

Влияние новосинтезированных теллурсодержащих цианиновых красителей на интенсивность оксидативных процессов в организме млекопитающих

Ашура И. Исрапилова¹, Альбина М. Джафарова², Айна А. Адиева¹, Гасан М. Абакаров³,
Надира О. Гусейнова², Ума Ю. Халимбекова⁴, Мария Д. Астаева², Керим С. Бекшоков²

¹Прикаспийский институт биологических ресурсов ДФИЦ РАН, Махачкала, Россия

²Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

³Дагестанский государственный технический университет, Махачкала, Россия

⁴Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

Контактное лицо

Айна А. Адиева, доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории
экологии животных ПИБР ДФИЦ РАН; 367000
Россия, г. Махачкала, ул. Гаджиева, 45.

Тел. +79883005534

Email adieva-m@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8868-4782>

Формат цитирования

Исрапилова А.И., Джафарова А.М., Адиева А.А.,
Абакаров Г.М., Гусейнова Н.О., Халимбекова
У.Ю., Астаева М.Д., Бекшоков К.С. Влияние
новосинтезированных теллурсодержащих
цианиновых красителей на интенсивность
оксидативных процессов в организме
млекопитающих // Юг России: экология,
развитие. 2024. Т.19, N 1. С. 85-94. DOI:
10.18470/1992-1098-2024-1-9

Получена 12 ноября 2023 г.

Прошла рецензирование 21 декабря 2023 г.

Принята 15 января 2024 г.

Резюме

Целью данной работы явилось исследование влияния новых синтезированных теллуруорганических соединений (ТОС) на показатели интенсивности окислительных процессов в организме млекопитающих – крови и печени крыс.

Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах, которым однократно вводили различные производные ТОС (0,01 г/кг). На следующие сутки животных декапитировали, собирали кровь и выделяли печень. В плазме крови, эритроцитах и гомогенате печени определяли содержание продуктов окислительной модификации липидов и белков, а также низкомолекулярного антиоксиданта – глутатиона.

Обнаружено, что все исследованные производные ТОС существенно увеличивают интенсивность перекисного окисления липидов в эритроцитах и гепатоцитах, о чем свидетельствует многократное повышение в них концентрации малонового диальдегида (МДА). При этом ТОС подавляют уровни окислительных повреждений белков печени, что выражается в существенном снижении содержания в них карбонильных групп. Исследование содержания глутатиона в эритроцитах крыс показало отсутствие каких-либо существенных эффектов ТОС на данный антиоксидант в эритроцитах, однако в печени обнаружены изменения его концентрации, которые зависят от природы ТОС (для ТОС1 и ТОС3 снижение, а для ТОС2 – незначительное повышение).

Таким образом, новосинтезированные ТОС демонстрируют выраженные прооксидантные свойства, значительно повышая интенсивность окислительных процессов в липидах, что делает их перспективными средствами противобактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии.

Ключевые слова

Теллуруорганические соединения, малоновый диальдегид, карбонильные группы, глутатион, оксидативные процессы, ткани, крысы, млекопитающие.

The influence of newly synthesized tellurium-containing cyanine dyes on the intensity of oxidative processes in the bodies of mammals

Ashura I. Israpilova¹, Albina M. Dzhaferova², Aina A. Adieva¹, Gasan M. Abakarov³, Nadira O. Guseynova², Uma Y. Khalimbekova⁴, Maria D. Astaeva² and Kerim S. Bekshokov²

¹Precaspian Institute of Biological Resources, Dagestan Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Russia

²Dagestan State University, Makhachkala, Russia

³Dagestan State Technical University, Makhachkala, Russia

⁴Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Principal contact

Aina A. Adieva, Doctor of Biological Sciences, Professor & Leading Researcher, Animal Ecology Laboratory, Precaspian Institute of Biological Resources, Dagestan Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; 45 Gadzhiev St, Makhachkala, Russia 367000.

Tel. +79883005534

Email adieva-m@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8868-4782>

How to cite this article

Israpilova A.I., Dzhaferova A.M., Adieva A.A., Abakarov G.M., Guseynova N.O., Khalimbekova U.Y., Astaeva M.D., Bekshokov K.S. The influence of newly synthesized tellurium-containing cyanine dyes on the intensity of oxidative processes in the bodies of mammals. *South of Russia: ecology, development*. 2024; 19(1):85-94. (In Russ.) DOI: 10.18470/1992-1098-2024-1-9

Received 12 November 2023

Revised 21 December 2023

Accepted 15 January 2024

Abstract

The purpose of this work was to study the influence of new synthesized organotellurium compounds (TOCs) on the intensity of oxidative processes in the body of mammals – in this case, the blood and liver of rats.

The experiments were performed on white outbred rats, which were given a single dose of various TOC derivatives (0.01 g/kg). The next day, the animals were decapitated, blood was collected and the liver was isolated. The content of products of oxidative modification of lipids and proteins, as well as the low molecular weight antioxidant glutathione, was determined in blood plasma, erythrocytes and liver homogenate.

It was found that all TOC derivatives studied significantly increase the intensity of lipid peroxidation in erythrocytes and hepatocytes, as evidenced by a multiple increase in the concentration of malondialdehyde (MDA) in them. At the same time, TOC suppresses the levels of oxidative damage to liver proteins, which is expressed in a significant decrease in the content of carbonyl groups. A study of glutathione content in the rat erythrocytes showed the absence of any significant effects of TOS on this antioxidant in erythrocytes.

However, changes in its concentration were found in the liver, which depend on the nature of TOS (for TOS1 and TOS3 a decrease and for TOS2 a slight increase). Newly synthesized TOC demonstrate pronounced pro-oxidant properties, significantly increasing the intensity of oxidative processes in lipids, which makes them promising agents for antibacterial, antiviral and antitumor therapy.

Key Words

Organotellurium compounds, malondialdehyde, carbonyl groups, glutathione, oxidative processes, tissues, mammals, rats.

ВВЕДЕНИЕ

Рост народонаселения и повышение качества жизни требует консолидации самых современных методов синтетической химии, клеточной биологии и биотехнологии для обеспечения населения пищевыми продуктами высокого качества, в том числе за счет внешнего товарного вида. Для восстановления натурального цвета при производстве пищевых продуктов требуется применение пищевых красителей, которые классифицируют на натуральные, идентичные натуральным и синтетические. Натуральные красители имеют наивысший уровень биобезопасности и в ряде случаев даже полезны для человека, за счет содержания натуральных пигментов, витаминов и других биологически активных соединений. В тоже время, такие красители имеют небольшой срок годности, так как быстрее разрушаются от воздействия ультрафиолета, кислорода и нагревания.

К синтетическим относят красители, не встречающиеся в природных источниках. Их номенклатура в современной пищевой химии очень велика, относительно дешева, при этом синтетические красители отличаются большей насыщенностью и стабильностью. В то же время эти красители могут быть потенциально токсичными, проявляя иногда тератогенные и канцерогенные свойства, в том числе и за счет примесей, остающихся после их производства.

Известны случаи, когда синтетические красители переходили из категории разрешенных в категорию запрещенных, так как более подробные и массовые испытания выявляли нежелательные эффекты для человека [1]. Таким образом, изучение биологических свойств и эффектов вновь синтезированных веществ, которые могут быть использованы в качестве красителей представляет актуальную задачу.

Интерес для применения могут представлять новые цианиновые красители, относящиеся к группе теллурорганических соединений (ТОС). Биохимия ТОС в последнее время вызывает большой интерес, но в меньшей степени, чем химия других халькогенорганических соединений – производных кислорода, серы и селена [2]. Ранее теллурсодержащие вещества изучались только токсикологами. Новые исследования органических соединений, содержащие теллур, свидетельствуют о перспективах их применения в медицине и фармацевтике. Например, показана иммуномодулирующая активность трихлор (диоксоэтилен-0,0') теллурата аммония (препарат AS-101) [3]. Это же вещество проявляет бактерицидные свойства, антиоксидантную активность, модулирует противовоспалительные процессы, предотвращает апоптоз, защищает от вызванной химиотерапией токсичности [4].

Известны теллурсодержащие соединения, обладающие биологической активностью и имеющие все предпосылки стать новыми красителями или фармацевтическими препаратами [5]. Разнообразие биологических свойств синтезированных ТОС обусловлено разнообразием функциональных групп органической части молекул. На биологический эффект влияет как размер молекулы, пространственное расположение различных заместителей и радикалов, межатомные связи; пространственная конфигурация, а в циклических системах – группы расположенные

экваториально (в плоскости кольца) и аксиально (перпендикулярно) [6–8].

В лаборатории кафедры химии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный технический университет» были синтезированы новые ТОС, биологические эффекты которых практически не изучены. Потенциально они могут обладать как прооксидантными, так и антиоксидантными свойствами, инициируя *in vivo* оксидативный стресс или подавляя его.

Целью данной работы явилось исследование влияния новых синтезированных теллурсодержащих веществ на показатели интенсивности окислительных процессов в крови и печени крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования и постановка эксперимента

Опыты выполнены на самцах и самках белых беспородных крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария Дагестанского государственного университета. Эксперименты выполнены с соблюдением Приказа Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. («Правила надлежащей лабораторной практики») [9]. Все процедуры, проводимые с животными, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям. Во избежание суточных колебаний на результаты экспериментов, опыты проводили в одно и то же время дня. Животных делили на 6 групп по 6–8 животных в каждой: 1 группа – контрольные интактные крысы; 2 группа – животные с введением для растворителя; 3, 4, 5 и 6 группы – опытные животных, каждой из которых вводили следующие новосинтезированные ТОС:

- а) (2-бензотеллуразолил) – 2-(4-метоксифенил)этен (ТОС1),
- б) (2-бензотеллуразолил) – 2-(4-эпоксифенил)этен (ТОС2),
- в) (3-метилбензотеллуразол-2) (ТОС3),
- г) [3-метилбензотеллуразол-2] (1-метилхинолин-2) триметилцианидид (ТОС4).

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и данными ЯМР исследований, которые приведены в статье [10].

Введение ТОС осуществляли внутрибрюшинно из расчета 0,01 г/кг, используя в качестве растворителя фармакопейный препарат диметилсульфоксид (ДМСО). Для того, чтобы учесть все возможные эффекты растворителя, 2-й группе животных вводили эквивалентные объемы ДМСО. На следующие сутки после введения животных декапитировали, кровь собирали в пробирки с антикоагулянтном и выделяли печень, которую сразу же промывали и помещали в ледяную среду выделения. Кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин на центрифуге MPW-360 (ротатор CM-110, Россия) для получения плазмы крови. Печень измельчали, пропускали через пресс и готовили 10 % гомогенат в среде выделения, после чего центрифугировали в течение 10 минут при 3000g на центрифуге MPW-360 (ротатор CM-110, Россия).

Определение содержания белка в плазме крови

Определение содержания белка в крови и гомогенатах печени производили биуретовым методом [11].

Определение концентрации малонового диальдегида

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили по оптической плотности триметинового комплекса, имеющего максимум поглощения при 532 нм, который образуется в кислой среде в реакции малонового диальдегида с 2-тиобарбитуровой кислотой на спектрофотометре СФ-46. Одновременно с опытными пробами готовили контрольную пробу, куда вместо крови вносили воду.

Расчет содержания МДА производили по формуле 1:

$$МДА = \frac{\Delta E \cdot 10^5 \cdot 0,0041}{1,56 \cdot 10^5 \cdot C} \quad (1),$$

где $\Delta E = E_{532} - E_{560}$; 0,0041 – объем пробы; C – содержание белка в пробе, $1,56 \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ – коэффициент молярной экстинкции ТБК-регирующих продуктов.

Определение окислительной модификации белков

Содержание карбонильных групп в белках митохондрий определяли по реакции их с 2,4-динитрофенилгидразином [11] с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, имеющих максимум поглощения около 370 нм. Расчет производили с использованием коэффициента молярной экстинкции $22000 (\text{М/л})^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ в нмолях на 1 мг белка.

Концентрацию карбонильных групп рассчитывали по формуле 2:

$$X = \frac{E \cdot 10^9 \cdot 0,003}{22000 \cdot C} \quad (2)$$

где E – оптическая плотность; 10^9 – коэффициент пересчета на нмоль; 0,003 – объем пробы (л); 22000 – коэффициент молярной экстинкции 2,4-динитрофенилгидразонов; C – содержание белка в пробе (мг).

Статистическая обработка результатов

Обработка экспериментальных данных произведена с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Поскольку данные демонстрировали нормальное распределение, для оценки достоверности различий применили параметрический критерий Стьюдента. Для количественной характеристики силы взаимосвязи параметров был использован корреляционный анализ Пирсона. Данные на диаграммах приведены в виде: среднее \pm ошибка среднего. Каждый столбец на диаграммах – среднее 6–8 независимых экспериментов.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**Влияние ТОС на интенсивность окислительных процессов в крови крыс**

Для исследования эффекта ТОС на показатели окислительного стресса у крыс измерили уровни маркеров окислительных модификаций липидов и белков, а также содержание важнейшего низкомолекулярного антиоксиданта клеток – глутатиона.

Индукция различными критическими факторами окружающей среды, а также ксенобиотиками окислительного стресса в живых организмах сопровождается образованием большого количества активных форм кислорода и азота, которые способствуют запуску реакций свободно-радикальных процессов (СРП). В результате окисления ненасыщенных липидов образуется множество первичных, вторичных и третичных продуктов окисления липидов (ПОЛ), среди которых наибольшей диагностической значимостью обладает малоновый диальдегид (МДА).

Для изучения биологических эффектов новосинтезированных ТОС на уровни пероксидации липидов клеточных и неклеточных компонентов крови были исследовано содержание МДА в плазме крови и в эритроцитах (рис. 1 и 2).

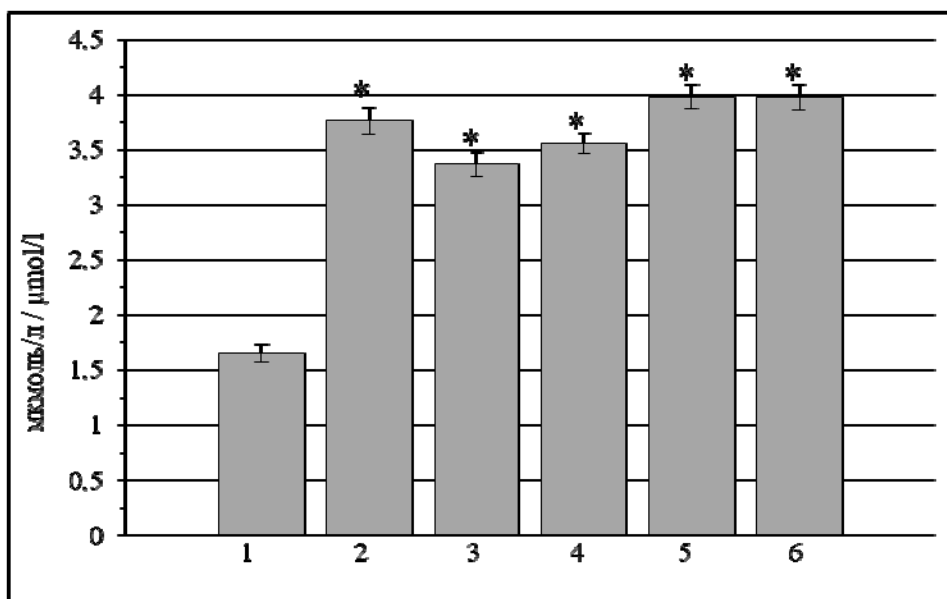


Рисунок 1. Содержание малонового диальдегида (МДА) (мкмоль/л) в плазме крови лабораторных крыс при введении производных 2-бензотеллуразолила: 1 – контроль; 2 – ДМСО; 3 – ТОС1; 4 – ТОС2; 5 – ТОС3; 6 – ТОС4; * – достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$)

Figure 1. Content of malondialdehyde (MDA) ($\mu\text{mol/l}$) in the blood plasma of laboratory rats upon administration of 2-benzotellurazoly derivatives: 1 – control; 2 – DMSO; 3 – organotellurium compounds1 (OTC1); 4 – OTC2; 5 – OTC3; 6 – OTC4; * – significance of differences relative to control ($p < 0.05$)

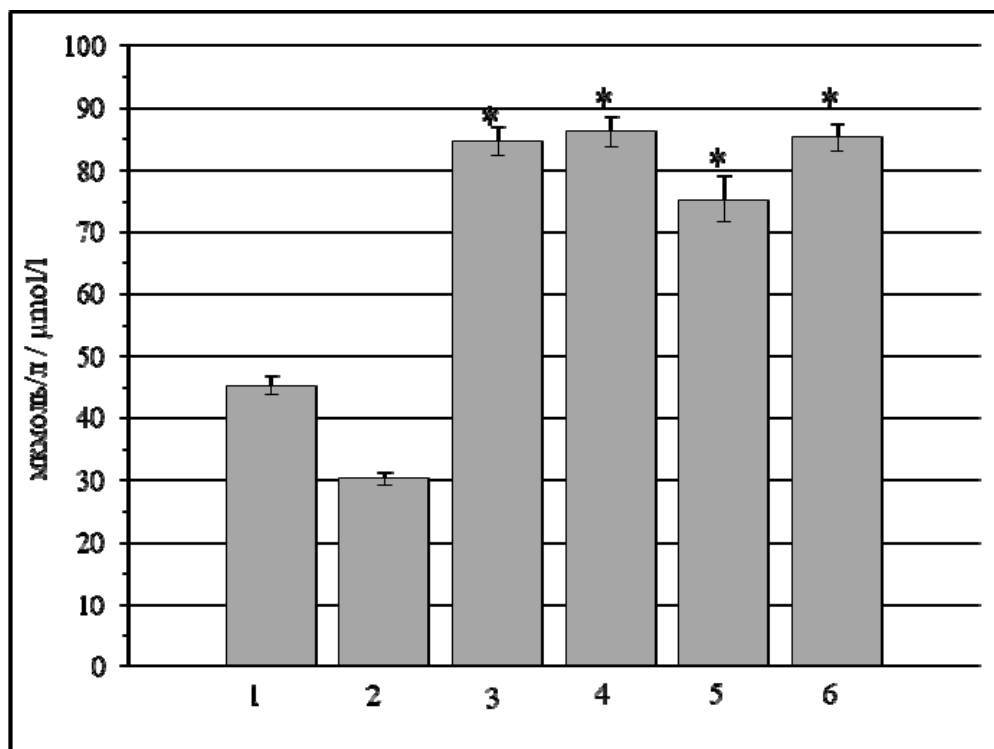


Рисунок 2. Содержание малонового диальдегида (МДА) (мкмоль/л) в эритроцитах крови лабораторных крыс при введении производных 2-бензотеллуразолила: 1 – контроль; 2 – ДМСО; 3 – ТОС1; 4 – ТОС2; 5 – ТОС3; 6 – ТОС4; * – достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$)

Figure 2. Malondialdehyde (MDA) content ($\mu\text{mol/l}$) in the red blood cells of laboratory rats upon administration of 2-benzotellurazolyl derivatives: 1 – control; 2 – DMSO; 3 – OTC1; 4 – OTC2; 5 – OTC3; 6 – OTC4; * – significance of differences relative to control ($p < 0.05$)

Из рисунков видно, что введение производных ТОС в указанных экспериментальных дозах оказывает существенное проокислительное воздействие на липиды эритроцитов, которое проявляется 3-х кратным, относительно группы животных с ДМСО, повышением уровня МДА (рис. 2). В то же время как уровни МДА в плазме крови статистически не отличаются (ТОС2, ТОС3, ТОС4) или отличается незначительно (ТОС1) от эффектов, оказанных самим растворителем – ДМСО. При этом исходный контрольный уровень ПОЛ в плазме крови значительно ниже такового в эритроцитах. Субстратами ПОЛ в плазме крови могут быть эстерифицированные и неэстерифицированные жирные кислоты. Эстерифицированные жирные кислоты в виде эфиров холестерина и ацилглицерола входят в состав липопротеидов низкой, высокой и очень низкой плотности. Возможно, что апобелки данных липопротеидов, оказывают протекторное влияние на степень окислительной модификации липопротеидных частиц. Часть неэстерифицированных жирных кислот, потенциально являющихся субстратом для окисления АФК, транспортируется в крови с помощью белка плазмы крови – альбумина, содержание которого в крови составляет от 35 до 50 г/л, что составляет до 60 % от общего количества белков плазмы. Нативный альбумин содержит 6 метионинов и 35 остатков цистеина. Возможно, что такое изобилие серосодержащих аминокислот в составе альбумина обеспечивает быстрое связывание радикалов кислорода, предотвращая тем самым пероксидацию липидов плазмы в условиях воздействия проокислителей.

В то же время в самих эритроцитах исходный уровень МДА у контрольных интактных животных значительно выше \approx в 40 раз (рис. 1 и 2), что соответствует литературным данным. Введение ТОС многократно усиливает уровни окислительных процессов в данных клетках. Известно, что эритроциты находятся в среде с более высокой концентрацией O_2 , чем большинство клеток, и потенциально более подвержены повреждающему действию окислителей, чем другие клетки. В норме небольшая доля гемоглобина (Hb) в эритроцитах может превращаться в метгемоглобин (MetHb), при этом гемовое железо Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} . Аутоокисление Hb в MetHb приводит к образованию супероксидного аниона (O_2^-). Однако в цитоплазме эритроцитов имеется фермент супероксиддисмутаза, которая обеспечивает удаление этого повреждающего иона с образованием пероксида водорода, что предотвращает развитие окислительного стресса. Образующийся пероксид водорода разрушается затем каталазой эритроцитов.

Другой путь предотвращения окислительных повреждений в эритроцитах обеспечивает глутатион, который участвует в разложении H_2O_2 , катализируемом глутатионпероксидазой, при этом глутатион окисляется. Система глутатиона играет ключевую роль в предотвращении пероксидации липидов мембран эритроцитов. Исследование содержания глутатиона в эритроцитах крыс показало отсутствие каких-либо существенных эффектов ТОС на уровни данного ключевого антиоксиданта (рис. 3).

Таким образом, исследованные новые производные ТОС оказывают очевидное проокси-

дантное воздействие на эритроциты, не путем истощения компонентов антиоксидантной системы эритроцитов, а посредством других механизмов. Скорее всего эти механизмы связаны с влиянием ТОС на интенсивность превращения Hb в MetHb. При этом нельзя исключать возможность влияния ТОС на активность СОД эритроцитов. Если предположить, что ТОС повышают активность СОД, то такое повышение может привести к резкому увеличению уровня H_2O_2 .

Перепроизводство H_2O_2 на фоне стационарной активности каталазы в эритроцитах, способствует генерации в реакции Хабера-Вейса очень реакционноспособного гидроксильного радикала (OH^\cdot), а в реакции с оксидом азота – пероксинитрита и других активных форм азота. Кроме того, H_2O_2 в присутствии гемового железа (Fe^{2+}) в эритроцитах может образовывать в реакции Фентона большое количество радикалов OH^\cdot , инициируя тем самым ПОЛ.

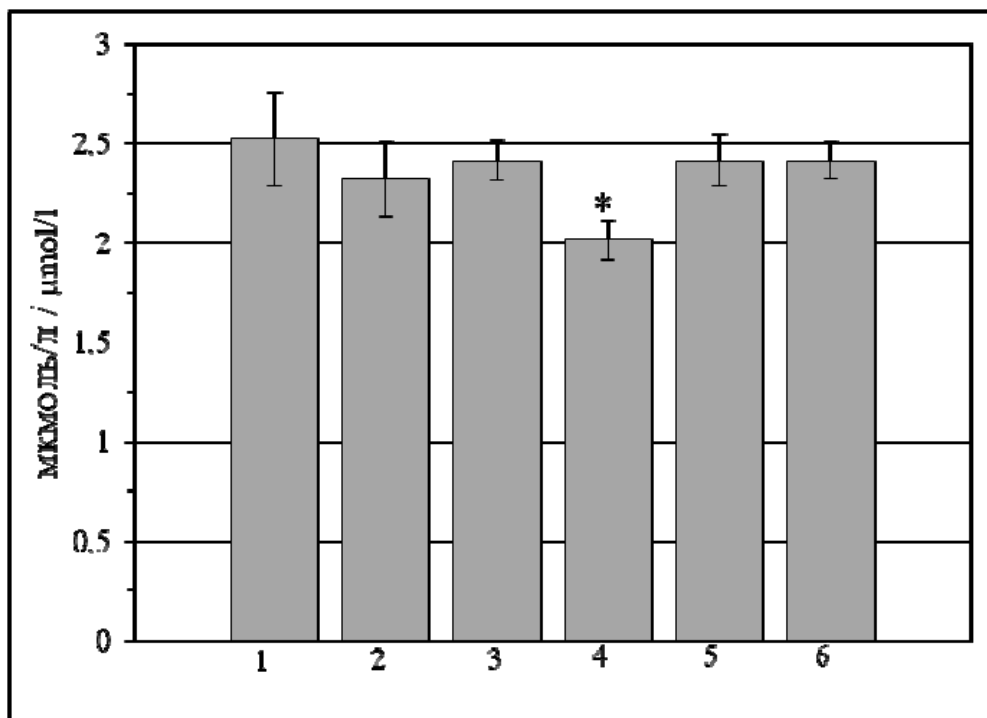


Рисунок 3. Содержание восстановленного глутатиона (мкмоль/л) в эритроцитах крови лабораторных крыс при введении производных 2-бензотеллуразолила: 1 – контроль; 2 – ДМСО; 3 – ТОС1; 4 – ТОС2; 5 – ТОС3; 6 – ТОС4; * – достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$)

Figure 3. Content of reduced glutathione ($\mu\text{mol/l}$) in the red blood cells of laboratory rats upon administration of 2-benzotellurazole derivatives: 1 – control; 2 – DMSO; 3 – OTC1; 4 – OTC2; 5 – OTC3; 6 – OTC4; * – significance of differences relative to control ($p < 0.05$)

Влияние ТОС на интенсивность окислительных процессов в печени крыс

Печени принадлежит ведущая роль в метаболизации и нейтрализации токсичных ксенобиотиков. В связи с этим представляется необходимым исследование влияния новосинтезированных ТОС на показатели окислительного стресса в данном органе. Микросомальная фракция цитозоля гепатоцитов активно окисляет ксенобиотики, что приводит к генерации активных форм кислорода и азота и интенсификации СРП.

Из рис. 4 видно, что даже введение самого растворителя – ДМСО приводит к достоверному повышению содержания МДА. Скорее всего, эти эффекты связаны с пермеабиллизацией мембран гепатоцитов гидрофобным, достаточно токсичным растворителем. Однако прооксидантные эффекты всех исследованных ТОС на уровни ПОЛ многократно превышают эффекты самого ДМСО.

Такой выраженный прооксидантный эффект ТОС, вероятнее всего, связан с наличием эпокси групп, которые сами по себе довольно токсичны и могут вызвать каскад генерации свободных радикалов

кислорода при биотрансформации изученных веществ в печени.

Активные формы кислорода, а также продукты ПОЛ, образующиеся под влиянием прооксидантов в микросомах печени, могут привести не только к интенсификации ПОЛ, но и к окислительной модификации белков (ОМБ). Окисление боковых радикалов пролиновых, аргининовых, лизиновых, гистидиновых остатков аминокислот в белках может приводить к образованию таких продуктов, как карбонильные группы, часто используемых в качестве маркеров ОМБ [12].

Интересно то, что введение ДМСО также значительно повышает интенсивность окислительных процессов в белках печени. Однако, в отличие от МДА, содержание карбонильных групп в белках печени при введении ТОС1 и ТОС3 значительно снижается как относительно контроля, так и относительно растворителя, причем, особенно заметно это снижение при введении ТОС2 (рис. 5). Интерес представляют результаты, полученные при введении ТОС4, на фоне которого содержание карбонильных групп было значительно выше таковых значений контроля, но ниже по сравнению с ДМСО.

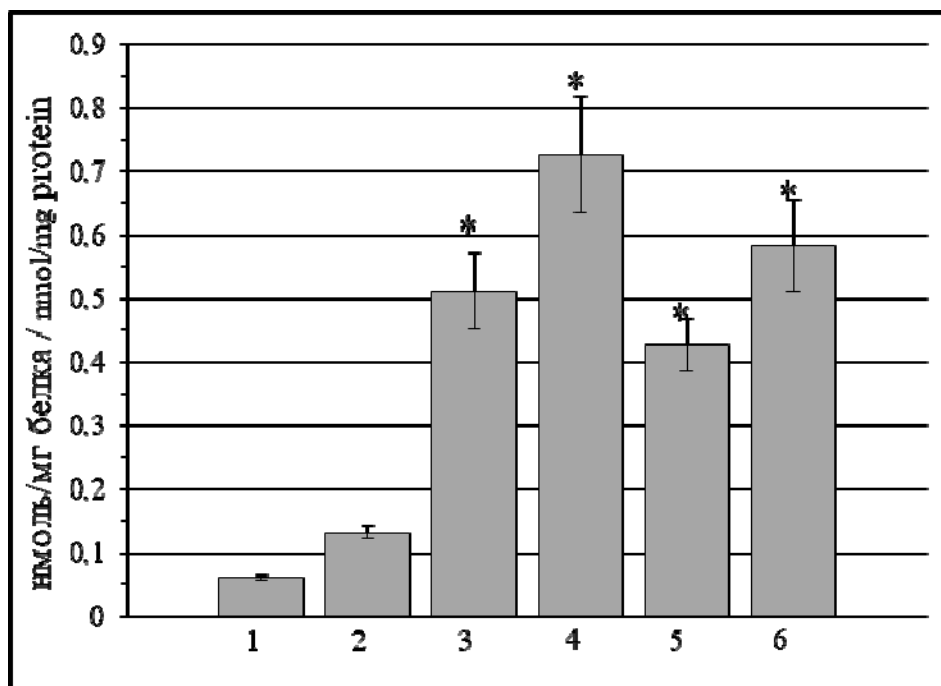


Рисунок 4. Содержание малонового диальдегида (МДА) (нмоль/л) в печени лабораторных крыс при введении производных 2-бензотеллуразолила: 1 – контроль; 2 – ДМСО; 3 – ТОС1; 4 – ТОС2; 5 – ТОС3; 6 – ТОС4; * – достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$)

Figure 4. Content of malondialdehyde (MDA) (nmol/l) in the liver of laboratory rats upon administration of 2-benzotellurazoly derivatives: 1 – control; 2 – DMSO; 3 – OTC1; 4 – OTC2; 5 – OTC3; 6 – OTC4; * – significance of differences relative to control ($p < 0.05$)

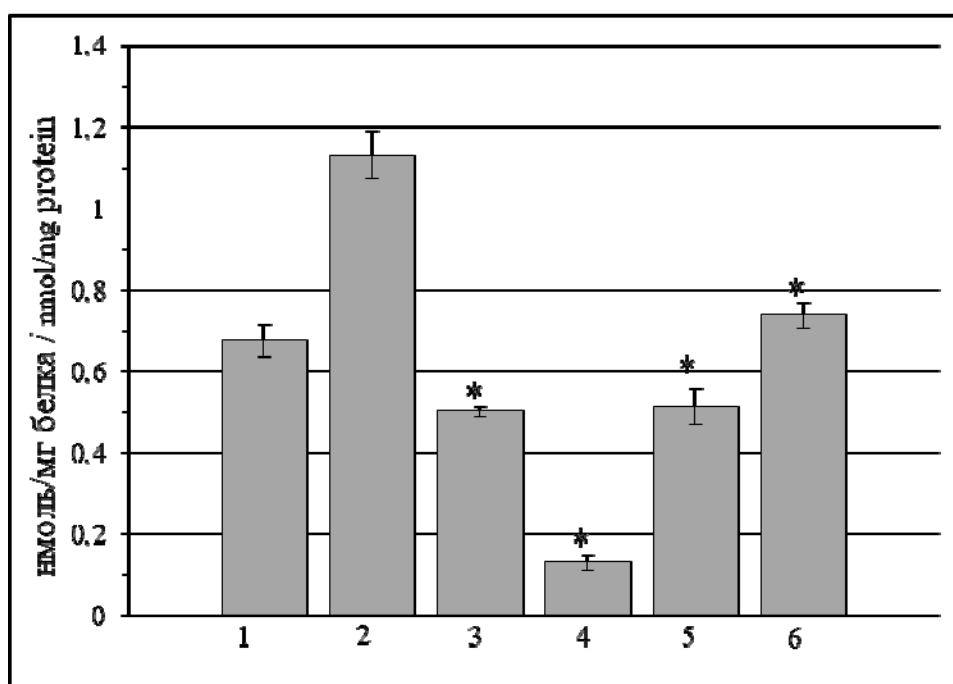


Рисунок 5. Содержание карбонильных групп (нмоль/мг белка) в белках печени лабораторных крыс при введении производных 2-бензотеллуразолила: 1 – контроль; 2 – ДМСО; 3 – ТОС1; 4 – ТОС2; 5 – ТОС3; 6 – ТОС4; * – достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$)

Figure 5. Content of carbonyl groups (nmol/mg protein) in liver proteins of laboratory rats upon administration of 2-benzotellurazoly derivatives: 1 – control; 2 – DMSO; 3 – OTC1; 4 – OTC2; 5 – OTC3; 6 – OTC4; * – significance of differences relative to control ($p < 0.05$)

Таким образом, изменения содержания продуктов окислительной деструкции белков и липидов в печени крыс при введении ТОС разнонаправлены. Корреляционный анализ, проведенный с использованием коэффициента Пирсона (R), показал очень слабую

взаимосвязь между маркерами ПОЛ и ОМБ ($R = -0,29$; $P > 0,05$). Возможное объяснение такого дисбаланса содержания МДА и карбонильных групп может состоять в том, что модифицированные радикалами кислорода белки активно элиминируются посредством различных

механизмов. Известно, что поврежденные окислителями белки в клетках должны подвергнуться деградации. Существует два механизма такой деградации: лизомально-эндосомальный – для мембраносвязанных белков и убиквитин-протеасомный – для цитоплазматических белков. При этом по сравнению с достаточно быстрой деградацией модифицированных белков, метаболизация в печени продукта ПОЛ – МДА до уксусной кислоты происходит относительно медленно.

Снижение уровня карбонилирования может быть и результатом проявления у исследованных теллурсодержащих веществ антиоксидантных свойств. Известно, что по химическим свойствам органические соединения теллура близки к селенорганическим. Селен и теллур обладают спектром общих свойств и являются элементами одной подгруппы. Селен является важным кофактором глутатионпероксидазы – антиоксидантного фермента, участвующего в нейтрализации пероксида водорода и гидроперок-

сидов липидов. Все это позволяет сделать предположение о том, что глутатионпероксидаза в качестве кофактора может использовать теллур, высвобождающийся при микросомальном окислении.

Глутатионпероксидаза в качестве донора восстановленных эквивалентов использует глутатион. В норме концентрация глутатиона в гепатоцитах очень высока (1–10 мМ), поскольку печень является основным местом синтеза глутатиона. Анализ содержания глутатиона в печени крыс показал, что растворитель ДМСО не оказывает достоверного влияния на уровень данного антиоксиданта (рис. 6). При этом ТОС1 и ТОС3 значительно снижают содержание глутатиона, что может свидетельствовать о синергетическом эффекте окисления липидов и расходования внутриклеточного глутатиона. При этом ТОС2, напротив, повышает уровни глутатиона, что хорошо коррелирует со значительным, относительно ДМСО, снижением карбонильных групп в белках.

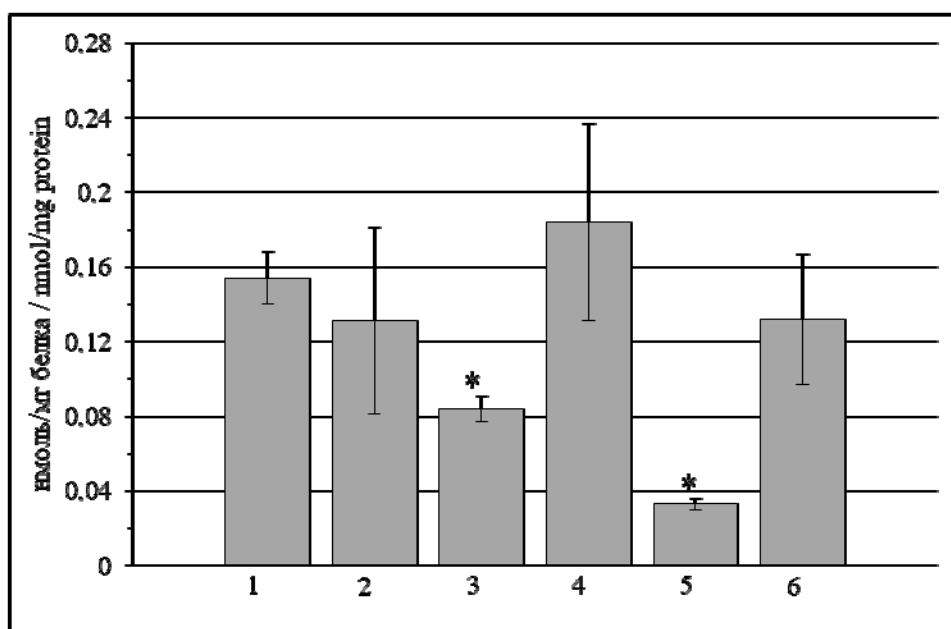


Рисунок 6. Содержание восстановленного глутатиона (нмоль/мг белка) в печени лабораторных крыс при введении производных 2-бензотеллуразолила: 1 – контроль; 2 – ДМСО; 3 – ТОС1; 4 – ТОС2; 5 – ТОС3; 6 – ТОС4; * – достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$)

Figure 6. Content of reduced glutathione (nmol/mg protein) in the liver of laboratory rats upon administration of 2-benzotellurazoly derivatives: 1 – control; 2 – DMSO; 3 – OTC1; 4 – OTC2; 5 – OTC3; 6 – OTC4;

* – significance of differences relative to control ($p < 0.05$).

Таким образом, ТОС2 обладает определенным антиоксидантным эффектом и может защищать белки от окисления. Однако, в то же время, оно так же, как и все другие изученные ТОС, может способствовать интенсификации пероксидации липидов, проявляя тем самым свои выраженные прооксидантные свойства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно заключить, что в указанных выше дозах и способе введения новосинтезированные теллурсодержащие цианиновые красители повышают интенсивность окислительных процессов в липидах эритроцитов и печени крыс, при этом конкретные эффекты изученных ТОС существенно зависят от их химической природы. Даже незначительные изменения в структуре близких по строению веществ могут сильно

повлиять на их биологические свойства. Обнаруженные преимущественно прооксидантные свойства новосинтезированных органических соединений теллура делают их перспективными средствами противобактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Адиева А.А., Умарова Ю.А., Меджидова М.Г., Меджидов А.Г. Перспективы развития биопродовольственной промышленности в России // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. N 12–7. С. 1261–1265. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11025> (дата обращения: 27.08.2023)

2. Gross M., Stanciu E., Kenigsbuch-Sredni D., Sredni B., Pinhasov A. The immunomodulatory tellurium compound ammonium trichloro (dioxoethylene-O,O') tellurate reduces anxiety-like behavior and corticosterone levels of submissive mice // *Behavioural Pharmacology*. 2017. V. 28. N 6. P. 458–465.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000319>
3. Halpert G., Halperin Sheinfeld M., Monteran L., Sharif K., Volkov A., Nadler R., Schlesinger A., Barshak I., Kalechman Y., Blank M., Shoenfeld Y., Amital H. The tellurium-based immunomodulator, AS101 ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats // *Clinical and Experimental Immunology*. 2021. V. 203. N 3. P. 375–384.
<https://doi.org/10.1111/cei.13553>
4. Piña M.L.N., Bauzá A. On the Importance of Halogen and Chalcogen Bonds in the Solid State of Nucleic Acids: A Combined Crystallographic and Theoretical Perspective // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. V. 24. N 17. <https://doi.org/10.3390/ijms241713035>
5. Vávrová S., Struhárňanská E., Turňa J., Stuchlík S. Tellurium: A Rare Element with Influence on Prokaryotic and Eukaryotic Biological Systems // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. N 11. P. 5924.
<https://doi.org/10.3390/ijms22115924>
6. Pinheiro F.C., Bortolotto V.C., Araujo S.M., Couto S.F., Dahleh M.M.M., Cancela M., Neto J., Zeni G., Zaha A., Prigol M. Oxidative stress response system in *Escherichia coli* arising from diphenyl ditelluride (PhTe)₂ exposure // *Toxicology in Vitro*. 2022. V. 83.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105404>
7. Yang T.Y., Tseng S.P., Ho H.C., Chen L.H., Hsueh P.R., Lu P.L., Lin C.H., Wang L.C. In Vitro Evaluation of Tellurium-Based AS101 Compound against *Neisseria gonorrhoeae* Infectivity // *Microbiol Spectr*. 2023. V. 11. N 2. Article id: e0149622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01496-22>
8. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А., Бородулин В.Б. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза // *Биомедицинская химия*. 2019. Т. 65. N 3. С. 165–179.
<https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». 2016. N 199n. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278397> (дата обращения: 25.08.2023)
10. Адиева А.А., Климова Р.Р., Абакаров Г.М., Бекшоков К.С., Федорова Н.Е., Омарова Д.К., Куш А.А., Джамалова С.А., Халимбекова А.М., Гусейнова А.Р. Цитотоксичность и противовирусная активность производных теллура в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом in vitro // *Юг России: экология, развитие*. 2021. Т. 16. N 3. С. 108–118.
<https://doi.org/10.18470/1992-1098-2021-3-108-118>
11. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях // *Укр. биохим. журн*. 2008. Т. 80. N 6. С. 5–18.
12. Scopes R.K. Protein Purification, (Principles and Practice) // *Preparative Biochemistry*. 1982. V. 14. N 1. P. 89–90. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1770-9>
13. **REFERENCES**
1. Adieva A.A., Umarova Yu.A., Medzhidova M.G., Medzhidov A.G. [Prospects for the development of the bio-food industry in Russia]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 12–7. pp. 1261–1265. (In Russian) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11025> (accessed 27.08.2023)
2. Gross M., Stanciu E., Kenigsbuch-Sredni D., Sredni B., Pinhasov A. The immunomodulatory tellurium compound ammonium trichloro (dioxoethylene-O,O') tellurate reduces anxiety-like behavior and corticosterone levels of submissive mice. *Behavioural Pharmacology*, 2017, vol. 28, no. 6, pp. 458–465. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000319>
3. Halpert G., Halperin Sheinfeld M., Monteran L., Sharif K., Volkov A., Nadler R., Schlesinger A., Barshak I., Kalechman Y., Blank M., Shoenfeld Y., Amital H. The tellurium-based immunomodulator, AS101 ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats. *Clinical and Experimental Immunology*, 2021, vol. 203, no. 3, pp. 375–384.
<https://doi.org/10.1111/cei.13553>
4. Piña M.L.N., Bauzá A. On the Importance of Halogen and Chalcogen Bonds in the Solid State of Nucleic Acids: A Combined Crystallographic and Theoretical Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 17. <https://doi.org/10.3390/ijms241713035>
5. Vávrová S., Struhárňanská E., Turňa J., Stuchlík S. Tellurium: A Rare Element with Influence on Prokaryotic and Eukaryotic Biological Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 11, p. 5924.
<https://doi.org/10.3390/ijms22115924>
6. Pinheiro F.C., Bortolotto V.C., Araujo S.M., Couto S.F., Dahleh M.M.M., Cancela M., Neto J., Zeni G., Zaha A., Prigol M. Oxidative stress response system in *Escherichia coli* arising from diphenyl ditelluride (PhTe)₂ exposure. *Toxicology In Vitro*, 2022, vol. 83.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105404>
7. Yang T.Y., Tseng S.P., Ho H.C., Chen L.H., Hsueh P.R., Lu P.L., Lin C.H., Wang L.C. In Vitro Evaluation of Tellurium-Based AS101 Compound against *Neisseria gonorrhoeae* Infectivity. *Microbiology Spectrum*, 2023, vol. 11, no. 2, article id: e0149622.
<https://doi.org/10.1128/spectrum.01496-22>
8. Rusetskaya N.Y., Fedotov I.V., Koftina V.A., Borodulin V.B. Selenium compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. *Biomedical chemistry*, 2019, vol. 65, no. 3, pp. 65–179. (In Russian)
<https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>
9. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 1 aprelya 2016 «Ob utverzhde-nii pravil nadlezhashchei laboratornoi praktiki» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 «On approval of the rules of good laboratory practice»]. 2016, N 199n. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278397> (In Russian) (accessed 25.08.2023)
10. Adieva A.A., Klimova R.R., Abakarov G.M., Bekshokov K.S., Fedorova N.E., Omarova D.K., Kushch A.A., Dzhamalova S.A., Khalimbekova A.M., Guseynova A.R. Cytotoxicity and antiviral activity of tellurium derivatives in cells infected with herpes simplex virus and cytomegalovirus in vitro. *South of Russia: ecology, development*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. 108–118. (In Russian) <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2021-3-108-118>
11. Dubinina E.E., Pustygina A.V. Oxidizing modification of proteins, its role at pathological states. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal [Ukrainian Biochemical Journal]*. 2008, vol. 80, no. 6, pp. 5–18. (In Russian)
12. Scopes R.K. Protein Purification, (Principles and Practice). *Preparative Biochemistry*, 1982, vol. 14, no. 1, pp. 89–90.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1770-9>

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Альбина М. Джафарова, Айна А. Адиева написали рукопись. Гасан М. Абакаров проводил эксперимент. Ашүра И. Исрапилова, Надира О. Гусейнова, Ума Ю. Халимбекова, Мария Д. Астаева, Керим С. Бекшоков корректировали рукопись до подачи в редакцию. Все авторы в равной степени несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Albina M. Dzhafarova and Aina A. Adieva wrote the manuscript. Gasan M. Abakarov conducted experiments. Ashura I. Israpilova, Nadira O. Guseynova, Uma Y. Khalimbekova, Maria D. Astaeva and Kerim S. Bekshokov corrected the manuscript before submitting it to the Editor. All authors are equally responsible for the detection of plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Ашүра И. Исрапилова / Ashura I. Israpilova <https://orcid.org/0009-0001-6318-595X>
Альбина М. Джафарова / Albina M. Dzhafarova <https://orcid.org/0000-0001-7744-859X>
Айна А. Адиева / Aina A. Adieva <https://orcid.org/0000-0001-8868-4782>
Гасан М. Абакаров / Gasan M. Abakarov <https://orcid.org/0000-0002-9225-9321>
Надира О. Гусейнова / Nadira O. Guseynova <https://orcid.org/0000-0003-3979-4293>
Ума Ю. Халимбекова / Uma Y. Khalimbekova <https://orcid.org/0009-0006-2529-3139>
Мария Д. Астаева / Maria D. Astaeva <https://orcid.org/0000-0002-4036-9481>
Керим С. Бекшоков / Kerim S. Bekshokov <https://orcid.org/0000-0003-0736-1522>