

УДК 615.322`451.16:582.929:616,61.36-092.9

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕЙ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI) НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ИХ ПОВРЕЖДЕНИИ ЦИКЛОФОСФАНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© 2015 А.А. Потапова, Е.Г. Доркина, Е.О. Сергеева, Л.А. Саджая, С.Ю. Маширова, Л.А. Агова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 31.03.2015

В статье рассмотрено влияние сухого экстракта из корней шлемника байкальского, легалона, урокама на функциональное состояние печени и почек при применении циклофосфана. Введение циклофосфана вызывает токсическое поражение печени и почек. Сухой экстракт шлемника байкальского обладает выраженным гепато- и нефропротекторным действием. Экспериментально обоснована перспективность создания на основе сухого экстракта шлемника байкальского препарата коррекции побочных эффектов циклофосфана, обладающим одновременно гепато- и нефрозащитным действием.

Ключевые слова: *шлемник байкальский, сухой экстракт, циклофосфан, гепато- и нефропротекторное действие, химиотерапия*

В настоящее время хозяйственная деятельность человека все чаще становится основным источником загрязнения биосферы. В окружающую среду в больших количествах попадают газообразные, жидкие и твердые отходы производств. Многочисленные химические вещества, находящиеся в отходах, попадая в почву, воздух или воду, переходят по экологическим звеньям из одной цепи в другую и попадают, в конце концов, в организм человека, что в свою очередь провоцирует развитие онкологических заболеваний, а также заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы. Во всем мире проведены серьезные статистические исследования, доказывающие взаимосвязь между онкологической заболеваемостью и загрязнением окружающей среды. Показатели распространенности онкологических заболеваний можно рассматривать в качестве индикатора вредного воздействия загрязнения окружающей среды на организм человека [2, 4, 7, 8]. По данным статистики на сегодня смертность населения в России от онкологических новообразований самая высокая в Европе.

Потапова Анна Александровна, преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. E-mail: a4328822@yandex.ru

Доркина Елена Григорьевна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой биохимии и микробиологии. E-mail: elenadorkina@yandex.ru

Сергеева Елена Олеговна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии и микробиологии. E-mail: taklea@yandex.ru

Саджая Любовь Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры биохимии и микробиологии

Маширова Светлана Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры биохимии и микробиологии. E-mail: mashirovasvetlana@rambler.ru

Агова Лариса Аслановна, студентка

Российская Федерация лидирует среди стран не только Западной Европы, но и также опережает по данному показателю Польшу, Чехию, Румынию и страны Балтии. Одной из главных причин смертности населения являются злокачественные новообразования. Наиболее частыми были опухоли легкого, трахеи, желудка, молочной железы [5, 6].

Одним из основных методов лечения злокачественных новообразований является химиотерапия, но она сопровождается развитием выраженных побочных эффектов, препятствующих достижению максимальной терапевтической эффективности. Циклофосфан (ЦФ) – высокоэффективный цитостатический препарат, входящий в состав наиболее распространенных комбинаций химиотерапии. Очень часто терапию приходится прекращать из-за развития выраженных нежелательных эффектов, что в первую очередь проявляется со стороны печени и почек, которые участвуют в детоксикации ЦФ [3]. В нашей работе исследована эффективность сухого экстракта корней шлемника байкальского, содержащего 95% флавоноида байкалина, в сравнении с урокамом и легалоном при повреждении печени и почек циклофосфаном в эксперименте. Флавоноиды обладают широким спектром фармакологической активности, благоприятно влияют на нарушенные метаболизм, функцию и структуру печени и почек, так же они являются прямыми ингибиторами свободно-радикальных реакций и уменьшают образование токсических продуктов перекисного окисления липидов и нормализуют содержание восстановленного глутатиона. Флавоноиды шлемника байкальского являются перспективными для создания на их основе препаратов – корректоров цитостатической терапии, в частности, средств для снижения гепато- и нефротоксического действия

циклофосфана без снижения эффективности химиотерапии.

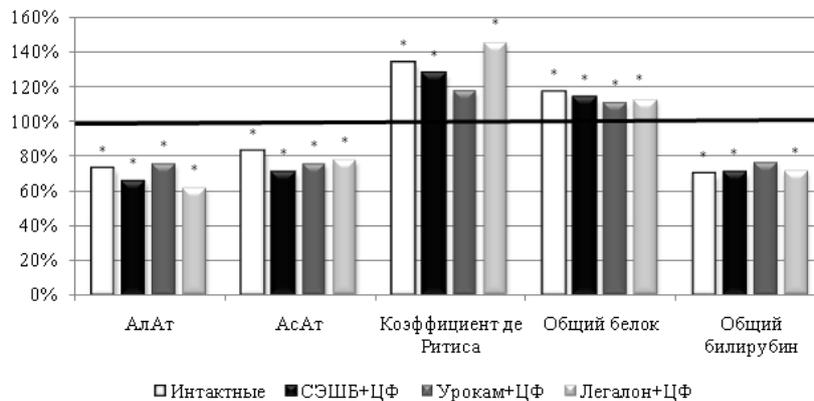
Цель исследования: изучение гепато- и нефрозащитного действия сухого экстракта из корней шлемника байкальского (СЭ ШБ) при токсическом действии циклофосфана.

Материалы и методы. Работа выполнена на 48 белых беспородных крысах-самцах с исходной массой 220-250 г. Циклофосфан (ЦФ) вводили внутривентриально в дозе 150 мг/кг однократно [1]. СЭ ШБ вводили в дозе 300 мг/кг перорально в течение четырех дней: первый день – за 1 час до введения циклофосфана и затем еще 3 дня без введения циклофосфана. Препараты сравнения легалон и урокам вводили перорально в терапевтических дозах 100 мг/кг и 1,25 мл/кг соответственно по аналогичной схеме. В качестве патологического контроля служила группа животных, которым перорально вводили эквивалентное количество растворителя. Забой осуществляли через сутки после последнего введения исследуемых соединений и препаратов под легким эфирным наркозом. Одновременно проводили забой интактных животных, голодавших в течение 12-14 часов.

Эффективность нефропротекторного действия изучали по степени нормализации биохимических показателей, характеризующих состояние почек: в сыворотке крови определяли содержание мочевины и креатинина. В моче определяли содержание креатинина. Исследовали диурез с 2,5% водной нагрузкой, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Эффективность

гепатопротекторного действия изучали по степени нормализации биохимических показателей, характеризующих состояние печени: в сыворотке крови определяли активности аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт), содержания общего белка и общего билирубина, рассчитывали коэффициент де Ритиса. Все биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 «Mindray» с использованием стандартных наборов реагентов «DiaSys». Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением среднего значения M и стандартной ошибки среднего значения m с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как следует из данных рис. 1, однократное введение ЦФ вызывает поражение печени с нарушением проницаемости мембран гепатоцитов и развитием цитолитического синдрома, в результате чего в крови повышаются активности АлАт (+39%), АсАт (+22%), снижается коэффициент де Ритиса (-25%). Кроме того, повышается количество общего билирубина на 45%, что свидетельствует о развитии синдрома холестаза. Одновременно наблюдается снижение количества общего белка (-14%). Таким образом, при введении ЦФ у крыс наблюдается развитие поражения печени с нарушением проницаемости клеточных мембран, с развитием синдромов цитолиза и холестаза, нарушением белково-синтетической функции печени.



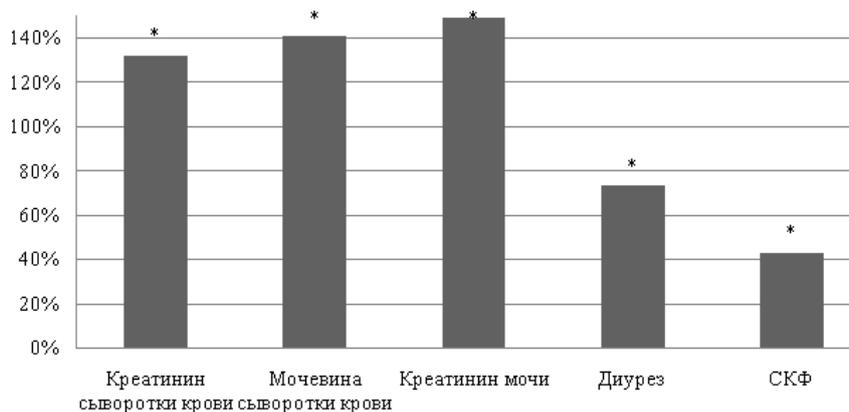
Примечание: * - достоверно по отношению к интактным животным

Рис. 1. Изменение биохимических маркеров поражения печени при введении ЦФ. 100% - интактные животные

Как следует из представленных данных (рис. 2), кроме поражения печени введение ЦФ вызывало и поражение почек с развитием выраженного азотемического синдрома и нарушение экскреторной функции почек. У животных контрольной группы возрастала концентрация креатинина в сыворотке крови на 32% и в моче – на 49%. Содержание мочевины увеличилось на 41%, при этом СКФ в почках снизилась в 1,7 раза, а диурез уменьшился на 27%.

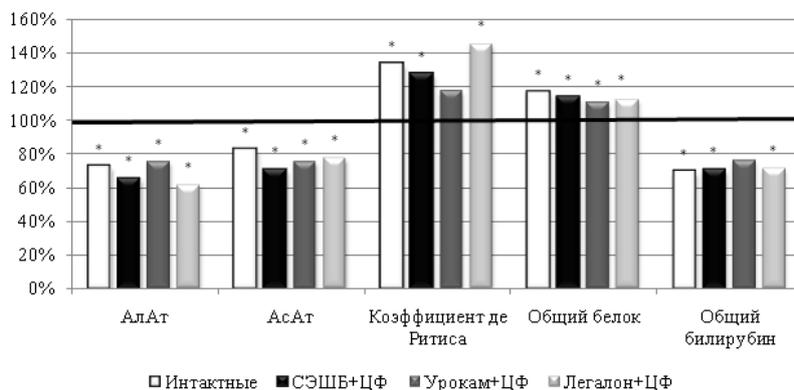
Как видно из данных, представленных на рис. 3, лечебно-профилактическое применение СЭ

ШБ в дозе 300 мг/кг после введения ЦФ приводит к снижению активностей трансаминаз до уровня интактных крыс. Использование препаратов сравнения урокама, легалона также приводит к нормализации изучаемых показателей, но при этом коэффициент де Ритиса при использовании препарата сравнения урокама не достигает значений интактных животных (достоверные отличия отсутствовали), что вероятнее всего, связано с тем, что при введении урокама в наименьшей степени снижаются активности АлАт.



Примечание: * - достоверно по отношению к интактным животным

Рис. 2. Изменение биохимических маркеров поражения почек при введении циклофосфана. 100%- интактные животные



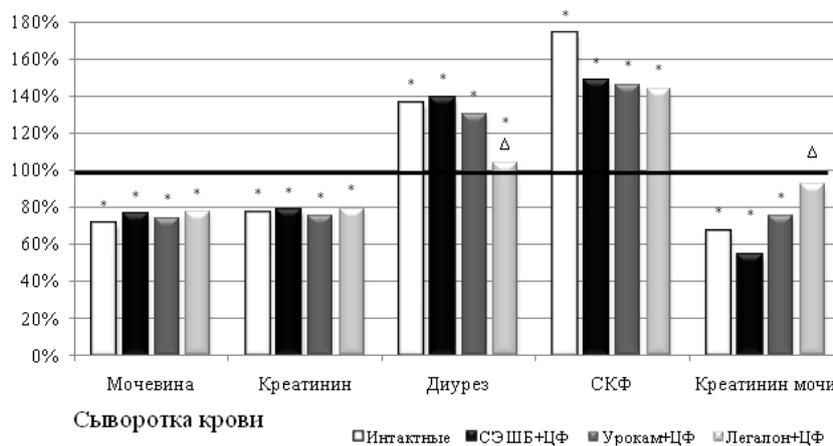
Примечание: * - достоверно по отношению к контролю

Рис. 3. Влияние СЭ ШБ в сравнении с препаратами урокам и легалон на функциональное состояние печени при введении ЦФ у крыс. 100% - контрольные животные (ЦФ)

Содержание общего билирубина нормализуется при использовании СЭ ШБ и препарата сравнения легалон. Только при введении урокама значения этих показателей достоверно не отличаются ни от контроля, ни от интактных животных. При использовании всех испытуемых соединений восстанавливается сниженная белково-синтетическая функция печени.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствует, что гепатозащитное действие СЭ ШБ сравнимо с гепатопротектором легалоном, но

более выраженное, чем у нефропротектора урокама. Введение крысам СЭ ШБ, урокама, легалона оказывает в равной степени выраженное нормализующее влияние на такие показатели как мочевины, креатинин, СКФ (рис. 4). При этом наблюдается полная нормализация содержания мочевины, креатинина, СКФ. Содержание креатинина в моче и диурез восстанавливаются до уровня нормы при введении СЭ ШБ, урокама, а при использовании легалона эти показатели остаются на уровне нелеченных животных.



Примечание: * - достоверно по отношению к контролю; Δ - достоверно по отношению к интактным животным

Рис. 4. Влияние СЭ ШБ в сравнении с препаратами урокам и легалон на функциональное состояние почек при введении ЦФ у крыс 100% - контрольные животные (ЦФ)

Выводы:

1. Введение цитостатика циклофосфана вызывает токсическое поражение печени с развитием цитолиза, холестаза, и нарушением белково-синтетической функции печени.
2. Введение циклофосфана вызывает токсическое поражение почек с развитием азотемического синдрома, уменьшением диуреза, нарушением экскреторной функции почек.
3. СЭ ШБ на фоне введения циклофосфана проявляет гепатозащитное действие сравнимое с гепатопротектором легалон и превышающее действие урокама.
4. СЭ ШБ на фоне введения циклофосфана проявляет нефрозакщитное действие сравнимое с нефропротектором урокамом и значительно превышающее действие легалона.
5. Экспериментально обоснована перспективность создания на основе СЭ ШБ корректора цитостатической терапии циклофосфаном, обладающим одновременно гепато- и нефрозакщитным действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Борсук, О.С. Доклинические исследования препаратов природного происхождения в условиях цитостатического воздействия / О.С. Борсук, Н.В. Масная, А.А. Чуринов // Биомедицина. 2010. № 2. С. 53-64.
2. Гичев, Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. – Новосибирск: СО РАМН, 2002. 230 с.
3. Каширо, В.А. Состояние системы глутатиона и перекисного окисления липидов в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях циклофосфаном / В.А. Каширо, А.И. Карпищенко, С.И. Глушков // Нефрология. 2006. Том 10. №2. С.81-85.
4. Ревич, Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию: учебное пособие. – М.: Издательство МНЭПУ, 2001. 264 с.
5. Савченко, А.В. Онкологическая заболеваемость населения региона с высоким уровнем химического загрязнения / А.В. Савченко, А.Л. Жилева // Фундаментальные исследования. 2013. №12-3. С. 539-541.
6. Тесля, О.В. Актуальные проблемы совершенствования законодательства об охране окружающей среды // Молодой ученый. 2014. №21. С. 541-544.
7. Wynant, W. Occupational exposure to lead and lung cancer: results from two case-control studies in Montreal, Canada / W. Wynant, J. Siemiatycki, M.E. Parent et al. // Occupational and Environment Medicine. 2013. № 70(3). P. 164-234.
8. Xia, Z. Pollution level, inhalation exposure and lung cancer risk of ambient atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Taiyuan, China / Z. Xia, X. Duan, S. Tao et al. // Environmental Pollution. 2013. № 173 P. 150-156.

INFLUENCE OF ROOTS DRY EXTRACT FROM SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI ON THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER AND KIDNEYS AT THEIR INJURY BY CYCLOPHOSPHANUM IN EXPERIMENT

© 2015 А.А. Potapova, E.G. Dorkina, E.O. Sergeev, L.A. Sadzhaya, S.Yu. Mashirova, L.A. Agova

Pyatigorsk Medical-pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University

In article influence of roots dry extract from *Sutellaria baicalensis* Georgi, legalon, urokam on functional state of liver and kidneys is considered at application of cyclophosphanum is considered. Introduction of cyclophosphanum causes toxic injury of liver and kidneys. Dry extract of *Sutellaria baicalensis* Georgi possesses the expressed hepato-and nephroprotective action. Prospects of creation on the basis of *Sutellaria baicalensis* Georgi dry extract the preparation of correction of side effects of cyclophosphanum are experimentally proved by the possessing at the same time hepato-and nephroprotective action.

Key words: *Sutellaria baicalensis* Georgi, dry extract, cyclophosphanum, hepato-and nephroprotective action, chemotherapy

Anna Potapova, Teacher at the Pharmacology Department with the Course of Clinical Pharmacology. E-mail: a4328822@yandex.ru; Elena Dorkina, Doctor of Biology, Associate Professor, Head of the Biochemistry and Microbiology Department. E-mail: elenadorkina@yandex.ru; Elena Sergeeva, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Biochemistry and Microbiology Department. E-mail: maklea@yandex.ru; Lyubov Sadzhaya, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Biochemistry and Microbiology Department; Svetlana Mashirova, Candidate of Pharmacy, Lecturer at the Biochemistry and Microbiology Department. E-mail: mashirovasvetlana@rambler.ru; Larisa Agova, Student