

СТРЕССИНДУЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИКЛОФОСФАНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ НАСТОЙКОЙ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО

А.В. Горбачёва, С.Г. Аксиненко, В.Г. Нашинский

НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН

В проведённых экспериментальных исследованиях показано стрессиндуцирующее действие цитостатика циклофосфана после его однократного введения контрольным животным, проявляющееся в уменьшении массы и клеточности селезёнки и тимуса, гипертрофии надпочечников, наличием язвенных деструкции в слизистой оболочке желудка. При этом настойка лабазника вязолистного в дозе 5,0 мл/кг выступала в качестве корректора токсического действия цитостатика, оказывая выраженное стресспротективное действие. Под действием спиртовых извлечений из лабазника происходило полное восстановление массы и клеточности селезёнки до фоновых значений, увеличение массы и клеточности тимуса на 8-11-е сутки по сравнению с контролем, защита слизистой оболочки желудка от повреждений. Глубина стресса при этом снижалась на 2-6 баллов в сравнении с группой контрольных животных. Таким образом, представляется важным дальнейшее углубление исследования извлечений из лабазника в качестве корректора цитостатической химиотерапии опухолей.

Stress-induced effect of cyclophosphane and its correction with *Filipendula ulmaria* tincture

A.V. Gorbachyeva, S.G. Aksinenko, V.G. Pashinskiy Pharmacology

Research Institute, Tomsk Scientific Center SB RAMS

Stress-induced effect of cyclophosphane after its single administration to the control group of animals was shown in experimental investigations. There was evidence of decrease in the weight and cellularity of spleen and thymus, adrenal hypertrophy and ulcerous destructions in gastric mucosa. *Filipendula ulmaria* tincture at a dose of 5.0 ml/kg was as a corrector of cyclophosphane toxic effect showing the pronounced stress-protected effect. The recovery of spleen weight and cellularity, the increase in thymus weight and cellularity on days 8-11 as compared with the control group and the defense of gastric mucosa from damages were observed under the influence of alcoholic extracts from *Filipendula ulmaria*. Stress depth reduced by 2-6 points as compared with the control group. Thus, further investigations of extracts from *Filipendula ulmaria* as a corrector of cytostatic chemotherapy of tumors seem to be important.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении больных со злокачественными новообразованиями, связанные с внедрением в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов и схем их введения, поиск современных средств, обладающих избирательностью действия, низкой токсичностью в отношении нормальных, активно пролиферирующих тканей организма и повышающих эффективность цитостатической терапии, продолжает оставаться актуальным. Используемые в настоящее время противоопухолевые средства обладают рядом недостатков, ограничивающих их широкое применение и уменьшающих эффективность, что даёт основание для включения корректоров в схему лечебных воздействий [1, 9]. В этом плане большое внимание уделяется поиску при-

родных веществ, способных уменьшать токсичность цитостатических препаратов, тормозить возникновение и развитие опухолей, с целью их применения для первичной профилактики онкологических заболеваний [2, 12].

Лабазник вязолистный *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, семейства Rosaceae широко используется в народной медицине в качестве противовоспалительного, противоязвенного, ранозаживляющего, антимикробного и седативного средства [8, 10]. Из литературных данных известно, что отвар из цветков лабазника оказывает антиканцерогенное и противодиабетическое действие [4]. Наши исследования выявили стресспротективные свойства у вытяжек лабазника [5]. Химический состав лабазника достаточно хорошо изучен. В надземной части об-

наружены флавоноиды, фенольные гликозиды (монопропигин, гаултерин, спиреин), производные салициловой кислоты (салициловый альдегид, изосалицин, метилсалицилат), эфирное масло, дубильные вещества, катехины, стероиды, высшие жирные кислоты, витамины С, Е [10].

Анализ литературных данных и химического состава изучаемого растения позволил предположить, что галеновые препараты из лабазника будут снижать токсическое влияние цитостатиков на внутренние органы животных на фоне противоопухолевой терапии. Цель данной работы - изучение стресспротективного действия настойки надземной части лабазника на показатели внутренних органов у мышей после введения цитостатика циклофосфана.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 78 мышках-самках линии СВА массой 18-20 г. Настойку надземной части лабазника в дозе 5,0 мл/кг вводили внутривентриально через зонд в течение 5 дней. Через 1 ч после последнего введения препаратов мышам однократно внутривентриально вводили циклофосфан в дозе 1/2 МПД (125 мг/кг). Контрольная группа животных получала в аналогичном режиме эквивалентный объём дистиллированной воды. На 4, 5, 6, 7, 8 и 11-е сут после введения цитостатика мышам умерщвляли методом дислокации шейного отдела позвоночника, определяли массу внутренних органов (тимуса, селезёнки, надпочечников) в пересчёте на 20-граммовую мышь, клеточность тимуса и селезёнки, степень изъязвления желудка (среднее количество язв в желудке) и противовоспалительную активность. Препарат считали активным, если противовоспалительная активность составляла 2 балла и более. Стрессорное состояние оценивали по балльной системе Ю. И. Добрякова [7]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона - Манна - Уитни [6].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что однократное введение циклофосфана в 1/2 МПД приводило к достоверному изменению весовых показателей внутрен-

них органов у контрольных мышей: уменьшались масса и клеточность селезёнки и тимуса, возрастала масса надпочечников, что свидетельствует о стрессиндуцирующем действии цитостатика. Спиртовые извлечения из лабазника обладали способностью снижать неблагоприятные проявления, вызванные цитостатиком. Так, в группе контрольных животных (один циклофосфан) на 4-е и 6-е сут. эксперимента происходило уменьшение массы селезёнки на 29,6 и 23,8 % соответственно по сравнению с интактными животными. При этом клеточность селезёнки оставалась сниженной на 21,0-52,9 % во все сроки исследования (с 4-х по 11-е сут). Введение настойки надземной части лабазника приводило к уменьшению массы селезёнки на% только на 4-е сут, в последующие сроки исследования данный показатель восстанавливался до фоновых значений. Защитное действие настойки лабазника также реализовывалось в увеличении числа спленоцитов с 4-х по 7-е сутна 18,8-43,2 % по сравнению с контролем. На 8-е и 11-е сут клеточность селезёнки у мышей, получавших настойку растения, соответствовала таковой у интактных животных (рис.1, а).

Результаты исследования массы тимуса показали, что в контрольной группе животных (один циклофосфан) с 4-х по 11-е сут наблюдалась его инволюция и снижение клеточноеTM. Под действием настойки лабазника к концу исследования происходило увеличение числа ти-моцитов на 71,2 % (8-е сут) и 60,0 % (11-е сут), что закономерно приводило к возрастанию на 11-е сут массы тимуса на 39,3 % по сравнению с контролем (рис.1, б).

Однократное применение циклофосфана у контрольных животных также приводило к достоверному увеличению массы надпочечников: на 4-е сут - на 18,4 %, на 5-е - на 26,5 %, на 8-е -на 16,3 %. При этом использование настойки надземной части лабазника предупреждало гипертрофию надпочечников, сохраняя их массу во все сроки эксперимента на уровне фоновых показателей. Оказывая цитопротективное действие в отношении исследуемых внутренних органов, настойка лабазника тем самым проявляла антистрессорный эффект, выражающийся в снижении глубины стресса с 4-х по 11-е сут на 2-6 баллов в сравнении с группой контрольных животных, получавших один циклофосфан. Кроме того, при использовании цито-

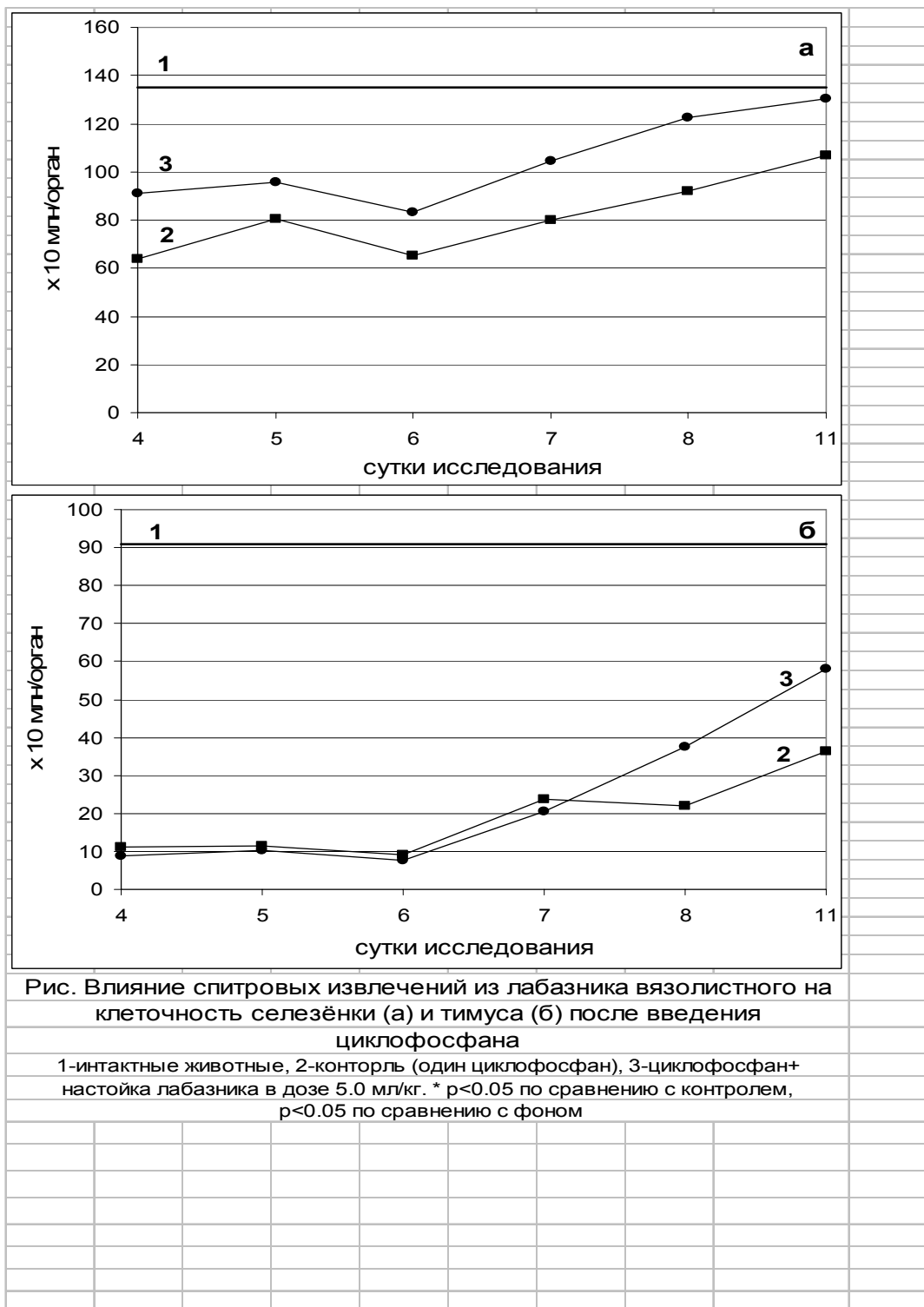


Рис. Влияние спиртовых извлечений из лабазника вязолистного на клеточность селезёнки (а) и тимуса (б) после введения циклофосфана

1-интактные животные, 2-контроль (один циклофосфан), 3-циклофосфан+настойка лабазника в дозе 5.0 мл/кг. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем, $p < 0.05$ по сравнению с фоном

статика на 4-е и 5-е сут. опыта наблюдалось появление геморрагии и гиперемии в слизистой оболочке желудка. Гастрозащитное действие настойки лабазника проявлялось в отсутствие гиперемии, повреждений слизистой желудка на 4-е сут. и в снижении в 7,5 раза среднего числа деструкции на 5-е сут. по сравнению с контролем. Противоязвенная активность фитопрепарата составила на 4-е сут. -100, на 5-е -10.

Механизмы цитопротективного действия спиртовых извлечений из наземной части лабазника, по-видимому, разнообразны. Из литературных данных известно, что перекисно*

окисление липидов, свободнорадикальное повреждение белков, нуклеиновых кислот ведут к различным повреждениям структуры и функции клетки, нарушению её регуляции гормонами, ростовыми факторами, цитокинами. Кроме того, свободные радикалы принимают участие в трансформации нормальных клеток в злокачественные, прогрессии опухолевого роста [13, 16]. Флавоноиды, фенольные гликозиды и полифенольные соединения, входящие в состав лабазника, обладают мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью [14, 15], способствуя тем самым предотвращению

свободнорадикального повреждения внутренних органов, уменьшению проницаемости сосудов. Салициловые гликозиды лабазника способны тормозить биосинтез лейкотриенов, простагландинов и других эйкозаноидов, также участвующих в активации свободнорадикального окисления в организме [11, 17]. Способность полифенолов фитопрепарата стимулировать процессы нормальной регенерации тканей [3,10] тоже может иметь значение в стресспротективных механизмах.

Таким образом, экспериментальные данные, полученные нами, свидетельствуют о перспективности применения спиртовых извлечений из наземной части лабазника для снижения токсического действия цитостатиков в лечении онкологических заболеваний. Представляется важным дальнейшее углубление исследования препаратов из лабазника в качестве корректора цитостатической химиотерапии опухолей для расширения арсенала подобного рода средств.

Литература

1. Александров В. А., Беспалов В. Г. //Вопр. онкол. 1991. Т. 37. №4. С.387-393.
2. Амосова Е. П., Зуева Е. П., Гольдберг Е. Д. // Фармакол. и токсикол. 1991. Т. 54. № 6. С.3-7.
3. Барабой В. А. Растительные фенолы и здоровье человека. М., 1984. 160 с.
4. Беспалов В. Г., Лимаренко А. Ю., Петров А. С. и др. // Растит. ресурсы. 1993. Т. 29, вып. 1. С.9-19.
5. Горбачёва А. В., Аксёненко С. Г., Зеленская К. Л. и др. // Проблемы экспериментальной и клинической фармакологии: Сб. науч. работ. Томск, 2000. С.11-13.
6. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., 1978. 293 с.
7. Добряков Ю. И. // Всесоюз. симпозиум «Стресс и адаптация»: Тез. докл. Кишинёв, 1978. 173 с.
8. Пастушенков Л. В., Пастушенков А. Л., Пастушенков В. Л. Лекарственные растения. Л., 1990. 326 с.
9. Проценко Л. Д., Булкина З. П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. Киев, 1985. 265 с.
10. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae - Haloragaceae. Л., 1987. 328 с.
11. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М., Ганджа И. М., Сейфулла Р. Д. Фармакологическая регуляция воспаления. Киев, 1987. 144 с.
12. Cassidy J. M., Baird W. M., Chang C. J. // J. Natur. Prod. 1990. Vol. 53. P.23-41.
13. Gerber M., Astre C., Segala C. et al. // Cancer Letters. 1997. Vol. 114. P.211-214.
14. Hartman P. E., Shankel D. M. // Environ. Molec. Mutagen. 1990. Vol. 15. P. 145-182.
15. Ito N., Hirose M. // Jpn. J. Cancer Res. 1987. Vol. 78. P.1011-1026.
16. Malins D. E., Polissas N. L., Gunselman S. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93, № 6. P.2557-2563.
17. Smith D. L., Willis A- L. // Carcinogenesis and Dietary Fat. S. Abraham (ed.). Boston, 1989.

Поступила 1.11.02