антиокислительного эффекта были аппроксимированы трендами, задаваемыми полиномиальной функцией пятой степени, с высоким уровнем достоверности ( $R^2=1$ ). Результаты аппроксимации представлены на рисунках 1 и 2. С помощью уравнений, полученных при аппроксимации, можно оценить уровни выигрыша или риска развития антиокислительного эффекта исследованных препаратов, задавая в качестве аргумента интересующую концентрацию АД.

На основе результатов исследования были отобраны 5 метаболитических корректоров сложного состава:

- 1)  $\alpha$ -липоевая кислота ( $1,25 \cdot 10^{-5}$  М), тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-11}$  М), никотиновая кислота ( $10^{-11}$  М);

- 2)  $\alpha$ -липовая кислота ( $1,25 \cdot 10^{-5}$  М), тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-11}$  М), никотиновая кислота ( $10^{-11}$  М), пиридоксин ( $3 \cdot 10^{-5}$  М) и аскорбиновая кислота ( $3 \cdot 10^{-5}$  М);
- 3)  $\alpha$ -липовая кислота ( $1,25 \cdot 10^{-5}$  М), тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-11}$  М), никотиновая кислота ( $10^{-11}$  М), пиридоксин ( $3 \cdot 10^{-7}$  М) и аскорбиновая кислота ( $3 \cdot 10^{-7}$  М);
- 4)  $\alpha$ -липовая кислота ( $1,25 \cdot 10^{-7}$  М), тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-11}$  М), никотиновая кислота ( $10^{-11}$  М), аскорбиновая кислота ( $3 \cdot 10^{-7}$  М);
- 5) тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-7}$  М), аскорбиновая кислота ( $3 \cdot 10^{-7}$  М), пентоксифиллин ( $3,5 \cdot 10^{-5}$ ).

6) Эффективность вышеназванных метаболических корректоров была изучена в условиях экспериментального моделирования ЛПС-индуцированного ЭШ in vivo. Причем применение метаболических корректоров №2 и №5 сопровождалось компенсацией системного ОС при ЛПС-индуцированном ЭШ, о чем свидетельствовало повышение АОА в 1,2–1,5 раз ( $P < 0,05$ ) при снижении ПОА и Кпаб более чем на 30% ( $P < 0,05$ ) в эритроцитах периферической крови экспериментальных животных по сравнению с контролем.

Рисунок 1.

*Динамика средневзвешенного критерия выигрыша эффективности применения антиоксидантов метаболического действия в широком диапазоне концентраций (на оси абсцисс – обратный логарифм концентрации в молях,  $-\lg(M)$ ).*

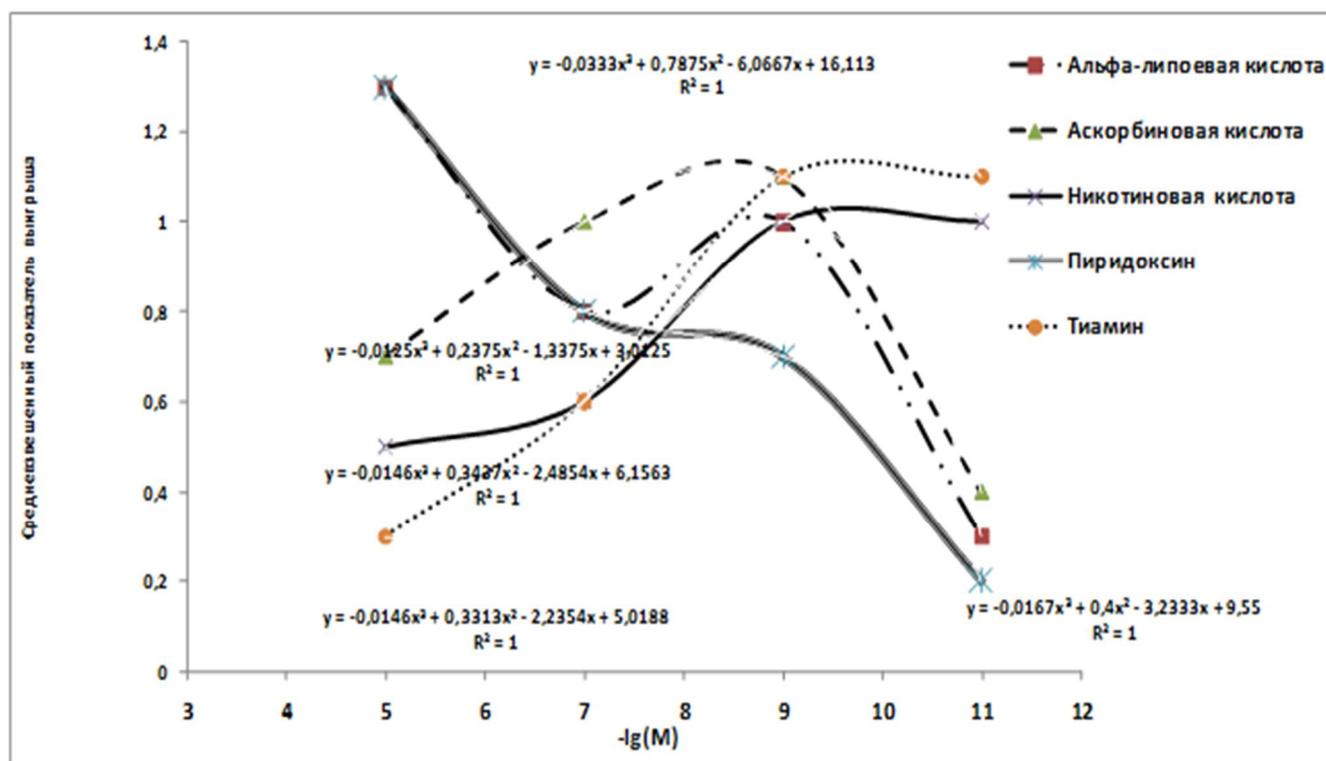
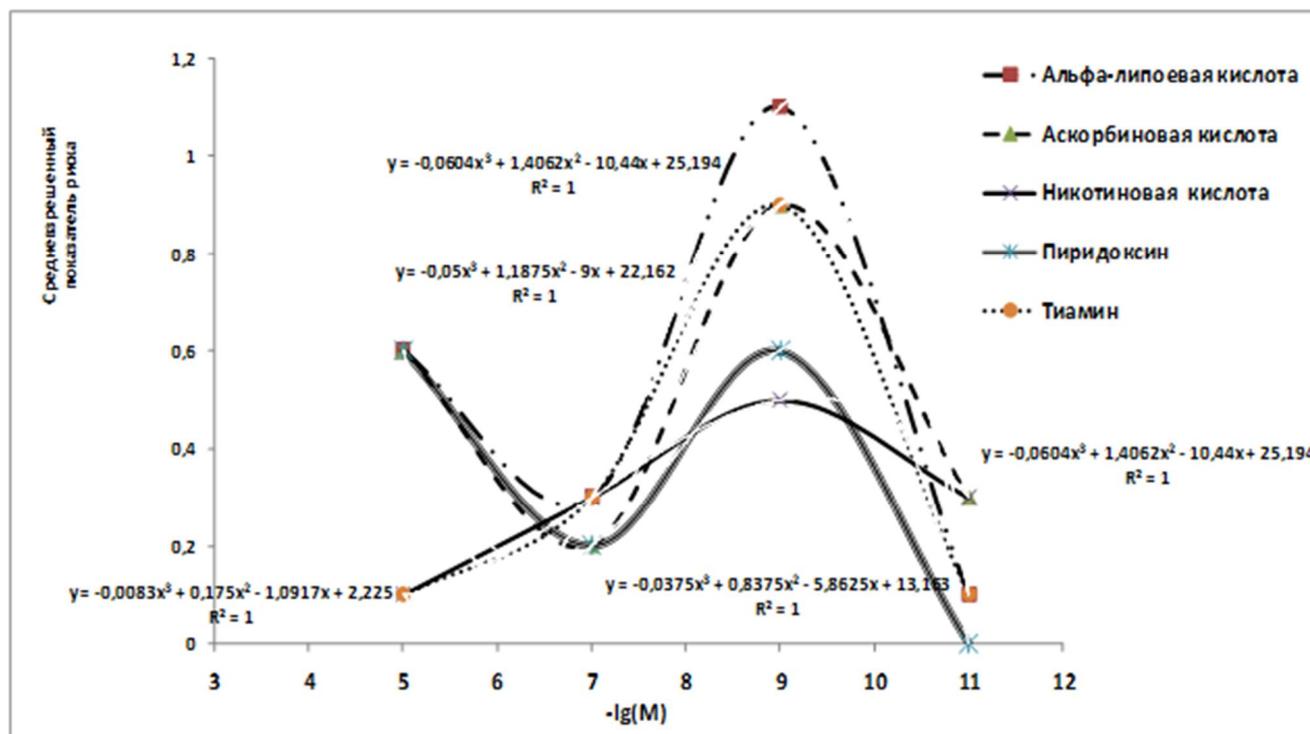


Рисунок 2.

Динамика средневзвешенного критерия риска снижения или отсутствия антиокислительного эффекта применения антиоксидантов метаболического действия в широком диапазоне концентраций (на оси абсцисс – обратный логарифм концентрации в молях, –lg(M)).



При введении метаболических корректоров № 2 и № 5 установлена значимая корреляционная связь уровня величины снижения температуры, с одной стороны, и показателей АОА и Капб, с другой, (коэффициенты корреляции, соответственно, 0,73 и 0,65). Введение метаболических корректоров № 2 и № 5 сопровождалось снижением глубокой температуры тела (36,3–37,0 °С на фоне введения метаболических корректоров; 34,4–35,0 °С без коррекции) в период с 60 по 240 мин после введения ЛПС *E.coli*. Показано, что выживаемость экспериментальных животных на фоне метаболической коррекции возросла более, чем на 60 %.

#### Заключение

Таким образом, использование композиций АМД в исследованных дозах обеспе-

чивает функциональное резервирование молекулярных механизмов АОС в клетках организма, а также потенцирует антиокислительную и антигипоксическую эффективность пентоксифиллина при тяжелых токсико-септических состояниях, таких как ЭШ.

С помощью критериев оптимальности решения в условиях неопределенности были сформированы пять высокоэффективных метаболических корректоров. Наиболее выраженный эффект в отношении нормализации баланса про- и антиокислительных процессов, а также коррекции нарушений температурного гомеостаза организма при ЭШ, продемонстрировали два метаболических корректора:

- 1)  $\alpha$ -липоевая кислота ( $1,25 \cdot 10^{-5}$  М), тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-11}$  М), никотиновая кислота ( $10^{-11}$

М), пиридоксин ( $3 \cdot 10^{-5}$  М) и аскорбиновая кислота ( $3 \cdot 10^{-5}$  М);

2) тиамин ( $1,5 \cdot 10^{-7}$  М), аскорбиновая кислота ( $3 \cdot 10^{-7}$  М), пентоксифиллин ( $3,5 \cdot 10^{-5}$ ).

Критерии оптимальности решения в условиях неопределенности, такие как: критерий пессимизма-оптимизма Гурвица, критерий минимального риска Сэвиджа,

критерий взвешенного выигрыша, критерий среднего риска, критерий взвешенного риска могут быть успешно использованы для системного анализа эффективности многокомпонентных метаболических корректоров патологических состояний на основе использования антиоксидантов в малых дозах.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Сепсис** в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.
2. **Давыдовский А. Г.** Свободно-радикальное окисление и антиоксидантные процессы в печени при бактериальной эндотоксемии: монография. – Минск: ООО «Ковчег», 2004. – 104 с.
3. **Bilska A., Wlodek L.** Lipoic acid – the drug of the future? // Pharmacol. Rep. – 2005. – Vol. 57, N 5. – P. 570–577.
4. **Комов В. П., Шведова В. Н.** Биохимия. – М.: Дрофа, 2006. – 638 с.
5. **Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л.** Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Проблемы регуляции в биологических системах. Биофизические аспекты / под общей ред. А. Б. Рубина. – М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2007. – С. 390–423.
6. **Кириллов В. И.** Квалиметрия и системный анализ: учеб. пособ. – Минск : Новое знание; М.: ИНФРА-М, 2011. – 440 с.

© A. G. Davidovsky

UDC 577.112.4 + 303.732.4 + 517.977.1

## SYSTEM ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF COMPOSITIONS OF ANTIOXIDANTS IN LOW DOSES FOR THE CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS AT TOXIC-SEPTIC CONDITIONS

A. G. Davidovsky (Minsk, Belarus)

*The investigation aim was to study the possibilities of choice of rational songs antioxidants metabolic action of low doses in laboratory tests in vitro, as well as assessment of their efficiency at the correction of oxidative stress in experimental modeling toxic-septic conditions in vivo, such as endotoxin shock, using the criteria of optimality of decisions under uncertainty. Metabolic correctors of antioxidant action, ensuring the normalization of prooxidative and antioxidative processes, as well as correction of violations of thermal homeostasis at bacterial endotoxin shock were characterized.*

**Keywords:** oxidative stress, antioxidants, metabolic correction, decision-making criteria, system analysis.

### REFERENCES

1. **The sepsis** in the beginning of XXI century. The classification, clinical-diagnostic concept and treatment. Pathological and anatomical diagnosis: a Practical Handbook / Ed. Century S. Savelyeva, B. R. Gelfand. – M.: Litterra, 2006. – 176 p. In Russia.
2. **Davidovsky A. G.** The free-radical oxidation and antioxidant processes in the liver at the bacterial endotoxemia: monograph. – Minsk: LLC «Ark», 2004. – 104 p. In Russia.
3. **Bilska A., Wlodek L.** Lipoic acid – the drug of the future? // Pharmacol. Rep. – 2005. – Vol. 57, N 5. – P. 570–577.
4. **Komov V. P., Shvedova V. N.** Biochemistry. – M.: Drofa, 2006. – 638 p. In Russia.
5. **Burlakova E. B., Conradov A. A., Maltseva E. L.** Action of ultra-low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors // Problems of regulation in biological systems. Biophysical aspects / Ed. A. B. Rubin. – M.-Izhevsk: Research Center «Regular and chaotic dynamics, Institute of computer studies, 2007. – P. 390–423. In Russia.
6. **Kirillov I.** Qualimetry and system analysis: textbook. – Minsk: New knowledge; M.: INFRA-M, 2011. – 440 p. In Russia.

---

**Davidovsky Anatoly Grigorievich** – Biology PhD., Associate Professor, Department of pedagogy and education development problems, Belarusian State University.

E-mail: [agd2011@list.ru](mailto:agd2011@list.ru)