



О.А. Струк, А.Р. Грицик, А.О. Клименко

ЗМІНА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПУХЛИНИ ЕРЛІХА

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: водний екстракт, водно-спиртовий екстракт, кореневища з коренями гадючника шестипелюсткового, протипухлинна дія, асцитна карцинома Ерліха.

Ключевые слова: водный экстракт, водно-спиртовой экстракт, корневища с корнями лабазника шестилепестного, противоопухолевое действие, асцитная карцинома Эрлиха.

Key words: aqueous extract, aqueous-alcoholic extract, *Filipendula hexapetala* rhizomes with roots, antineoplastic action, Ehrlich's ascitic carcinoma.

Вивчено показники гомеостазу при лікуванні експериментальної пухлини Ерліха екстрактами кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового. Використання водно-спиртового екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового призводить до нормалізації досліджуваних показників або тенденції до їх нормалізації. На фоні покращення зазначених показників у тварин Іа основної групи коефіцієнт гальмування росту асцитної карциноми Ерліха на 7 та 14 добу експерименту становить 62,3% та 65,8% відповідно.

Изучены показатели гомеостаза при лечении экспериментальной опухоли Эрлиха экстрактами кореневищ с корнями лабазника шестилепестного. Использование водно-спиртового экстракта кореневищ с корнями лабазника шестилепестного приводит к нормализации исследуемых показателей или тенденции к их нормализации. На фоне улучшения указанных показателей у животных Іа основной группы коэффициент торможения роста асцитной карциномы Эрлиха на 7 и 14 сутки эксперимента представляет 62,3% и 65,8% соответственно.

During the treatment of the experimental Ehrlich's carcinoma by *Filipendula hexapetala* rhizomes with roots extracts homeostasis indicators were studied. Use of aqueous-alcoholic extract of *Filipendula hexapetala* rhizomes with roots gives rise to normalization of studied indicators or tendency to their normalizations. Against the background of improvement of the above mentioned indicators in Іа main group animals coefficient of growth inhibition of Ehrlich's ascitic carcinoma to the 7th and the 14th days of the experiment shows 62,3 % and 65,8 % accordingly.

На сучасному етапі створення нових лікарських препаратів все більшу увагу приділяють лікарським препаратам з лікарської рослинної сировини.

Фармакологічна дія гадючника шестипелюсткового зумовлена наявністю дубильних речовин, флавоноїдів, гідроксикоричних та органічних кислот, аскорбінової кислоти. У науковій і народній медицині використовують відвар кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового, що має протизапальну, в'язучу та протипухлинну дію. Кореневище з коренями гадючника шестипелюсткового входить до складу збору №1 для виготовлення мікстури за прописом Здренко, а також при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, для лікування онкологічних захворювань [1–4].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення окремих показників гомеостазу при лікуванні експериментальної пухлини Ерліха водно-спиртовим і водним екстрактами кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведено на 60 білих мишах масою 20–24 г, яких розподілили на групи:

Іа – основна група, імплантовано карциному Ерліха, ліковані з застосуванням водно-спиртового екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового (n=14);

Іа – основна група, імплантовано карциному Ерліха, ліковані з застосуванням водного екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового (n=14);

ІІа – інтактні тварини, норма (n=10);

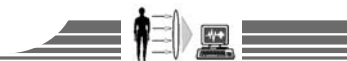
ІV – контрольна, імплантовано асцитну карциному Ерліха, не ліковані (n=14);

Дослідження проводили у динаміці з визначенням показників на 7 і 14 день. Мишей присипляли під ефірним наркозом і забирали на дослідження кров і тушку мишей без кишківника. В крові досліджували вміст еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну та активності ферментів церулоплазміну, каталази й насиченість залізом трансферину. В тушках мишей визначали вміст мікроелементів Fe, Cu, Zn і Co.

Асцитний рак Ерліха прищеплювали мишам шляхом введення в стерильних умовах у черевну порожнину 0,2 мл 7–8 денної асцитної рідини (n=1*10⁶ клітин пухлини Ерліха). Через 24 год після щеплення, щоденно під час 10 днів вводили інтраабдомінально розчин водно-спиртового та водного екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового тваринам Іа та ІІа груп відповідно.

Аналіз вмісту еритроцитів, лейкоцитів і гемоглобіну (рис. 1–3) свідчить, що в процесі росту карциноми Ерліха у мишей контрольної групи, поряд з наростанням вмісту асцитної рідини в очеревинній порожнині, спостерігається достовірне зниження кількості еритроцитів та гемоглобіну крові на 7 і 14 день дослідження. Рівень лейкоцитів зростав і на 14 день експерименту у 2,2 рази перевищував норму [5].

При лікуванні тварин Іа основної групи водно-спиртовим екстрактом кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового спостерігалась нормалізація вмісту



еритроцитів і гемоглобіну уже на 7 день. Кількість лейкоцитів у крові нормалізувалась лише на 14 день дослідження.

Лікування водним екстрактом кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового тварин Іа основної групи виявляло значно менший ефект. Вміст еритроцитів, лейкоцитів і гемоглобіну майже не відрізнявся від показників, встановлених у контрольній групі тварин, і на завершення експерименту до фізіологічної норми не повертався (рис. 1–3).

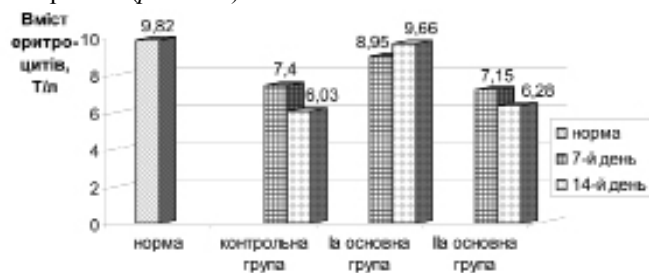


Рис. 1. Динаміка вмісту еритроцитів.

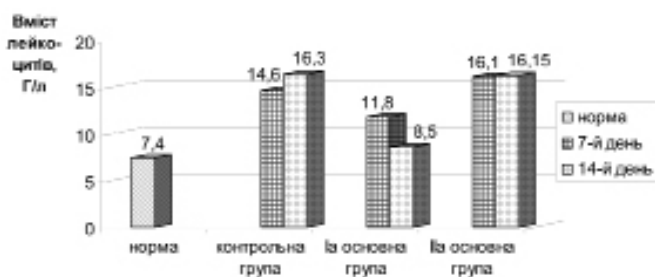


Рис. 2. Динаміка вмісту лейкоцитів.

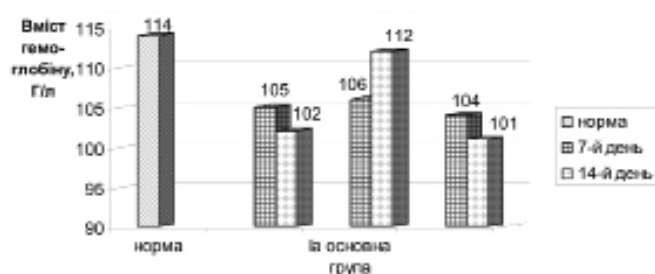


Рис. 3. Динаміка вмісту гемоглобіну.

Показники активності ферментів в динаміці розвитку асцитної карциноми Ерліха в процесі лікування.

Розвиток асцитної карциноми Ерліха в організмі контрольної групи мишей викликав достовірне зниження активності ферментів церулоплазміну, каталази та насиченості залізом трансферину під час всього експерименту (табл. 1), що свідчить про значне виснаження антиоксидантної системи в організмі тварин.

При лікуванні тварин Іа основної групи з імплантованою карциномою Ерліха з використанням водно-спиртового екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового, активність каталази та насиченість залізом трансферину нормалізувалась на 7 день експерименту, тоді як активність церулоплазміну поступово наростала і на 14 день дослідження відповідала фізіологічній нормі.

При інтраабдомінальному введенні водного екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового тваринам Іа основної групи під час всього періоду дослідження не виявлено позитивного впливу зниження активності досліджуваних ферментів.

Тканини й органи тварин характеризуються відповідним ступенем насиченості мікроелементами – металами, що відіграють роль базисних модуляторів для синтезу органічних структур і біологічно активних речовин, підтримуючи стабільність гомеостазу в здоровому організмі.

Особливістю біологічної дії мікроелементів як біотиків є активування більшості ферментативних систем у тканинах організму, стимулювання процесів тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічних реакцій, синтез біологічно активних речовин, метаболізм нуклеїнових кислот, білків, вуглеводів, ліпідів, а також корекцію рівня вільнорадикальних процесів, залежно від змін, що відбуваються в кількісному вмісті мікроелементів у тканинах і органах організму [6,7].

При стресових ситуаціях, що супроводжуються злоскісним ростом, наступають зрушення в перерозподілі вмісту мікроелементів-металів у тканинах настільки швидко, що організм не встигає адаптуватись до змін метаболічних процесів, які вони коригують, сприяючи накопиченню неспецифічних біологічно активних продуктів для нормальної життєдіяльності, зумовлюючи наростання ендотоксикозу до рівня, несумісного з життям.

Дослідження вмісту мікроелементів у тушках мишей контрольної групи, свідчать, що розвиток асцитної карциноми Ерліха зумовлює достовірну втрату мікроелементів Fe, Cu, Zn, Co в організмі тварин під час експерименту (рис. 4).

Таблиця 1

Показники активності ферментів в динаміці розвитку карциноми Ерліха в процесі лікування

Показник	Норма (n=10)	7-й день			14-й день		
		Контроль (n=7)	Основні групи		Контроль (n=7)	Основні групи	
			Ia (n=7)	Ia (n=7)		Ia (n=7)	Ia (n=7)
Церулоплазмін, ум. од.	16,23±0,37	14,58±0,63*	14,28±0,52*	11,50±0,51*	12,56±0,46*	15,10±0,47	11,28±0,49*
Трансферин, ум. од.	0,18±0,003	0,15±0,004*	0,16±0,006	0,14±0,004*	0,14±0,004*	0,17±0,004	0,14±0,006*
Каталаза, мг H ₂ O ₂ /мл	4,45±0,15	3,45±0,10*	4,08±0,15	3,58±0,11*	3,48±0,15*	4,28±0,14	3,28±0,4*

Примітка: *P<0,05 – вірогідність різниці показників з величинами до норми.

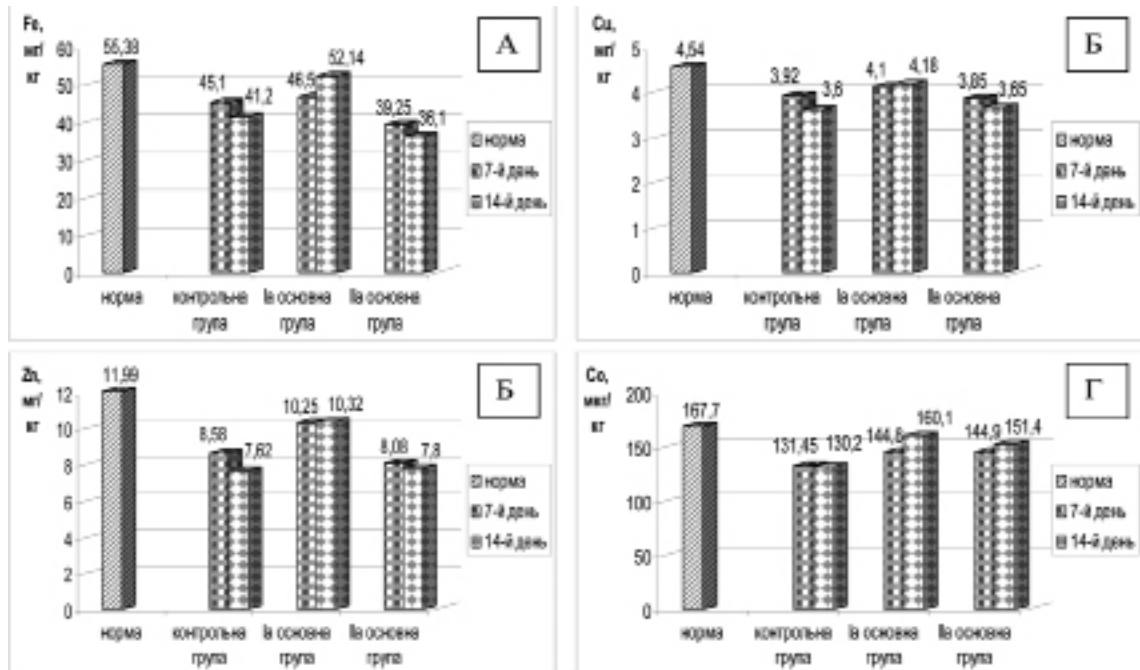


Рис. 4. Динаміка вмісту заліза (А), міді (Б), цинку (В) та кобальту (Г) в тушках мишей.

Результати аналізу показників вмісту мікроелементів у тушках мишей у динаміці розвитку карциноми Ерліха в процесі лікування наведено на рис. 4. Дефіцит заліза в організмі мишей під впливом злоякісного росту є важливим патогенетичним показником, що зумовлює зниження доставки кисню до клітин, сприяє гальмуванню синтезу залізов'язуючих білків, зокрема трансферину, та пригнічення імунного статусу організму, що супроводжується гальмуванням синтезу антитіл лімфоцитами, зниженню фагоцитарної функції лейкоцитів, а також зумовлює суттєвий вплив на кількість і якість гуморальних показників природного й набутого імунітету: опсонінів, преципітинів, аглютинінів, комплементів з'язуючих антитіл, антиоксидантів [7–9].

Застосування водного екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового з лікувальною метою у II основній групі мишей не впливало на прогресуюче зниження вмісту заліза в тушках піддослідних тварин. У I основній групі під впливом лікування водно-спиртовим екстрактом кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового спостерігалась ретенція заліза в організмі мишей, що 14 день досліду відповідало фізіологічній нормі й становило $52,14 \pm 0,66$ мг/кг ($P > 0,05$).

Мідь як біоелемент входить до складу ферментів, зокрема церулоплазміну, і стимулює процеси гемоглобіноутворення за рахунок посилення утилізації заліза [10,11]. Встановлене достовірне зниження концентрації міді в організмі контрольної групи мишей і низький рівень мідьвмісного ферменту церулоплазміну виявляється недостатнім для забезпечення повноти насиченості залізом трансферину, що сприяє активації вільнорадикальних процесів на фоні інтенсифікації злоякісного росту [12,13]. У II основній групі тварин застосування у лікуванні водного екстракту

кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового не проявляло позитивної дії на прогресуючий розвиток дефіциту міді в організмі.

Використання водно-спиртового екстракту у I дослідній групі з імплантованою карциномою Ерліха зумовлювало поступове наростання концентрації цього елемента $4,18 \pm 0,09$ мг/кг, але до фізіологічної норми не поверталось.

Цинк є основним біоелементом, що регулює активність імунної системи, модулює вироблення цитокінів, стабілізує формування антиоксидантного статусу в організмі [14,15]. Тому встановлене зниження вмісту цинку в організмі контрольної групи мишей на фоні розвитку асцитної карциноми Ерліха розглядається як один із патогенетичних механізмів, що сприяє ослабленню як гуморального, так і клітинного імунітету на фоні інтенсифікації злоякісного росту. Застосування водного екстракту з лікувальною метою у мишей II основної групи не мало позитивного впливу на поступове наростання дефіциту цинку в організмі, концентрація якого на 14 день експерименту становила $7,80 \pm 0,26$ мг/кг при нормі $11,99 \pm 0,38$ мг/кг.

Під впливом водно-спиртового екстракту лікування мишей Ia основної групи спостерігалось поступове наростання вмісту цинку в тушках мишей до $10,32 \pm 0,28$ мг/кг, але до фізіологічної норми не поверталось.

Кобальт відіграє важливу роль у процесах кровотворення, посилюючи іонізацію і резорбцію заліза з наступним його включенням у молекулу гемоглобіну. В контрольній групі мишей з імплантованою карциномою Ерліха виявлено достовірне зниження цього біоелемента в тушках мишей на 14 день експерименту, що становило $130,2 \pm 1,75$ мкг/кг при нормі $167,7 \pm 4,62$ мкг/кг. Лікування із застосуванням водного



екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового зумовлювало поступове наростання його вмісту на кінець експерименту до $151,4 \pm 4,8$ мкг/кг, але фізіологічної норми не досягало. Під впливом водно-спиртового екстракту концентрація кобальту в організмі дослідних тварин I основної групи нормалізувалась.

ВИСНОВКИ

Розвиток експериментальної асцитної карциноми Ерліха супроводжується зниженням вмісту еритроцитів, гемоглобіну і наростанням кількості лейкоцитів. Поряд з цим відбувається достовірне зниження активності церулоплазміну, каталази, насиченості залізом трансферину в крові та значної втрати вмісту мікроелементів Fe, Cu, Zn і Co у тушках мишей. Ці дані свідчать про глибокі порушення процесів кровотворення, зумовлених різким порушенням гомеостазу мікроелементів в організмі тварин за рахунок дефіциту залізу й міді, що підтверджується дослідженнями та вираженим зниженням активності мідь- і залізо залежних металопротеїнів церулоплазміну, каталази та насиченості залізом трансферину. Останні дані свідчать також про глибоке виснаження антиоксидантного захисту в організмі дослідних тварин.

Під впливом застосованого лікування мишей з імплантованою карциномою Ерліха з використанням водно-спиртового екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового спостерігалась нормалізація досліджуваних показників або тенденція до нормалізації більшості з них. На фоні покращення зазначених показників у тварин Ia основної групи коефіцієнт гальмування росту асцитної карциноми Ерліха становив на 7 та 14 добу 62,3% та 65,8% відповідно. Застосування водного екстракту кореневищ з коренями гадючника шестипелюсткового у тварин IIa основної групи проявляло меншу ефективність на досліджувані показники. Так, коефіцієнт гальмування росту пухлини становив 39,1% на 7 та 30,6% на 14 добу експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Собецкий В.В.* Нетрадиционные методы лечения рака /

- Собецкий В.В.* – К.: Здоров'я, 1999. – 37 с.
- Беспалов В.Г.* Антисканцерогенные и противодиабетические свойства цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim / *В.Г. Беспалов, А.Ю. Лимаренко, А.С. Петров и др.* // Растит. ресурсы. – 1993. – Т. 3, Вып. 1. – С. 9–18.
 - Мансимова О.В.* Иммуномодулирующая активность лабазника шестилепестного: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.36 / *О.В. Мансимова.* – Курский гос. мед. ун-т. – Курск, 1999. – 21 с.
 - Гладун Я.Д.* Цитотоксическое и антибластическое действие лабазника шестилепестного на карциному Эрлиха и саркому Крокера / *Я.Д. Гладун* // Вопросы экспериментальной онкологии. – К., 1968. – Вып. 3. – С. 182–186.
 - Лабораторні методи дослідження в клініці / Под. ред. *В.В. Меншикова.* – М.: Медицина, 1987. – С. 189–190.
 - Башикірова Г.* Біологічна роль деяких есенціальних макро- та мікроелементів (Огляд) / *Г. Башикірова, А. Руденко* // Ліки України. – 2004. – №10. – С. 59–65.
 - Барашков Г.К.* Микроэлементы и практика медицины / *Г.К. Барашков, Л.И. Зайцева* // Врач – 2004. – №10. – С. 45–48.
 - Аликсеенко И.Ф.* Железодефицитные состояния / *Аликсеенко И.Ф.* – М., 1996. – 192 с.
 - Selligman P.A.* Lymphocyte proliferation controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways / *P.A. Selligman, Y. Kovar, E.W. Yelfand* // Pathobiol. – 1992. – Vol. 60, №1. – P. 19–26.
 - Козакова Л.М.* Иммуитет при дефиците железа / *Л.М. Козакова, Макрутин И.М.* // Педиатрия. – 1992. – №10–12. – С. 71–75.
 - Atanasiu R.L.* Direct evidence of ceruloplasmin antioxidant properties / *R.L. Atanasiu, D. Stead, M.A. Mettescu, K. Verydic.* // Mol. Cell. Biochem. – 1998. – Vol. 198, №1–2. – P. 127–135.
 - Prohaska Y.R.* Rodent models demonstrate biochemical and behavioral consequence of maternal copper deficiency / *Y.R. Prohaska* // Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, Вып. 1. – С. 29–33.
 - Beard Y.L.* Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy / *Y.L. Beard* // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, №5. – P. 1288–1294.
 - Pynart I.M.* Iron intake and iron status in adult Belgian women / *I.M. Pynart, C. Matthyse, M.Y. Bellemans* // Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, Вып. 1. – С. 49–53.
 - Prasad A.S.* Zinc and immunity / *A.S. Prasad* // Moll. Cell. Biochem. – 1998. – Vol. 188, №1–2. – P. 63–69.

Відомості про авторів:

Струк О.А., асистент каф. хімії фармацевтичного факультету ІФНМУ.

Грицик А.Р., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармації ІФНМУ.

Клименко А.О., д. мед. н., професор каф. біологічної та медичної хімії з курсом фізикоїдної та біонеорганічної хімії ІФНМУ.

Адреса для листування:

Струк Оксана Анатоліївна. 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, каф. хімії фармфакультету ІФНМУ.

Тел: (0342) 50 27 20.