

ВНУТРЕННИЕ, ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК 616-091.8-092.9:615.849.5:547.587.52

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КИСЛОТЫ ФЕРУЛОВОЙ В УСЛОВИЯХ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО γ -ОБЛУЧЕНИЕМ И ВВЕДЕНИЕМ ЦИТОСТАТИКОВ

© 2014 И.Л. Абисалова, М.А. Оганова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
Волгоградского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 27.09.2014

В статье показаны результаты исследования влияния кислоты феруловой на выживаемость животных и динамику изменения массы их тела после интоксикации, вызванной воздействием радиации и цитостатиков. Результаты позволяют предположить наличие у кислоты феруловой значительной цитопротекторной активности, так как в группах, получавших ее профилактически, процент выживших животных достоверно превышал значения контроля, а уменьшение массы тела на фоне интоксикации было менее выраженным.

Ключевые слова: *кислота феруловая, γ -облучение, цитостатики*

В патогенезе большинства цитотоксических повреждений лежит механизм свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), результатом которого является массивное повреждение клеток и гибель организма. Радиационное поражение и воздействие цитостатиками являются факторами, провоцирующими развитие цитотоксического повреждения по данному механизму. В связи с этим для скрининговой оценки эффективности цитопротекторов можно использовать такие интегральные показатели, как выживаемость и динамика изменения массы тела животных при моделировании острой лучевой болезни и высокодозной химиотерапии [1, 2].

Цель исследования: оценка влияния кислоты феруловой на выживаемость и динамику массы животных при облучении и введении противоопухолевых лекарственных препаратов.

В первой серии экспериментов в качестве цитотоксического агента использовали облучение γ -лучами. Для воспроизведения острой лучевой болезни общее равномерное облучение экспериментальных животных проводили на стандартной γ -терапевтической установке типа «АГАТ-С» (мощность 0,0171, поле 20x20, РИП 75 мм, источник Co^{60}) на базе Пятигорского онкологического центра. В предварительной серии опытов было установлено, что LD_{50} в условиях данного эксперимента составляет 5,5 Гр [1]. Во второй серии токсическое действие моделировали введением циклофосфида (ЦФ) в дозе 200 мг/кг (LD_{50}) или

5-фторурацила в дозе 125 мг/кг ($1/2 LD_{50}$) [1]. Феруловую кислоту (ФК) вводили за 30 минут до облучения или воздействия цитостатиков. Обоснование использованных доз ФК будет приведено в ходе изложения материала.

В опытах первой серии использовали облучённых белых беспородных мышей-самцов массой 20-25 г. Животные были разделены на 6 групп ($n=30$). Первая группа получала ФК в дозе 50 мг/кг (ФК 50), вторая – ФК в дозе 100 мг/кг (ФК 100), третья – ФК в дозе 150 мг/кг (ФК 150), четвёртая – ФК в дозе 200 мг/кг (ФК 200), пятая – ФК в дозе 250 мг/кг (ФК 250), шестая – ФК в дозе 500 мг/кг (ФК 500). В отдельную группу были выделены мыши, не подвергавшиеся облучению и действию потенциальных радиопротекторов (биологический контроль). В качестве препарата сравнения использовался радиопротектор цистамин (бис-(β -аминоэтил) дисульфид) в дозах, аналогичных дозам ФК. Цистамин вводили за 30 минут до облучения.

Во второй серии экспериментов для оценки выживаемости использовали белых крыс обоего пола линии Wistar массой 160-180 г. Было проведено 2 подсерии экспериментов. Животные были разделены по 20 особей в каждой группе. В первой серии изучали влияние ФК в дозах 50, 100, 200, 300 мг/кг на выживаемость животных при введении ЦФ, во второй – при введении 5-фторурацила (5-ФУ). В качестве препаратов сравнения использовали мексидол в дозе 50 мг/кг и деринат в дозе 5 мг/кг. ФК и мексидол вводили за 30 мин до введения цитостатиков, аналогично режиму при облучении, а деринат через 24 часа после введения цитостатиков, основываясь на показаниях к применению данного препарата. За животными наблюдали в течение 30 дней с ежедневной регистрацией погибших. Результаты

Абисалова Ирина Леонидовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологии и физиологии. E-mail: iraabi@yandex.ru

Оганова Марина Альбертовна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры биологии и физиологии, E-mail: marina-oganova81@mail.ru

изучения выживаемости животных при облучении представлены на рис. 1, 2.

Из данных, приведенных на рис. 1 и 2 видно, что при однократном общем облучении ФК проявляла протекторные свойства в разрезе доз 50-200 мг/кг. Наиболее оптимальный радиопротекторный эффект наблюдался в дозе 200 мг/кг. Повышение дозы выше 200 мг/кг приводило к снижению эффекта. Цистамин проявлял протекторные свойства в разрезе доз от 50 до 150 мг/кг. Оптимальная доза препарата сравнения цистамина составляет 100 мг/кг массы животного.

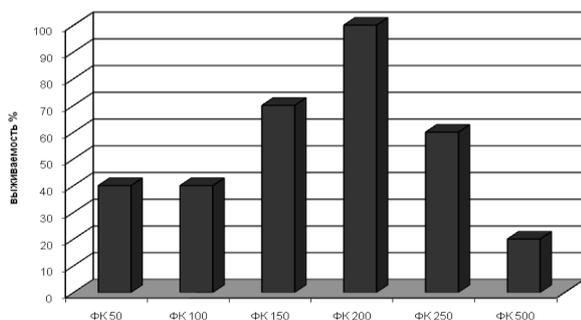


Рис. 1. Выживаемость животных при однократном общем облучении γ -лучами 5,5 Гр (LD₅₀) на фоне действия ФК

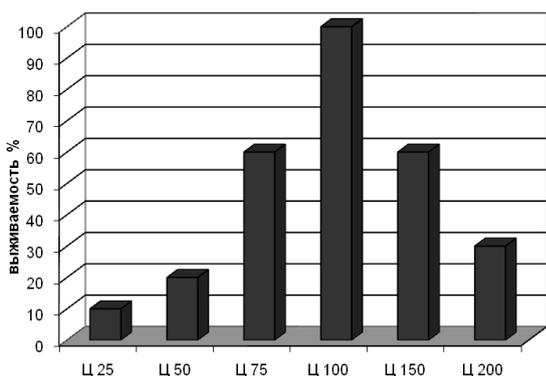


Рис. 2. Выживаемость животных при однократном общем облучении γ -лучами 5,5 Гр (LD₅₀) на фоне действия цистамина

При цитотоксическом воздействии ЦФ и 5-ФУ максимальная выживаемость животных наблюдалась на фоне действия ФК в дозах 50, 100 и 200 мг/кг. ФК не уступала по данному показателю мексидолу и значительно превосходила деринат при введении 5-ФУ, где выживаемость фактически сравнивалась с контрольными показателями (рис. 3, 4). Дальнейшее увеличение дозы ФК до 300 мг/кг привело к снижению выживаемости животных практически до контрольных значений в обеих сериях эксперимента. Результаты опытов показали, что в условиях цитотоксического повреждения, вызванного однократным общим облучением и введением массивных доз цитостатиков, ФК способствует увеличению процента выживших животных в диапазоне доз от 50 до 200 мг/кг.

Для дальнейших исследований в сериях экспериментов, где повреждающим агентом служили цитостатики, были отобраны дозы ФК 50, 100 и

200 мг/кг, а при однократном общем облучении доза 200 мг/кг. Дозы были выбраны как наиболее эффективные по результатам скрининга. В качестве препаратов сравнения при облучении использовали цистамин в дозе 100 мг/кг, при поражении цитостатиками – мексидол (50 мг/кг) и деринат (5 мг/кг).

В связи с высокой скоростью пролиферации тканей органы желудочно-кишечного тракта являются чувствительными к воздействию облучения и цитостатиков, поэтому одним из интегральных показателей цитопротекторной активности ФК является изучение динамики изменения массы тела животных в период развития интоксикации. Данные изменения на фоне общей интоксикации, вызванной воздействием цитотоксических агентов, приводят к резкому падению массы тела животных (рис. 5-7).

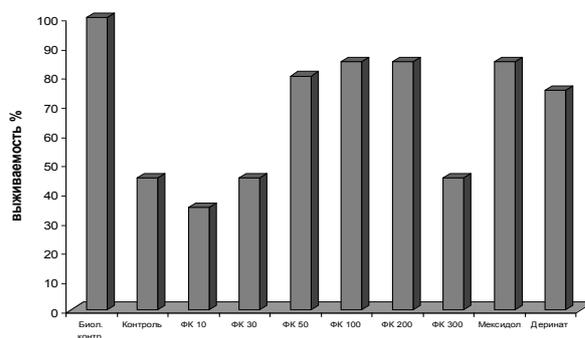


Рис. 3. Влияние ФК на выживаемость животных при введении циклофосфамида в сравнении с мексидолом и деринатом

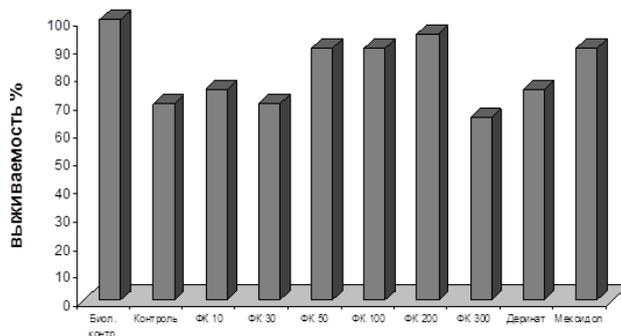


Рис. 4. Влияние ФК на выживаемость животных при введении 5-фторурацила в сравнении с мексидолом и деринатом

При однократном общем облучении ФК способствовала увеличению массы тела животных равномерно на всем протяжении эксперимента, достигнув достоверных различий с контрольной группой на 28-й день ($p < 0,05$). В группе цистамина достоверных различий на всем протяжении эксперимента не наблюдалось ($p > 0,05$). При введении ЦФ падение массы тела животных в опытных группах уже на 1-й неделе наблюдения было значительно менее выражено, чем в группах контроля. Далее масса тела имела тенденцию к восстановлению до значений, наблюдаемых в группе биологического контроля. Общий привес к концу наблюдаемого периода достоверно превышал контрольные значения (рис. 6).

При введении 5-ФУ наблюдалась схожая тенденция, однако наиболее эффективными оказались результаты в группе, получавшей ФК в дозе 100 и 200 мг/кг. Достоверных отличий от группы мексидола не зафиксировано. Деринат по данному показателю оказался менее активным, чем ФК как при введении ЦФ, так и 5-ФУ (рис. 6, 7).

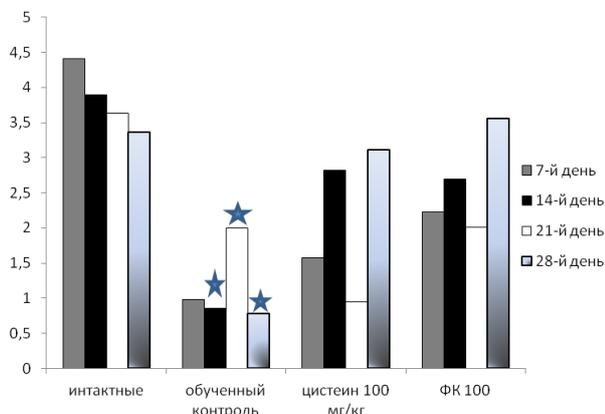


Рис. 5. Масса животных после облучения гамма-лучами в дозе 5,5 Гр (n=10)

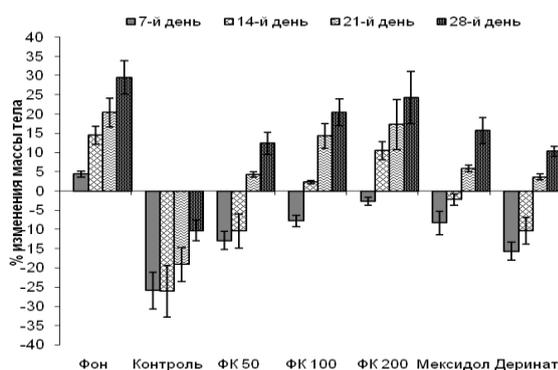


Рис. 6. Влияние ФК на динамику изменения массы тела животных при введении циклофосфамида в сравнении с мексидолом и деринатом (n=10)

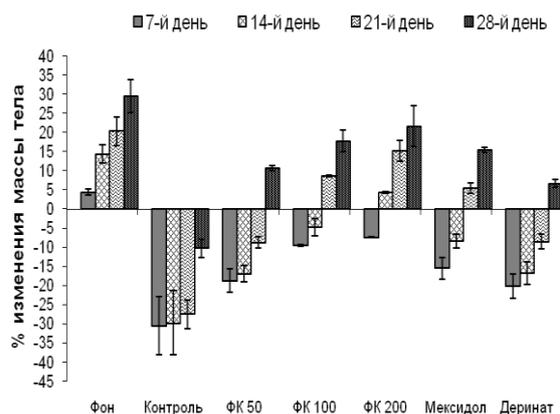


Рис. 7. Влияние ФК на динамику изменения массы тела животных при введении 5-фторурацила в сравнении с мексидолом и деринатом (n=10)

Выводы: совокупность полученных экспериментальных данных позволяет предположить высокую эффективность кислоты феруловой в условиях экстремальных цитотоксических повреждений, вызванных радиационным повреждением и воздействием высоких доз цитостатиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Назарова, Л.Е. Активность кислоты феруловой в условиях цитотоксического повреждения / Л.Е. Назарова, М.А. Оганова, И.Л. Абисалова // Пятигорск: ООО РИА на КМВ, 2010. 115 с.
2. Назарова, Л.Е. Исследование влияния кислоты феруловой на резистентность мембран эритроцитов в условиях окислительного стресса / Л.Е. Назарова, И.Л. Абисалова, М.А. Оганова // Известия Самарского научного центра РАН. 2013. Т. 15, №3(6). С. 1888-1890.

INTEGRATED ASSESSMENT OF FERULIC ACID EFFICIENCY IN THE CONDITIONS OF CYTOTOXIC DAMAGE CAUSED BY γ -RADIATION AND CYTOSTATICS INTRODUCTION

© 2014 I.L. Abisalova, M.A. Oganova

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical institute –
branch of Volgograd State Medical University

Results of research the influence of ferulic acid on survival of animals and dynamics of change the mass of their body after intoxication caused by influence of radiation and cytostatics are shown in article. Results allow to assume existence at ferulic acid acid considerable cytoprotective activity as in the groups, receiving it preventively, the percent of the survived animals authentically exceeded values of control, and reduction of body weight against intoxication was less expressed.

Key words: *ferulic acid, γ -radiation, cytostatics*

Irina Abisalova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Biology and Physiology Department. E-mail: iraabi@yandex.ru; Marina Oganova, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Biology and Physiology Department. E-mail: marina-oganova81@mail.ru