

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ДОНОРОВ ПРИ ИХ МОДИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ МЕКСИПРИМ

Е. А. Калаева, О. В. Путинцева, В. Г. Артюхов, П. В. Корвякова, Л. О. Соколова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 14.03.2023 г.

Аннотация. Оригинальный российский лекарственный препарат Мексиприм (АО «НИЖ-ФАРМ») используется в отечественной клинической практике при лечении кардиогенных ишемических состояний (острая и хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и др.), сопровождающихся развитием циркуляторной гипоксии. Поскольку транспорт кислорода от легких к тканям и органам является функцией внутриэритроцитарного гемоглобина, важно анализировать изменения структурно-функциональных характеристик данного гембелка при медикаментозной терапии гипоксических состояний для оценки эффективности лечения. Это позволяет делать метод электронной спектrophотометрии в УФ- и видимой областях спектра. Целью работы являлось исследование спектральных характеристик эритроцитов, модифицированных воздействием препарата Мексиприм в течение 1 и 24 ч. Было установлено, что положение максимумов на ЭСП суспензий эритроцитов и их интенсивность в основном определяются молекулами гемоглобина. На спектрах суспензий интактных клеток было выявлено два максимума в УФ-области (273-275 и 341-346 нм) и три полосы поглощения в видимой части спектра (418, 543 – 544 и 578 нм). Данные показатели не изменялись после инкубирования эритроцитарных суспензий при +37 °С в течение 1 и 24 ч. Воздействие на эритроциты лекарственного препарата Мексиприм в течение 24 ч приводило к коротковолновому сдвигу максимума при 341-346 нм до 329-334 нм, а полосы Сор_е – до 414-417 нм и снижению интенсивности светопоглощения в ней по сравнению с контролем. Изменений ЭСП модифицированных Мексипримом образцов, которые могли бы свидетельствовать о накоплении метгемоглобина в эритроцитах (сдвиг полосы Сор_е до 407 нм, появление новых максимумов при 495-500 и 630 нм), отмечено не было. Анализ интенсивности спонтанного гемолиза в модифицированных образцах позволил установить, что Мексиприм проявлял мембранопротекторные свойства: соотношение величин оптических плотностей в полосе Сор_е и минимуме при 495 нм после суточной инкубации суспензии эритроцитов с лекарственным препаратом снижалось по сравнению с контролем. Таким образом, было установлено, что лекарственный препарат Мексиприм при 24-часовом контакте с эритроцитами не проявлял антиоксидантных свойств по отношению к гемоглобину, однако защищал клетки крови от лизиса. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения антиоксидантной и мембранопротекторной активности Мексиприма в условиях более длительной инкубации с суспензией эритроцитов.

Ключевые слова: эритроциты, гемоглобин, Мексиприм, электронные спектры поглощения.

Гипоксия является причиной и следствием большого количества заболеваний, включая коронавирусную инфекцию (COVID-19). К патологиям, которые носят системный характер и приводят к гипоксии, также относят кардиогенные ишемические состояния (острую и хроническую сердечную недостаточность при инфаркте мио-

карда, гемодинамически значимые острые сердечные аритмии) [1].

Антигипоксические препараты (Мексиприм, Гипоксен, Актовегин и др.) — это лекарственные средства, которые улучшают усвоение кислорода организмом и одновременно снижают потребность органов и тканей в нем (повышают устойчивость к гипоксии). Благодаря воздействию антиоксидантных и антигипоксических средств,

© Калаева Е. А., Путинцева О. В., Артюхов В. Г., Корвякова П. В., Соколова Л. О., 2023

возможно корректировать нарушения системы регуляции свободнорадикальных процессов в организме, приводящие к развитию большого количества патологических состояний, в том числе к гипоксии, атеросклерозу, злокачественному росту и другим аномалиям [2, 3].

Лекарственный препарат Мексиприм имеет сложный состав (рис. 1). Действующим веществом является этилметилгидроксипиридина сукцинат. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин относится к классу 3-оксипиридинов, его антиоксидантная активность обусловлена наличием в структуре молекулы подвижного атома водорода, связанного с кислородом. Сукцинат (остаток янтарной кислоты) оказывает антигипоксическое действие за счет влияния на энергопродуцирующую активность клеток, поддерживает активность сукцинатаоксидазного звена в условиях гипоксических состояний [4]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) ингибирует как неферментативное, так и ферментативное железоиндуцируемое пероксидное окисление липидов (ПОЛ), подавляет активность индуцибельной NO-синтазы и повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы. ЭМГПС оказывает мембранопротекторное, антигипоксическое, противосудорожное, анксиолитическое, ноотропное действие; повышает устойчивость организма к стрессу и к кислородозависимым патологическим состояниям (гипоксия и ишемия, шок и т.д.), минимизирует неврологические последствия кислородного голодания, увеличивает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов [2]; улучшает процессы гемопоэза в посттравматическом периоде, уменьшает деструкцию клеток крови и костного мозга, восстанавливая их функциональную активность; способен усиливать мобилизацию костномозговых гранулоцитарных и эритроцитарных резервов для поддержания клеточного состава периферической крови, активизирует защитно-компенсаторные процессы в костном мозге [5]. В качестве стабилизатора инъекционной формы лекарственного средства используется вспомогательный компонент

– натрия пиросульфит (натрия метабисульфит) – $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. На сегодняшний день это одно из самых эффективных и безопасных веществ, которое может не только проявлять восстановительные свойства, но и предотвращать процессы окисления, усиливая антиоксидантную активность ЭМГПС [6].

Мексиприм входит в список дженериков, содержащих ЭМГПС, следовательно, обладает всеми фармакологическими характеристиками этого вещества, в том числе оказывает модулирующее действие на рецепторные комплексы (бензодиазепиновый, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолиновый) и мембраносвязанные ферменты (кальцийнезависимую фосфодиэстеразу, аденилатциклазу, ацетилхолинэстеразу) в качестве мембранотропного средства, что усиливает их способность связывания с лигандами [7]. Мексиприм способствует стабилизации мембранных структур клеток крови и сохранению структурно-функциональной организации биомембран эритроцитов и тромбоцитов при гемолизе [8]. Исследованиями D.S. Gupta и др. [9] было установлено, что ЭМГПС регулирует систему антиоксидантной защиты путем повышения активности каталазы и глутатионпероксидазы, что приводит к нейтрализации радикалов кислорода. Препарат способен осуществлять прямое взаимодействие и с липидными радикалами (алкил-радикалом, диоксил-радикалом), липогидроксидами, а также с водорастворимыми радикалами (гидроксильным, гидропероксидным) в мембранах. Эта активность ЭМГПС может быть использована для защиты организма от вторичного повреждения [9, 10].

Лекарственный препарат в таблетированной форме быстро всасывается при приеме внутрь, его максимальная концентрация в крови составляет 3.5–4.0 мкг/мл при дозировке 400–500 мг, затем он быстро переходит из кровеносного русла в органы и ткани. После внутримышечного введения Мексиприм определяется в плазме крови в течение 4 ч. Метаболизируется Мексиприм путем глюкуронконъюгирования в печени. Идентифицировано 5 метаболитов: неактивный

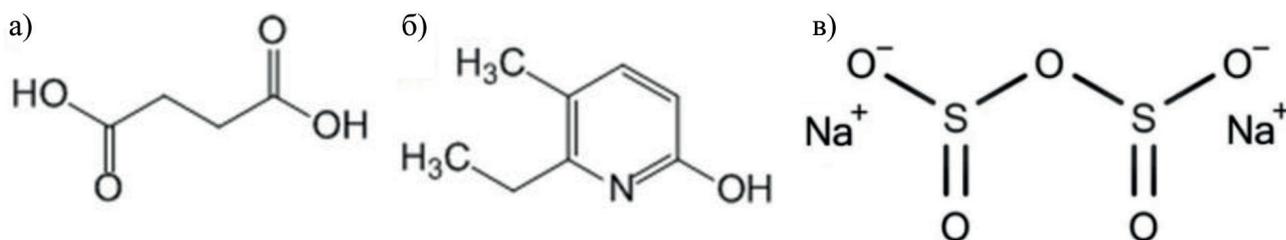


Рис. 1. Структурные формулы веществ, входящих в состав лекарственного препарата «Мексиприм»: а) янтарная кислота, б) 3-оксипиридин, в) натрий пиросульфит.

3-оксипиридина фосфат (образуется при участии щелочной фосфатазы, распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин), 2 фармакологически активных метаболита, образующихся в больших количествах и обнаруживающихся в моче на 1–2-е сутки после введения, и 2 глюкуроноконъюгата. Среднее время удержания препарата в организме составляет от 0.7 до 1.3 ч [2]. В комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний ЭМПС назначается длительными курсами в дозах от 350 до 750 мг/сутки, что способствует клинической стабилизации больных [11].

Однако Мексиприм применяется только в России и сопредельных странах, на Западе в медицинской практике не используется, научные доказательства его эффективности отсутствуют [12]. Слепые плацебо-контролируемые рандомизированные испытания препарата на достаточном количестве испытуемых не проводились. Препарата нет в рекомендациях ВОЗ. Он не одобрен FDA и Европейским агентством лекарственных средств [12]. Поэтому расширение доказательной базы эффективности этого лекарственного препарата представляет теоретический и практический интерес.

Эритроциты – один из важнейших компонентов крови. Их жизненный цикл составляет около 120 дней, в этот период клетки непрерывно циркулируют по сосудистой системе, перенося дыхательные газы и питательные вещества. Ранее исследования и анализ структурно-функциональных характеристик красных клеток крови проводили в основном с точки зрения их кислородтранспортной функции. Однако, современные исследования расширяют представления о функциях эритроцитов, указывая на роль этих клеток как компонентов межорганной системы взаимосвязей, участников контроля системного азотистого метаболизма, окислительно-восстановительного гомеостаза и реологических свойств крови [13, 14]. Согласно современным представлениям, эритроциты представляют собой важнейшие носители информации о состоянии тканевых структур организма. Они являются одной из наиболее удобных клеточных моделей: отсутствие ядра и ряда ферментов клеточной детоксикации, особенности отклика на действие различных внешних факторов позволяют изучать не только процессы транспорта веществ, но развития и протекания различных заболеваний. Эритроциты выступают в качестве регуляторов во многих патофизиологических ситуациях (например, при нарушении осмотического баланса, внешних физико-химических воздей-

ствиях, дефиците энергопродукции, процессах ПОЛ, модификациях структуры внутриклеточного гемоглобина) и могут претерпевать трансформации, сопровождающиеся изменениями упругих свойств мембраны, дестабилизацией ее белкового и липидного состава, нарушением вязкости липидной фазы [13, 15]. Эти модификации эритроцитов приводят к нарушению снабжения организма кислородом, более тяжелому и длительному течению основного заболевания [16, 17].

Спектральные методы широко используются для различных типов химического и биологического анализа и являются удобными и эффективными инструментами для исследования компонентов крови, в частности для изучения структурно-функциональных характеристик эритроцитов [18-21]. Это связано с быстротой проведения анализа, достоверностью и информативностью, наличием разнообразных методов математической обработки. Главное преимущество спектрофотометрии – высокая чувствительность [22].

Ранее на кафедре биофизики и биотехнологии медико-биологического факультета ВГУ были изучены особенности цитоархитектоники эритроцитов крови человека, модифицированных Мексипримом [23]. Цель нашей работы – исследование влияния указанного лекарственного вещества на спектральные характеристики суспензий эритроцитов периферической крови доноров после модификации препаратом в течение 1 и 24 часов для оценки его антиоксидантных и мембранопротекторных свойств.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования были эритроцитарные клетки периферической крови человека. Для их получения образцы венозной крови доноров разводили 0.9 % раствором хлорида натрия в соотношении 1 : 4. Седиментацию клеток проводили методом центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин. Красные кровяные тельца три раза отмывали раствором 0.9 % NaCl в режиме центрифугирования. Оптическую плотность суспензии клеток при 495 нм довели до 0.01 моль/л Na-фосфатным буфером (рН 7.4) до 0.7 [24], что соответствовало концентрации эритроцитов $5 \cdot 10^5$ кл/мл.

1 мкл лекарственного препарата Мексиприм (АО «НИЖФАРМ» Нижний Новгород, Россия) с концентрацией 50 мг/мл разводили в 12.5 мл дистиллированной воды, в результате чего его концентрация составила $3.0 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Полученный раствор в объеме 1 мл добавляли к 9 мл суспензии эритроцитов с концентрацией $5 \cdot 10^5$ кл/мл. Интакт-

ные и модифицированные образцы инкубировали в стерильных условиях в сузовоздушном термостате ТС-1/80 СПУ (Россия) при +37 °С в течение 1 и 24 часов.

ЭСП интактных и модифицированных суспензий эритроцитов и водных растворов лекарственного препарата Мексиприм регистрировали на автоматическом спектрофотометре UV-2401 PC (Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн от 190 до 900 нм. Использовали кварцевые кюветы толщиной 10 мм. Оптическую плотность суспензий эритроцитов фиксировали на протяжении всего исследуемого диапазона через 1 нм при ширине спектральной щели 1 нм.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На электронных спектрах поглощения нативной суспензии эритроцитов (табл. 1, рис. 2) было отмечено два максимума в УФ-области (273-275 и 341-346 нм) и три полосы поглощения в видимой части спектра (418, 543-544 и 578 нм), что не противоречило полученным ранее результатам [26]. На ЭСП эритроцитов после инкубации в течение 1 ч при +37 °С сдвигов максимумов поглощения и изменений величин оптической плотности в них по сравнению с контролем не наблюдалось. После суточной инкубации суспензии эритроцитов при +37 °С была выявлена тенденция к снижению оптической плотности в полосе Сорс (с 0.836±0.047 до 0.771±0.019, p<0.1).

Препарат Мексиприм содержит в составе 3 активных компонента [27, 28], которые благодаря наличию групп с кратными связями (C=O, S=O), гетероатомов с неподеленной электронной парой способны поглощать свет в УФ-диапазоне длин

волн [29] и, таким образом, оказывать влияние на спектральные характеристики эритроцитарных клеток. В связи с этим были зарегистрированы ЭСП водного раствора Мексиприма (табл. 2, рис. 3). На ЭСП образцов лекарственного препарата было выявлено 3 максимума поглощения в УФ-области спектра (при 213, 250 и 326 нм с величинами оптической плотности, равными 0.527±0.039, 0.214±0.045, 0.217±0.045, соответственно).

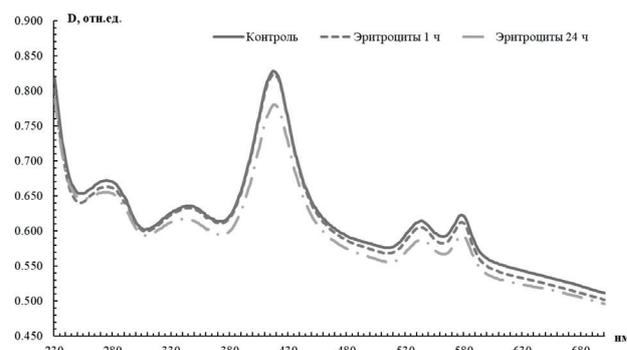


Рис. 2. Электронные спектры поглощения интактных и инкубированных при 37°С в течение 1 и 24 ч суспензий эритроцитов

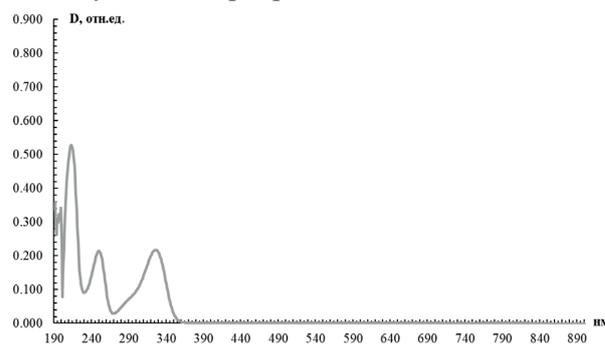


Рис. 3. Электронные спектры поглощения лекарственного препарата «Мексиприм»

Таблица 1

Спектральные характеристики нативных и инкубированных с лекарственным препаратом «Мексиприм» в течение 1 и 24 ч суспензий эритроцитов

	Положение основных максимумов поглощения и оптическая плотность в них				
Контроль	273 – 275 нм 0.681±0.046	341 – 346 нм 0.643±0.042	418 нм 0.836±0.047	543 – 544 нм 0.621±0.039	578 нм 0.630±0.039
Эритроциты (1ч)	273 – 275 нм 0.677±0.043	342 – 347 нм 0.642±0.044	418 нм 0.836±0.041	543 – 544 нм 0.615±0.050	578 нм 0.623±0.051
Эритроциты (24ч)	272 – 275 нм 0.656±0.030	342 – 347 нм 0.623±0.019	418 нм 0.771±0.019	543 – 545 нм 0.591±0.026	578 – 579 нм 0.597±0.237
Эритроциты + «Мексиприм» (1ч)	273 – 278 нм 0.630±0.024	329 – 333 нм 0.607±0.024	418 нм 0.722±0.040*	543 – 545 нм 0.576±0.033	578 – 579 нм 0.583±0.034
Эритроциты + «Мексиприм» (24ч)	275 – 279 нм 0.613±0.071	331 – 334 нм 0.588±0.050	414 – 417 нм 0.676±0.048*	542 – 544 нм 0.568±0.032	578 – 579 нм 0.575±0.039

Примечание: * – Отличия от контроля (наивная суспензия эритроцитов) статистически достоверны (p<0.05).

Таблица 2

Спектральные характеристики лекарственного препарата Мексиприм

λ	213 нм	250 нм	326 нм
D	0.527±0.039	0.214±0.045	0.217±0.045

После модификации эритроцитов лекарственным препаратом «Мексиприм» в течение 1 ч (табл. 1, рис. 4) электронные спектры поглощения суспензии эритроцитарных клеток характеризовались двумя максимумами в УФ-области (273-278 и 329-333 нм) и тремя полосами поглощения в видимой части спектра (418, 543-545 и 578 нм). Было отмечено снижение оптической плотности в полосе *Soret* по сравнению с контролем (с 0.836 ± 0.047 до 0.722 ± 0.040 ($p < 0.05$)). Сдвиг максимума поглощения при 341-346 нм до 329-334 нм, вероятно, связан с супрепозицией полос поглощения эритроцитарной суспензии при 341-346 нм и модификатора при 326 нм. Также возможно, что компоненты лекарственного препарата вступали во взаимодействие с молекулами гемоглобина и затрагивали хромофоры, ответственные за формирование полосы поглощения при 341-346 нм. Последние локализованы в области непосредственного контакта железопорфирина с глубоководной частью гемопротеида [29].

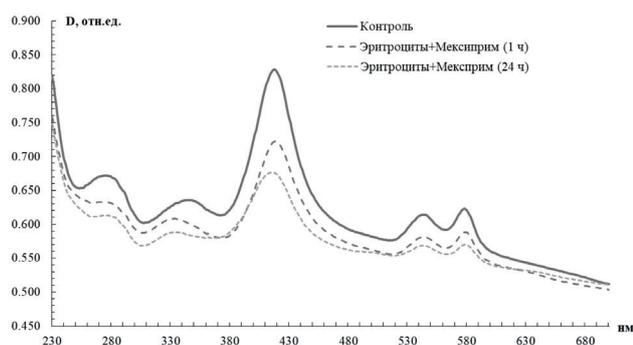


Рис. 4. Электронные спектры поглощения суспензии эритроцитов, модифицированных лекарственным препаратом «Мексиприм» в течение 1 и 24 ч

После суточной инкубации суспензии эритроцитов с лекарственным препаратом (табл. 1, рис. 4) на ЭСП исследуемых образцов был отмечен сдвиг полосы поглощения остатков ароматических аминокислот с 273-275 нм до 275-279 нм. Пик при 341-346 нм сместился до 331-334 нм, наблюдалось его сглаживание и переход в «плечо» полосы *Soret*, максимум которой сдвинулся влево до 414-417 нм, а величина светопоглощения снизилась с 0.836 ± 0.047 до 0.676 ± 0.048 по сравнению с контролем. Это свидетельствует о влиянии компонентов лекарственного препарата Мексиприм на структурное состояние отдельных хромофорных групп изучаемого объекта. Однако каких-либо изменений в ЭСП эритроцитов, которые могли бы свидетельствовать о накоплении заметного количества метгемоглобина в клетках (сдвиг полосы *Soret* до 407 нм, появление новых максимумов при 495-500 и 630 нм), отмечено не было.

Таким образом, смещение максимума поглощения интрацеллюлярного гемоглобина при 341-

347 нм до 329-334 нм после 1- и 24-часовой инкубации эритроцитов с модификатором обусловлено воздействием лекарственного препарата, так как при хранении интактных эритроцитов в течение указанных промежутков времени подобных изменений обнаружено не было (рис. 2).

Гемолиз – это совокупность процессов многофакторной этиологии, приводящих к повреждению мембраны и выходу гемоглобина во внеклеточное пространство. В зависимости от динамики внутрисосудистого лизиса эритроцитов и сопутствующих заболеваний пациента, он может привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода. Поэтому диагностика гемолита, определение и оценка его клинических последствий являются важными шагами для надлежащего ведения терапии. Единственным биомаркером гемолита является наличие свободного гемоглобина во внеклеточном пространстве [30].

Соотношение величин оптической плотности в максимуме поглощения полосы *Soret* и минимуме при 495 нм позволяет судить об интенсивности спонтанного гемолита и выходе гемоглобина во внеклеточное пространство. После инкубации суспензий эритроцитов в течение 1 ч с модификатором и в течение 1 и 24 ч без Мексиприма изменений анализируемого показателя выявлено не было (табл. 3, рис. 5). Суточная инкубация эритроцитов в присутствии лекарственного препарата приводила к снижению величины D_{Soret}/D_{495} по сравнению с контрольными значениями (1.21 ± 0.10 против 1.43 ± 0.13). Это свидетельствует о снижении интенсивности процессов спонтанного гемолита при 24-часовой экспозиции клеток с модифицирующим агентом.

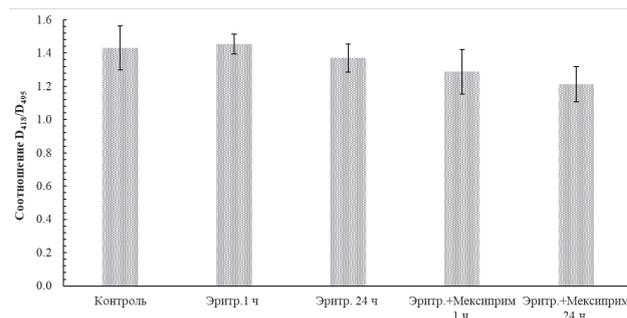


Рис. 5. Соотношение величин оптической плотности D_{418} и D_{495} нм эритроцитов крови доноров до и после контакта с лекарственным препаратом «Мексиприм» в течение 1 и 24 ч

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с помощью метода электронной спектрофотометрии в УФ- и видимой областях спектра было установлено, что лекарственный препарат Мексиприм в концентрации $3.0 \cdot 10^{-2}$ моль/л при

Таблица 3

Соотношение величин оптической плотности в максимуме поглощения полосы Core и минимуме при 495 нм нативных и модифицированных препаратом Мексиприм эритроцитов доноров

Образец	Соотношение D_{Core}/D_{495}
Контроль	1.43±0.13
Эритроциты (1 час)	1.45±0.06
Эритроциты (24 часа)	1.37±0.08
Эритроциты + «Мексиприм» 1 час	1.28±0.13
Эритроциты + «Мексиприм» 24 часа	1.21±0.10*

Примечание: * – Отличия от контроля (наивная суспензия эритроцитов) статистически достоверны ($p < 0.05$).

24-часовом контакте с эритроцитами доноров не проявлял выраженного антиоксидантного действия по отношению к внутриэритроцитарному гемоглобину, однако в его присутствии снижалась интенсивность спонтанного гемолиза. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости исследования антиокислительной и мембранопротекторной активности Мексиприма в условиях более продолжительной инкубации клеток с лекарственным препаратом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salyha N., Oliynyk I. // *Heliyon*. 2023. Vol. 9, pp.1-15.
2. Александровский Ю.А., Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств: ежегодный сборник. Москва, Веданта, 2022, 1536 с.
3. Толмачева Е.А. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. Москва, АстраФарм-Сервис, 2019, 1120 с.
4. Щулькин А.В., Филимонова А.А. // *Терапия*. 2020. № 5. С. 187-194.
5. Козлов С.А., Рычкова О.А. // *Вестник МГУ*. 2005. №1-2. С. 117-121.
6. Таранцова А.В. // *Фарматека*. 2018. № 5. С. 16-25.
7. Курочкина С.Д., Семенова Е. В., Терещенко Ю. В., Семенкин А.А., Нечаева Г.И. // *Лечащий врач*. 2017. № 3. С. 91.
8. Мухамадияров Р.А., Кривая Е.В., Круч М.А., Плотников М.Б. // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 4. С. 282.
9. Gupta D.S., Parab S. V., Kaur G. // *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2022. Vol. 3, pp. 1-10.
10. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами: учеб.

пособие. Воронеж, Издательство Воронежского государственного университета, 2000, 296 с.

11. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф., Петровская М.Е. // *Кардиология*. 2011. №6. С. 44-48.
12. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014. № 4. С. 448–456.
13. Баева Е.С., Артюхов В.Г. Биофизические и клинико-диагностические основы морфофункциональной организации эритроцитов: монография. Воронеж, ВГУ, 2020, 142 с.
14. Бондарь Т.П., Запарожцева О.И., Мельченко Е.А., Солдатов А.А., Эльканова А. Б. // *Наука. Инновации. Технологии*. 2010. № 69. С. 219-224.
15. Ross M.H., Wojciech P., *Histology: Text and Atlas*, LWW, 8th ed., 2019, p. 928.
16. Глушкова Е.Г., Глушков В.С., Калинин Е.П., Галян С.П. // *Медицинская наука и образование Урала*. 2016. №17. С. 40-43.
17. Pernow J., Mahdi A., Yang J., Zhou Z. // *Cardiovascular Research*. 2019. Vol. 115, No. 11, pp. 1596-1605.
18. Лысенко С. А. Методы оптической диагностики биологических объектов. Минск, БГУ, 2014, 247 с.
19. Silverstein R.M., Bassler G.C., Morrill T.C. *Spectrometric identification of organic compounds*, New York, Wiley. 1991. p. 430.
20. Печень Т.М., Прудник А.М. // "Спектрофотометрические методы в медицинской диагностике", сборник научных статей VIII Международной научно-технической конференции, 10-11 декабря 2014 г., Минск, 2014, с. 279-281.
21. Сорокина А.А., Марахова А.И., Федоровский Н. Н., Белоус Т.И. // *Фармация*. 2012. № 4. С. 43-44.
22. Матвеев Ю.Н., Даньшина А.Е., Стукалова Н.А. // "Спектрофотометрические методы исследования биологических жидкостей", сборник статей VI Международной научно-практической конференции, 28–29 апреля 2016 г., Пенза, 2016, с. 49-53.
23. Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Ковалева С.А. "Исследование биофизических основ взаимодействия лекарственных препаратов "Мексиприм" и "Медомекси" с эритроцитами крови человека", материалы XIV международной научной конференции, 21-24 ноября 2019 г., Москва, 2019, с. 180.
24. Артюхов В.Г., Башарина О.В., Вашанов Г.А., Калаева Е.А., Лавриненко И.А., Наквасина М.А., Путинцева О.В., Радченко М.С., Резван С.Г. *Практикум по биофизике*. Воронеж, ВГУ, 2016, 314 с.

25. Калаева Е.А., Артюхов В.Г., Калаев В.Н. Теоретические основы статистики и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании. Воронеж, ВГУ, 2016, 284 с.

26. Соколова Л.О., Путинцева О.В., Калаева Е.А., Артюхов В.Г. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. № 1.С. 122-132.

27. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. // Актуальные проблемы медицины. 2010. №22. С. 160-166.

28. Лосенкова С.О. Автореф. докт. фармац. наук. Москва, 2013, 43 с.

29. Ващанов Г.А. Автореф. докт. биол. наук. Воронеж, 2004, 46 с.

30. Waldvogel D., Abramowski S. // Transfus. Clin. Biol. 2021. Nov. 28(4), pp.364-366.

*Воронежский государственный университет
Калаева Е. А., кандидат биол. наук, доцент,
доцент кафедры биофизики и биотехнологии*

*Путинцева О. В., доктор биол. наук, доцент,
профессор кафедры биофизики и биотехнологии*

*Артюхов В. Г., доктор биол. наук, профессор,
заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии*

**Корвякова П. В., магистрант кафедры био-
физики и биотехнологии
E-mail: polinakrow@mail.ru*

*Соколова Л. О., аспирант кафедры биофизики
и биотехнологии*

*Voronezh State University
Kalaeva E. A., PhD, Associate Professor of the
Department of Biophysics and Biotechnology*

*Putintseva O. V., DSci., Professor of the
Department of Biophysics and Biotechnology*

*Artyukhov V. G., DSci., Full Professor, Head of
the Department of Biophysics and Biotechnology*

**Korvyakova P.V., Student of the Department of
Biophysics and Biotechnology dept.
E-mail: polinakrow@mail.ru*

*Sokolova L.O., Postgraduate student of the
Department of Biophysics and Biotechnology*

ANALYSIS OF CHANGES IN THE SPECTRAL CHARACTERISTICS OF DONOR BLOOD ERYTHROCYTES DURING THEIR MODIFICATION WITH MEXIPRIM

E. A. Kalaeva, O. V. Putintseva, V. G. Artyukhov P. V. Korvyakova, L. O. Sokolova

Voronezh State University

Abstract. The original Russian drug Mexiprim (JSC NIZHFARM) is used in domestic clinical practice in the treatment of cardiogenic ischemic conditions (acute and chronic heart failure, myocardial infarction, etc.), accompanied by the development of circulatory hypoxia. Since the transport of oxygen from the lungs to tissues and organs is a function of intraerythrocyte hemoglobin, it is important to analyze changes in the structural and functional characteristics of this hemoprotein during drug therapy of hypoxic conditions to assess the effectiveness of treatment. This allows you to do the method of electron spectrophotometry in the UV and visible regions of the spectrum. The aim of the work was to study the spectral characteristics of erythrocytes modified by the action of Mexiprim for 1 and 24 hours. It was found that the position of the maxima on the ESP of erythrocyte suspensions and their intensity are mainly determined by hemoglobin molecules. The spectra of intact cell suspensions revealed two maxima in the UV region (273–275 and 341–346 nm) and three absorption bands in the visible part of the spectrum (418, 543–544 and 578 nm). These parameters did not change after incubation of erythrocyte suspensions at +37 °C for 1 and 24 hours. Exposure of erythrocytes to Mexiprim for 24 hours led to a short-wave shift of the maximum at 341-346 nm to 329-334 nm, and Soret bands to 414 -417 nm and a decrease in the intensity of light absorption in it compared with the control. No changes in the ESP of the samples modified with Mexiprim, which could indicate the accumulation of methemoglobin in erythrocytes (shift of the Soret band to 407 nm, the appear-

ance of new maxima at 495-500 and 630 nm) were noted. An analysis of the intensity of spontaneous hemolysis in the modified samples made it possible to establish that Mexiprim exhibited membrane-protective properties: the ratio of optical densities in the Soret band and the minimum at 495 nm after daily incubation of the erythrocyte suspension with the drug decreased compared to the control. Thus, it was found that the drug Mexiprim did not exhibit antioxidant properties with respect to hemoglobin upon 24-hour contact with erythrocytes, but protected blood cells from lysis. The results obtained indicate the need to study the antioxidant and membrane-protective activity of Mexiprim under conditions of a longer incubation with a suspension of erythrocytes.

Keywords: erythrocytes, hemoglobin, Mexiprim, electronic absorption spectra.

REFERENCES

1. Salyha N., Oliynyk I., Heliyon., 2023, Vol. 9, pp. 1-15.
2. Aleksandrovskii Yu.A., Vishkovskii G.L. Registr lekarstvennih sredstv Rossii. RLS. Enciklopediya lekarstv: egegodnii sbornik. Moskva, Vedanta Publ., 2022, 1536 p.
3. Tolmacheva E.A. Spravochnik Vidal. Lekarstvennie preparati v Rossii. Moskva, AstraFarmServis Publ., 2019, 1120 p.
4. Schulkin A. V., Filimonova A. A. Terapiya, 2020, No. 5, pp. 187-194.
5. Kozlov S.A., Rychkova O.A. Bulletin of Moscow State University, 2005, No. 1-2, pp. 117-121.
6. Tarantsova A.V. Pharmateka, 2018, No. 5, pp. 16-25.
7. Kurochkina S.D., Semenova E. V., Tereshchenko Yu. V., Semenkin A.A., Nechaeva G.I. Attending physician, 2017, No. 3, pp. 91.
8. Mukhamadiyarov R.A., Krivaya E.V., Kruch M.A., Plotnikov M.B. Modern problems of science and education, 2012, No. 4, p. 282.
9. Gupta D.S., Parab S. B., Kaur G., Current Research in Pharmacology and Drug Discovery, 2022, Vol. 3, pp. 1-10.
10. Artyuhov V.G., Nakvasina M.A. Biologicheskie membrani: strukturnaya organizatsiya, funktsii, modifikatsiya fiziko-himicheskimi agentami: Ucheb. posobie. Voronezh, VGU, 2000, 296 p.
11. Sidorenko G., Komissarova S.M., Zolotukhina S.F., Petrovskaya M.E. Cardiology, 2011, No. 6, pp. 44-48.
12. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Rational pharmacotherapy in cardiology, 2014, Vol. 10, no. 4, pp. 448-456.
13. Baeva E.S., Artyuhov V.G. Biofizicheskie i kliniko-diagnosticheskie osnovi morfofunktsionalnoi organizatsii eritrocitov: monografiya. Voronezh, VGU, 2020, 142 p.
14. Bondar T.P., Zaparozhtseva O.I., Omelchenko E.A., Soldatov A.A., Elkanova A. B., Nauka. Innovation. Technologies, 2010, No. 69, pp. 219-224.
15. Ross M.H., Wojciech P., Histology: Text and Atlas, LWW, 8th ed., 2019, p. 928.
16. Glushkova E.G., Glushkov V.S., Kalinin E.P., Galoyan S.P. Medical science and education of the Urals, 2016, No. 17, pp. 40-43.
17. Pernow J., Mahdi A., Yang J., Zhou Z., Cardiovascular Research, 2019, Vol. 115, No. 11, pp. 1596-1605.
18. Lisenko S. A. Metodi opticheskoi diagnostiki biologicheskikh obektov. Minsk, BGU, 2014, 247 p.
19. Silverstein R.M., Bassler G.C., Morrill T.C. Spectrometric identification of organic compounds, New York, Wiley. 1991. p. 430.
20. Pechen' T.M., Prudnik A.M. "Spectrophotometric methods in medical diagnostics", Proceedings of the VIII International Scientific and Technical Conference, December 10-11, 2014, Minsk, 2014, pp. 279-281.
21. Sorokina A.A., Marakhova A.I., Fedorovsky N. N., Belous T. I., Pharmacy, 2012, No. 4, pp. 43-44.
22. Matveev Yu.N., Danshina A.E., Stukalova N.A. "Spectrophotometric methods for the study of biological fluids", Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference, April 28-29, 2016, Penza, 2016, pp. 49-53.
23. Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Kovaleva S.A. "Research of biophysical bases of interaction of medicines "Mexiprim" and "Medomexi" with human blood erythrocytes", Proceedings of the XIV International Scientific Conference, November 21-24, 2019, Moscow, 2019, p. 180.
24. Artyuhov V.G., Basharina O.V., Vashanov G.A., Kalaeva E.A., Lavrinenko I.A., Nakvasina M.A., Putinceva O.V., Radchenko M.S., Rezvan S.G. Praktikum po biofizike. Voronezh, VGU, 2016, 314 p.
25. Kalaeva E.A., Artyukhov V.G., Kalaev V.N. Teoreticheskie osnovi statistiki i prakticheskoe primeneniye matematicheskoi statistiki v biologicheskikh issledovaniyakh i obrazovanii. Voronezh, VGU, 2016, 284 p.

26. Sokolova L.O., Putintseva O.V., Kalaeva E.A., Artyukhov V.G., Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2021. No. 1. pp. 122-132.

27. Losenkova S.O., Stepanova E.F., Actual problems of medicine, 2010, No. 22, pp. 160-166.

28. Losenkova S.O. Abstract. doct. pharmaceutical sciences. Moscow, 2013, 43 p.

29. Vashanov G.A. Abstract. doct. biol. sciences. Voronezh, 2004, 46 p.

30. Waldvogel D., Abramowski S., Transfus Clin Biol, 2021, No. 28(4), pp. 364-366.