

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕЙ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI) НА РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО ЦИКЛОФОСФАНОМ

Потапова А.А.¹, Доркина Е.Г.¹, Сергеева Е.О.¹, Саджая Л.А.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, Россия (357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: a4328822@yandex.ru

Гепато- и нефротоксическое действие циклофосфана, как и других цитостатиков, которое в основном зависит от интенсификации процессов перекисного окисления липидов, определяет перспективность использования в комплексной противоопухолевой химиотерапии препаратов, обладающих антиоксидантным действием, перспективным растением в этом отношении является шлемник байкальский. В экспериментах на крысах исследована эффективность сухого экстракта шлемника байкальского, урокама и легалона при повреждении печени и почек циклофосфаном. Установлено, что при однократном введении циклофосфана возникает окислительный стресс. Сухой экстракт в дозе 300 мг/кг при пероральном введении наиболее эффективно, чем препараты сравнения урокам и легалон, ингибирует процессы перекисного окисления липидов и восстанавливают активности эндогенной ферментной системы антиоксидантной защиты при интоксикации циклофосфаном.

Ключевые слова: экстракт шлемника байкальского, байкалин, окислительный стресс, циклофосфан.

EFFECTS OF DRY ROOT EXTRACT SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI ON DEVELOPMENT OXIDATIVE STRESS INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE

Potapova A.A.¹, Dorkina E.G.¹, Sergeeva E.O.¹, Sadzhaja L.A.¹

¹Pyatigorsk medico-pharmaceutical institute – branch of the Volgograd state medical university, Pyatigorsk, Russia (357532 Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinin st.,11), e-mail: a4328822@yandex.ru

Hepato-and nephrotoxic effects of cyclophosphamide, as other cytotoxic drugs, which mainly depends on the intensification of processes lipid peroxidation determines the prospects of using a complex anticancer chemotherapy drugs with antioxidant action drug, promising plant in this respect is the Scutellaria baicalensis. Experiments on rats studied efficiency of the dry extract Scutellaria baicalensis, urokam, legalon with liver and kidney damage cyclophosphamide. Found that after a single administration of cyclophosphamide oxidative stress occurs. Dry extract at a dose of 300 mg / kg by oral administration is most effective than the reference drugs urokam and legalon inhibits lipid peroxidation and restores the activity of the endogenous enzymes antioxidant defense system during intoxication cyclophosphamide.

Keywords: extract of Scutellaria baicalensis, baicalin, oxidative stress, cyclophosphamide.

Введение

Химиотерапия является одним из перспективных направлений в онкологии, значение которой с каждым годом возрастает. Решающую роль в эффективности противоопухолевого действия химиопрепарата играет его доза. Однако увеличение дозы в большинстве случаев приводит к развитию побочных реакций, обусловленных токсическим повреждением нормальных органов и тканей [1]. Очень часто происходит повреждение печени и почек. Побочное действие цитостатиков – «ахиллесова пята» химиотерапии опухолевых заболеваний. Экспериментально и клинически доказано, что в токсическом действии противоопухолевых средств одна из ведущих ролей принадлежит развитию окислительного стресса – дисбалансу в системе прооксиданты-антиоксиданты. Усиление процессов свободнорадикального окисления в результате действия экзогенных факторов или активации

эндогенных систем генерирования радикалов из-за недостаточности физиологической антиоксидантной системы (АОС) приводит к развитию деструктивных явлений, вызывающих гибель клетки. При окислительном стрессе следует ожидать наличия защитного действия у веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, к которым относятся и флавоноиды растений, сочетающие низкую токсичность со способностью эффективно ингибировать процессы свободно-радикального окисления в живых организмах. Перспективным растением в этом отношении является шлемник байкальский. Общее содержание флавоноидных соединений в его корнях составляет более 10%, представленных свыше 20 различными флавоноидами. Кроме флавоноидных соединений, в корнях найдены до 2,5% дубильных веществ, а также смолы, эфирное масло. Установлено, что сухой экстракт из корней шлемника байкальского (СЭ ШБ) содержит 95% байкалина, агликоном которого является байкалеин.

Цель работы

Изучение влияния сухого экстракта из шлемника байкальского на состояние про-антиоксидантного равновесия при поражении печени и почек циклофосфаном.

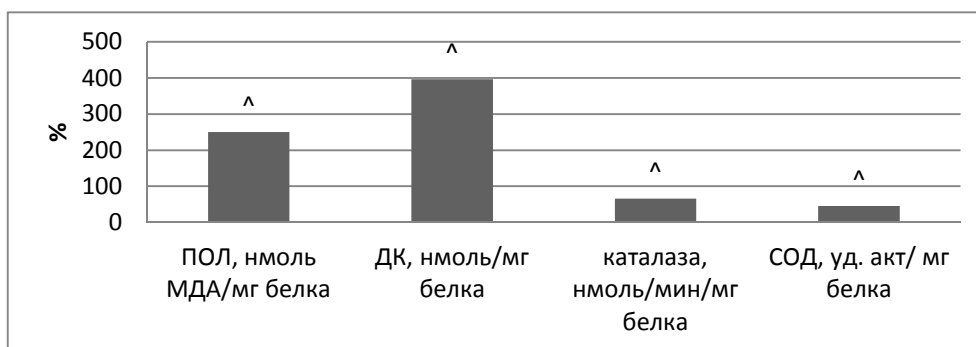
Материалы и методы

Окислительный стресс вызывали однократным внутрибрюшинным введением циклофосфана (ЦФ) в дозе 150 мг/кг. Сухой экстракт вводили перорально в виде водной суспензии по лечебно-профилактической схеме (за час до введения ЦФ, а затем в течение 4 дней [1]) в дозе 300 мг/кг. Препараты сравнения вводили перорально: легалон в дозе 100 мг/кг, урокам – 1,25 мл/кг. Контрольные животные вместо веществ получали эквивалентное количество растворителя. Забой животных опытных и контрольной групп проводили на 5 сутки эксперимента путём декапитации под лёгким эфирным наркозом. Одновременно проводили забой интактной группы крыс. В гомогенатах печени и почек спектрофотометрически определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) [2], в постядерной фракции – интенсивность Fe^{2+} -аскорбат индуцированное перекисное окисление липидов (ПОЛ) по накоплению малонового диальдегида (МДА) [4], а также измеряли активности антиоксидантных ферментов: каталазы – спектрофотометрически по скорости разложения перекиси водорода [3], супероксиддисмутазы (СОД) – по торможению образования формазана n-нитротетразолия хлорида [5].

Результаты и их обсуждение

Как видно из рисунков 1, 2, при однократном внутрибрюшинном введении циклофосфана в дозе 150 мг/кг в почках и печени увеличивалось содержание ДК в 6 раз и 3,3 раза соответственно, и повышалась интенсивность Fe^{2+} -аскорбат-зависимого ПОЛ примерно в равной степени в 2,5 и 2,4 раза соответственно. Одновременно было установлено

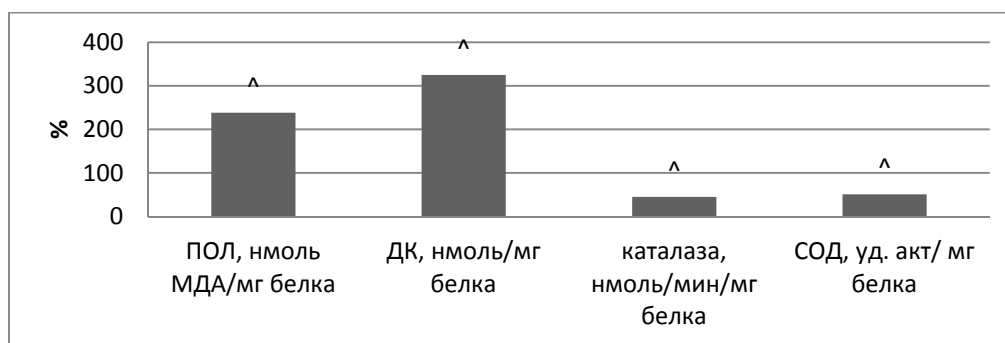
значительное ослабление ферментативного звена антиоксидантной защиты: достоверно снижались активности в почках каталазы на 33%, СОД на 55%, а в печени каталаза снизилась на 55%, а СОД на 49%.



Примечание: различия достоверны ($P < 0,05$):

100% – интактные животные, ^ – достоверно по отношению к интактным животным

Рисунок 1 – Влияние циклофосфана на содержание продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы почек крыс



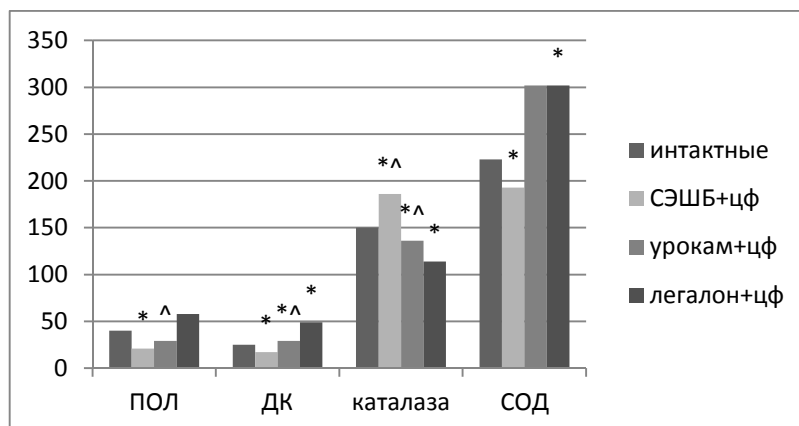
Примечание: различия достоверны ($P < 0,05$):

100% – интактные животные, ^ – достоверно по отношению к интактным животным

Рисунок 2 – Влияние циклофосфана на содержание продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы печени крыс

Лечебно-профилактическое применение СЭ ШБ привело к нормализации исследованных показателей как в почках, так и в печени (рис. 3, 4). Так, у животных, получавших СЭ ШБ на фоне поражения почек циклофосфаном, наблюдалось достоверное снижение содержания ДК по сравнению с контрольной группой крыс на 83%, что явилось даже ниже интактных значений на 33% , замедлялась скорость образования МДА при Fe^{2+} -аскорбат-зависимом ПОЛ на 79%. Активность каталазы достоверно возросла под влиянием СЭ ШБ на 86% и даже стала выше уровня интактных животных на 24%, а активность СОД повысилась на 93%. Под влиянием урокама нормализовались также все исследуемые показатели. Под влиянием гепатопротектора легалона интенсивность ПОЛ была снижена на 42% и достигла нормы, а уровень ДК снизился на 51%, но значения интактных животных

так и не достиг. Из антиоксидантных ферментов нормализовалась активность только СОД (+202%).



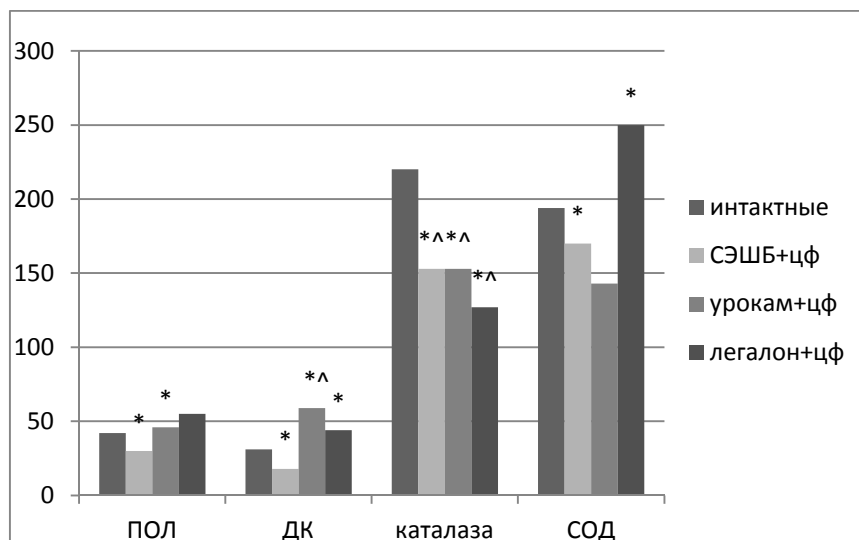
Примечание: различия достоверны ($P < 0,05$):

^ – в сравнении с интактными животными; * – в сравнении с контролем.

100% – контрольные животные

Рисунок 3 – Влияние СЭ и исследуемых препаратов на содержание продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы почек крыс

Применение СЭ ШБ восстанавливает баланс в системе про-антиоксиданты, снижая уровень диеновых конъюгатов на 82% и интенсивность ПОЛ на 70%, при этом показатели состояния эндогенной антиоксидантной системы – каталаза и СОД возросли на 53% и 70% соответственно. Нефропротектор урокам не оказал влияния на восстановление про-антиоксидантного равновесия в печени при её повреждении циклофосфаном, т.к. все показатели, кроме ПОЛ, остались на уровне контроля. При применении легалона на фоне введения циклофосфана в печени уровень диеновых конъюгатов снизился в 2 раза, а вот на интенсивность ПОЛ препарат оказал незначительное влияние – недостоверное снижение на 45%. Ферменты СОД и каталаза повысились достоверно по отношению к контролю на 150% и 27% соответственно.



Примечание: различия достоверны ($P < 0,05$):

^ – в сравнении с интактными животными; * – в сравнении с контролем.

100% – контрольные животные

Рисунок 4 – Влияние СЭ и исследуемых препаратов на содержание продуктов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы печени крыс

Таким образом, при поражении печени и почек циклофосфаном наблюдался сдвиг про-антиоксидантного равновесия в сторону усиления процессов пероксидации. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение СЭ ШБ восстанавливает баланс в системе про-антиоксиданты как в печени, так и в почках. Для его восстановления важное значение имеет ингибирование процессов ПОЛ, а также поддержание активности эндогенной ферментной системы антиоксидантной защиты, которая контролирует процесс свободно радикального окисления на различных стадиях.

Заключение

1. Введение лабораторным животным циклофосфана вызывает активацию ПОЛ в почках и печени.
2. СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг применении проявляют более выраженное, чем у препаратов сравнения урокам и легалон гепато- и нефрозащитное действие при повреждении печени и почек циклофосфаном у крыс.
3. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе создания лекарственных препаратов из шлемника байкальского, обладающих гепато- и нефропротекторным действием при использовании цитостатиков.

Список литературы

1. Борсук О.С., Масная Н.В., Чурин А.А. Доклинические исследования препаратов природного происхождения в условиях цитостатического воздействия // Биомедицина. – 2010. - № 2. – С. 53-64.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. - № 3. – С. 33-35.
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. - № 1. – С. 16-19.
4. Стальная И.Д., Гаришвили И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66-68.
5. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопросы медицинской химии. – 1977. - № 5. – С. 712-716.

Рецензенты:

Василенко Ю.К., д.м.н., профессор кафедры биохимии и микробиологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Пятигорск.

Погорельй В.Е., д.б.н., профессор кафедры фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Пятигорск.