

Р.В. Карпова¹, Е.В. Бочаров², И.В. Казеев¹, В.Г. Кучеряну², О.А. Бочарова¹

Радиозащитная эффективность мультифитоадаптогена в опытах на собаках

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, Каширское ш., 24

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, Москва, 125315, Балтийская ул., 8

В работе изучена радиозащитная эффективность мультифитоадаптогена (МФА) на собаках при различных режимах γ -облучения и применения препарата. Исследование проводили на 42 беспородных собаках. Собаки опытных групп получали МФА с питьевой водой в виде 15%-ного раствора в течение 2 недель до облучения (профилактический вариант), в течение 2 недель до и 2 недель после облучения (лечебно-профилактический вариант), а также в течение 2 недель после облучения (лечебный вариант). Собаки контрольной группы получали в качестве питья воду на фоне облучения. Животных подвергали общему острому γ -облучению в дозе 3,5 Гр с мощностью дозы 1,98 Гр/мин и общему пролонгированному γ -облучению в дозе 8,0 Гр с мощностью дозы 1,0 сГр/мин. Эффективность препарата оценивали по выживаемости и продолжительности жизни животных после облучения. В условиях острого и пролонгированного γ -облучения МФА повысил выживаемость собак во всех вариантах применения (профилактическом, лечебно-профилактическом и лечебном). Результаты позволяют полагать, что МФА обладает потенциальным радиозащитным эффектом, обусловленным его иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, мультифитоадаптоген, радиозащитная эффективность

R.V. Karpova¹, E.V. Bocharov², I.V. Kazeev¹, V.G. Kucheryanu², O.A. Bocharova¹

Investigation of multiplytoadaptogene anti-radiation efficacy in dogs experiments

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

The purpose of the work was to elucidate the radioprotective efficacy of multiplytoadaptogene (MPA) in dogs in various conditions of gamma radiation and MPA application. Dogs were given 15% MPA solution with drinking water in 3,6 ml/kg dose per day 2 weeks before the radiating (preventive application), 2 weeks before and 2 weeks after the radiating (preventive and therapeutic application) as well as 2 weeks after the radiating only (therapeutic application). Animals of control groups received radiation. Dogs were exposed to 3,5 Gy acute radiation and 8,0 Gy prolonged radiation. There were no survived dogs in control groups. At the same time MPA increased dogs survival in preventive, preventive and therapeutic as well as therapeutic applications after 3,5 Gy acute radiation and after 8,0 Gy prolonged radiation. MPA improved the somatic state, interfere with leukocytes amount in blood. The data obtained suggest the radioprotective efficacy of MPA.

Key words: ionizing radiation, multiplytoadaptogen, anti-radiation efficacy

В последние годы проблема противорадиационной защиты и изыскание новых радиопротекторов из различных классов химических и природных соединений приобретает все большую актуальность в связи с расширением сфер использования источников ионизирующих излучений.

Перспективными в этом направлении являются растительные адаптогены, которые не обладают специфическим противолучевым действием, но способны повышать общую сопротивляемость организма к раз-

личным неблагоприятным факторам, в частности, к радиации [8, 10]. У фитоадаптогенов выявлены антиоксидантные, антимуtagenные и иммуномодулирующие свойства, что является важным фактором для проявления их радиозащитного эффекта [9, 11, 12].

Мультифитоадаптоген (МФА) состоит из компонентов экстрактов сорока растений, включенных в Госфармакопею РФ, в том числе женьшеня, родиолы, элеутерококка, лимонника, калгана, можжевельника, сосновых и березовых почек, солодки, шиповника и др. Разработаны способы его биологической и химической стандартизации [1, 7]. МФА обладает антиоксидантным, иммуномодулирующим, антимуtagenным действием [2—6].

Для корреспонденции: Карпова Регина Васильевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. E-mail: planta39@rambler.ru

Цель работы — изучение радиозащитной эффективности МФА на крупных лабораторных животных (собаках) при различных режимах γ -облучения и применения препарата.

Методика

Исследование проводили на 42 беспородных собаках обоего пола с исходной массой $15,5 \pm 0,5$ кг. Условия γ -облучения:

1) острое облучение собак в дозе 3,5 Гр на цезиевой установке ИГУР (^{137}Cs) с мощностью дозы 1,98 Гр/мин;

2) пролонгированное облучение собак в дозе 8,0 Гр на установке ГУБ-1 (^{137}Cs) с мощностью дозы 1 сГр/мин.

Животные были разделены на 4 группы.

Опытные группы:

1 — собаки, подвергшиеся γ -облучению и получавшие МФА в профилактическом режиме в течение 2 недель до облучения;

2 — собаки, подвергшиеся γ -облучению и получавшие МФА в лечебно-профилактическом режиме в течение 2 недель до и 2 недель после облучения;

3 — собаки, подвергшиеся γ -облучению и получавшие МФА в лечебном режиме в течение 2 недель после облучения.

4-я группа, контрольная, — животные, подвергшиеся острому или пролонгированному γ -облучению и получавшие в качестве питья только воду.

Животные опытных групп получали МФА в виде 15% раствора в дозе 3,6 мл/кг в сут., рассчитанной на основании предыдущих исследований [1, 3].

Основными критериями радиозащитного действия МФА являлись выживаемость облученных собак, а также средняя продолжительность жизни погибших собак (СПЖ). Дополнительно оценивали общее состояние животных, динамику веса, уровень лейкоцитов в периферической крови.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Анализ выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера с определением статистической достоверности различия между группами с использованием критерия F-Кокса и χ^2 .

Результаты и обсуждение

При остром облучении наибольшая эффективность МФА (33,3% выживаемости) выявлена в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах выживаемость собак составила 25 и 20% соответственно. В контрольной группе наблюдали полную гибель животных. СПЖ погибших собак опытных групп статистически значимо увеличилась в 1,3 раза. Применение МФА при остром облучении препятствовало снижению числа лейкоцитов в периферической крови собак (табл. 1).

Анализ кривых выживаемости собак (рис. 1) с использованием критерия F-Кокса выявил статистически значимые различия между опытными и контрольной группами ($p_{1-К} < 0,01$; $p_{2-К} < 0,04$; $p_{3-К} = 0,04$).

При пролонгированном облучении выживаемость собак в 1-й группе составила 40%. Ниже оказалась выживаемость животных во 2-й и 3-й группах (20%). В контрольной группе ни одно животное не выжило. СПЖ погибших собак 1-й и 2-й групп увеличилась в среднем в 1,3 раза. Применение МФА при пролонгированном облучении препятствовало снижению числа лейкоцитов в периферической крови собак (табл. 2).

Использование критерия F-Кокса позволило выявить статистически значимые расхождения кривых выживаемости между данными групп профилактического и лечебно-профилактического применения МФА и контрольной группы ($p_{1-К} < 0,02$; $p_{2-К} < 0,04$) (рис. 2).

Вместе с тем, суммируя данные опытов при остром и пролонгированном облучении, МФА при всех вариантах применения обуславливал статистически значимое повышение выживаемости собак до 26,7% ($p < 0,05$) при 100%-ной гибели животных в контрольной на облучение группе.

У контрольных собак наблюдали проявления лучевой болезни III степени тяжести с поражением кроветворения к 10-м суткам, вялостью, потерей аппетита и веса, отеком конечностей и морды, ангиной. У животных опытных групп течение лучевого поражения проходило в более легкой форме (II степень тяжести). Следует отметить, что при пролонгированном облучении в группах животных с профилактическим и лечебно-профилактическим введением МФА средний уровень лейкоцитов в периферической крови к 10-м суткам наблюдения после облучения не снижался менее 1,0 тыс./мм³.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют, что при остром и пролонгированном γ -облучении мультифитоадаптоген повысил радиорезистентность собак во всех вариантах применения (профилактическом, лечебно-профилактическом и лечебном).

Следует отметить, что до настоящего времени все опубликованные результаты противолучевой активности растительных адаптогенов получены в опытах на мышах. Поэтому изучение противолучевой активности МФА в терапевтических дозах у собак представляет собой научный и практический интерес. При двух различных режимах лучевого воздействия, остром и пролонгированном, получен определенный положительный результат. Это расширяет перспективу практического применения МФА и дает основание сделать вывод о возможности применения ее в качестве активного адаптогена, обладающего противолучевым эффектом.

Таблица 1

Радиозащитное действие мультифитоадаптогена в опытах на собаках в условиях острого γ -облучения в дозе 3,5 Гр

№ группы (условия эксперимента)	Количество собак в группе	Количество выживших собак	Выживаемость собак* (%)	Количество лейкоцитов в крови		Степень тяжести лучевой болезни	СПЖ погибших собак (сут.)
				Сут.	Тыс./мм ³		
1. (МФА + О)	6	2	33,3	10	1,1	II	16,0 ± 0,7
2. (МФА + О + МФА)	4	1	25,0	10	0,9	II	15,7 ± 0,9
3. (О + МФА)	5	1	20,0	10	0,8	II	14,8 ± 0,5
4. (Контроль)	6	0	0	10	0,5	III	11,8 ± 0,8
p			p _{1-к} > 0,05** p _{2-к} > 0,05** p _{3-к} > 0,05**				p _{1-к} = 0,007*** p _{2-к} = 0,02*** p _{3-к} = 0,03***

Примечание. МФА — применение препарата; О — облучение; * — наблюдение в течение 30 дней; ** — по критерию χ^2 ; *** — по критерию Стьюдента.

Таблица 2

Радиозащитное действие мультифитоадаптогена в опытах на собаках в условиях пролонгированного γ -облучения в дозе 8,0 Гр

№ группы (условия эксперимента)	Количество собак в группе	Количество выживших собак	Выживаемость собак* (%)	Количество лейкоцитов в крови		Степень тяжести ОЛБ	СПЖ погибших собак (сут.)
				Сут.	Тыс./мм ³		
1. (МФА + О)	5	2	40,0	10	1,5	II	14,3 ± 0,9
2. (МФА + О + МФА)	5	1	20,0	10	1,3	II	13,2 ± 0,6
3. (О + МФА)	5	1	20,0	10	0,8	III	12,3 ± 0,9
4. (Контроль)	6	0	0	10	0,4	III	10,8 ± 0,8
p			p _{1-к} > 0,05** p _{2-к} > 0,05** p _{3-к} > 0,05**				p _{1-к} = 0,03*** p _{2-к} = 0,03*** p _{3-к} = 0,3***

Примечание. МФА — применение препарата; О — облучение; * — наблюдение в течение 30 дней; ** — по критерию χ^2 ; *** — по критерию Стьюдента.

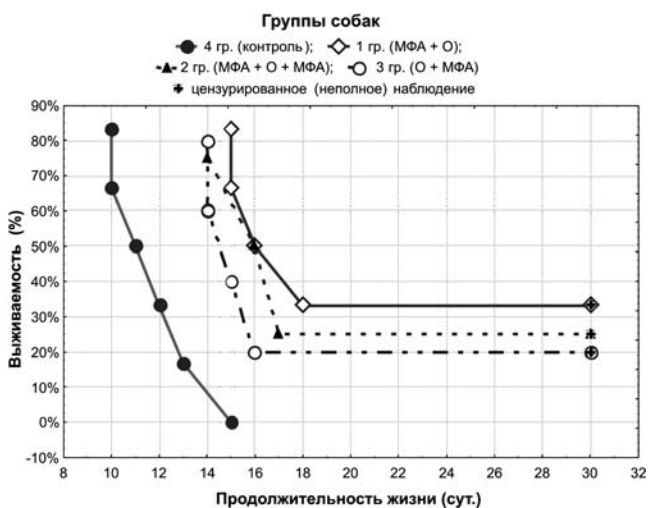


Рис. 1. Кривые выживаемости собак при разных вариантах применения МФА в условиях острого γ -облучения в дозе 3,5 Гр (по методу Каплан–Мейера): МФА — применение препарата; О — облучение; p_{1-к} < 0,01; p_{2-к} < 0,04; p_{3-к} = 0,04 (по критерию F-Кокса).

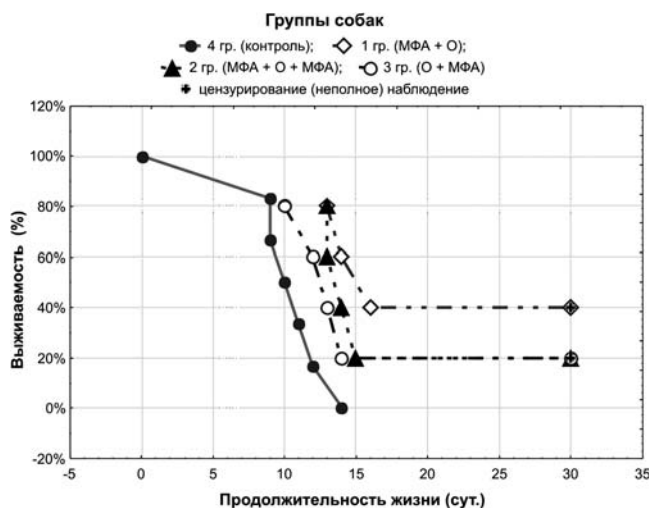


Рис. 2. Кривые выживаемости собак при разных вариантах применения МФА в условиях пролонгированного γ -облучения в дозе 8,0 Гр (по методу Каплан–Мейера): МФА — применение препарата; О — облучение; p_{1-к} < 0,02; p_{2-к} < 0,04; p_{3-к} = 0,2 (по критерию F-Кокса).

Авторы выражают благодарность канд. мед. наук Знаменскому В.В., канд. мед. наук Щеголевой Р.А., канд. биол. наук Лисиной Н.И. за помощь в работе и предоставленные материалы.

Список литературы

1. Бочарова О.А., Лыженкова М.А., Куренная О.Н. и др. Способ биологического контроля комплексного фитоадаптогена // Бюлл. exper. биол. и мед. — 2003. — Т. 136, №12. — С. 694—696.
2. Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л. и др. Роль адгезионных нарушений в патогенезе лейкоплакии и возможности их коррекции неспецифическим иммуномодулятором // Иммунология. — 2004. — Т. 25, №1. — С. 36—43.
3. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Карпова Р.В. и др. Коррекция клинических и иммунобиологических показателей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы фитоадаптогеном // Бюлл. exper. биол. и мед. — 2006. — Т. 141, №5. — С. 555—559.
4. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии (на примере изучения Фитомикса-40). — М.: МИА, 2008. — 218 с.
5. Бочарова О.А., Давыдов М.И., Клименков А.А. и др. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка // Бюлл. exper. биол. и мед. — 2009. — Т. 148, №7. — С. 96—99.
6. Бочков Н.П., Бочарова О.А., Аксенов А.А. и др. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 15—19.
7. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ // Вопр. биол. мед. фарм. химии. — 2012. — №10. — С. 52—59.
8. Arora R., Gupta D., Chawla R. et al. Radioprotection by plant products: present status and future prospects // Phytother. Res. — 2005. — Vol. 19, №1. — P. 1—22.
9. Chae S., Kang K., Youn U. et al. Comparative Study of the Potential Antioxidant Activities of Ginsenosides // J. Food Biochem. — 2010. — Vol. 34. — P. 31—43.
10. Chen N., Zhao S. Radioprotection related activities of medicinal plant // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi — 2007. — Vol. 32, №13. — P. 1263—1266.
11. Goel H., Bala M., Prasad J. et al. Radioprotection by *Rhodiola imbricata* in mice against whole-body lethal irradiation // J. Med. Food. — 2006. — Vol. 9, №2. — P. 154—160.
12. Jin Y., Kotakadi V., Ying L. et al. American ginseng suppresses inflammation and DNA damage associated with mouse colitis // Carcinogenesis. — 2008. — Vol. 29, №12. — P. 2351—2359.

Поступила 31.10.13

Сведения об авторах:

Бочаров Евгений Валерианович, канд. мед. наук, старш. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Казеев Илья Владимирович, канд. техн. наук, старш. науч. сотр. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Кучеряну Валериан Григорьевич, д-р мед. наук, главн. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Бочарова Ольга Алексеевна, д-р биол. наук, зав. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН