

УДК 582.739: 577.122

О. М. ШАТАЛОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГІДРОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ СОЇ НА МОДЕЛІ ДОКСОРУБІЦИНІНДУКОВАНОГО КАТАБОЛІЗМУ У ЩУРІВ

*Проведено дослідження анаболічної активності гідрофільного екстракту з трави сої (ГЕТС) на моделі доксорубіциніндукованого катаболізму у щурів. Експериментально доведено, що лікувально-профілактичне введення ГЕТС за умов індукованого катаболізму перешкоджає розвитку органічних порушень білкового обміну на ранніх етапах патології. Його анаболічна активність відображається збереженням маси тіла, внутрішніх органів, менш виразними змінами з боку активності АсАТ, КФК позитивним впливом на функціональний стан нирок. За ступенем терапевтичного ефекту ГЕТС перевищує референс-препарат рибоксин.*

*Ключові слова:* соя, анаболічна дія, катаболізм, доксорубіцин.

### ВСТУП

Відомо, що при перевищенні кумулятивної дози доксорубіцину більше ніж 450-550 мг/кг розвивається симптоматичний комплекс, який характеризується різким зхудненням, загальмованістю, підвищеною втомлюваністю, розладами з боку шлунково-кишкового тракту (діареєю), а також клінічними проявами дилатаційної кардіоміопатії. Ураження міокарду при використанні доксорубіцину викликається його безпосереднім токсичним впливом з пошкодженням мембран кардіоміоцитів, а також пов'язане з оксидантним стресом [3]. Однак механізм специфічної дії доксорубіцину обумовлений пригніченням синтезу нуклеїнових кислот та білка за рахунок здатності інгібувати топоізомеразу II. Описана симптоматика характеризує зниження анаболічних і значне підвищення катаболічних процесів під впливом великих доз доксорубіцину [3, 10].

На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В.С. був отриманий гідрофільний екстракт з трави сої (ГЕТС), який у попередніх дослідженнях проявив анаболічну активність [5, 8]. Доцільність проведення такого дослідження для ГЕТС обумовлена наявністю в його складі флавоноїдів та ізофлавоноїдів, які, за даними літератури, здатні моделювати дію гормонів, зокрема тих, що впливають на обмінні процеси в організмі й у фізіологічних умовах

стимулюють або гальмують біосинтез білків [2, 4, 7]. Метою представленого дослідження було вивчення анаболічної дії ГЕТС за умов моделі патології – доксорубіциніндукованого катаболізму у щурів.

### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились на 40 білих щурах обох статей масою 190-220 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію [6]. Модельну патологію викликали шляхом однократного введення у хвостову вену щурів доксорубіцину виробництва Київмедпрепарат у дозі 20 мг/кг. Тварини були розподілені на 4 групи по 10 у кожній: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія без лікування; 3 – тварини з патологією, яких лікували ГЕТС у дозі 100 мг/кг, 4 – тварини з патологією, яких лікували референс-препаратом рибоксином у дозі 110 мг/кг. ГЕТС та референс-препарат вводили перорально один раз на добу протягом тижня до моделювання патології та 4 дні на фоні кардіоміопатії та генералізованого катаболізму.

Функціональний стан серцевого м'яза щурів оцінювали під барбаміловим наркозом за даними показників електрокардіографії (ЕКГ). На 4 добу після введення доксорубіцину оцінювали відсоток загибелі тварин у групах, а решту щурів виводили із експерименту методом декапітації під тіопенталовим наркозом. Виявлення метаболічних та дистрофічних порушень у тканині міокарда здійснювали після евтаназії за значен-

ням загального білку у тканині серця, активністю ферментів аспаратамінотрансферази (АсАТ) та креатинфосфокінази (КФК) у сироватці крові з використанням діагностичних тест-наборів «Lachema». Для оцінки анаболічної активності екстракту сої на обраній моделі визначали динаміку маси тіла, масу та ваговий коефіцієнт внутрішніх органів (печінки, серця, нирок, селезінки) тварин, вміст білка у тканинах (за методом Лоурі в модифікації Міллера) [9], добовий спонтанний діурез, а також вміст сечовини у сечі та крові дослідних тварин [1].

Препаратом порівняння у даному експерименті був обраний рибоксин – нестероїдний анаболічний засіб, який впливає на обмінні й енергетичні процеси в організмі та використовується переважно при дистрофічних станах серця.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані результати досліджень показали, що введення доксорубіцину на 4-ту добу експерименту призвело до загибелі 3 тварин в групі контрольної патології. Лікувально-профілактичне введення дослідним щурам ГЕТС у дозі 100 мг/кг насамперед забезпечило 100 % виживання тварин, а використання рибоксину у дозі 110 мг/кг

підвищило виживання щурів до 80 % (проти 70 % в групі контрольної патології).

Дані щодо зміни маси тілі та внутрішніх органів наведені у табл. 1.

Зміни дистрофічного характеру, що спровоковані використанням доксорубіцину, супроводжувались значним зниженням маси тіла щурів групи контрольної патології у порівнянні з відповідними даними (в середньому на 19,4 %) табл. 1. За той же час інтактні тварини та щури, які отримували ГЕТС практично не схудли, тоді як маса тіла щурів, що отримували референс-препарат, зменшилася практично до рівня показників тварин групи контрольної патології.

За інтегральним показником анаболічної дії – загальною масою тіла, – ГЕТС майже в 3 рази перевищує анаболічний ефект референс-препарату рибоксину. За даними табл. 1 видно, що в групі контрольної патології у порівнянні з тваринами інтактного контролю, відмічається зниження маси всіх внутрішніх органів, а особливо селезінки. ГЕТС здійснює захисний ефект, що сприяє збільшенню маси печінки, серця та селезінки у порівнянні з тваринами групи контрольної патології відповідно на 28, 13,4 і 88 %. Маса внутрішніх органів щурів, які отримували

Таблиця 1

### ВПЛИВ ГЕТС НА МАСУ ТІЛА І ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ В УМОВАХ ДОКСОРУБІЦИНІНДУКОВАНОГО КАТАБОЛІЗМУ (M±M), N=10

Умови дослідів	Втрата маси тіла щурів, г	Маса внутрішніх органів, г			
		Печінка	Серце	Нирка права	Селезінка
Інтактний контроль	–	6,20±0,22	0,59±0,008	0,61±0,023	0,64±0,012
Контрольна патологія	35,63±1,99	5,33±0,35	0,49±0,021*	0,57±0,008	0,18±0,023*
Патологія+ГЕТС, 100мг/кг	10,0±2,4**/**	6,84±0,23 **/**	0,56±0,018**	0,61±0,027	0,33±0,017 **/**
Патологія+ рибоксин 110 мг/кг	28,75±2,8	5,29±0,23*	0,52±0,013	0,59±0,01	0,18±0,014*

Примітка. \*  $p \leq 0,05$  розбіжність вірогідна по відношенню до інтактного контролю; \*\*  $p \leq 0,05$  розбіжність вірогідна по відношенню до контрольної патології; \*\*\*  $p \leq 0,05$  розбіжність вірогідна по відношенню до рибоксину.

Таблиця 2

### ВПЛИВ ГЕТС НА ВМІСТ ЗАГАЛЬНОГО БІЛКУ У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ ЩУРІВ В УМОВАХ ДОКСОРУБІЦИНІНДУКОВАНОГО КАТАБОЛІЗМУ (M±M), N=10.

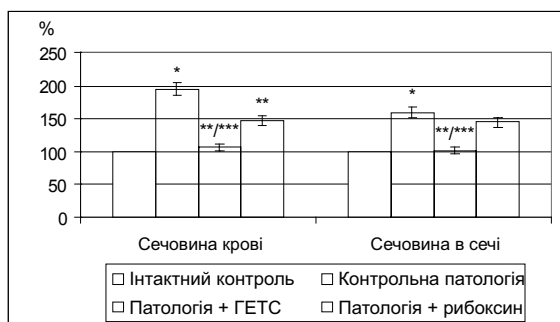
Умови дослідів	Вміст білку, мг/100мг тканини			
	Печінка	Серце	Селезінка	Нирки
Інтактний контроль	21,31±0,54	19,40±0,51	19,90±0,55	19,50±0,35
Контрольна патологія	15,96±0,45*	15,06±0,43**	14,90±0,45*	14,22±0,46*
Патологія+ГЕТС, 100 мг/кг	19,1±0,22**/**	18,30±0,43**	17,57±0,45**/**	18,37±0,36**/**
Патологія+рибоксин 110 мг/кг	17,2±0,4*	17,10±0,54**	15,48±0,35*	14,70±0,49*

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  розбіжність вірогідна по відношенню до інтактного контролю; \*\*  $p \leq 0,05$  розбіжність вірогідна по відношенню до контрольної патології; \*\*\*  $p \leq 0,05$  розбіжність вірогідна по відношенню до рибоксину.

рибоксин, практично відповідає аналогічним показникам тварин групи контрольної патології, що свідчить про достатньо слабу анаболічну активність референс-препарату на даній моделі.

Уведення доксорубіцину у тварин групи контрольної патології призводить до значного білкового виснаження внутрішніх органів. Дані, які отримані при визначенні вмісту білку у внутрішніх органах представлені у табл. 2. Під впливом ГЕТС вміст білку в тканині печінки збільшується на 19,6 %, в серці на 22 % та в селезінці – 17,9 % у порівнянні з аналогічними показниками тварин групи контрольної патології. При введенні рибоксину вміст білку збільшувався лише в тканині серця в середньому на 16 %. Прийом рибоксину на тлі доксорубіцинового катаболізму не чинило позитивного впливу на білкове забезпечення печінки та селезінки, що підтверджується вмістом загального білку у цих органах на рівні аналогічних показників у тварин групи контрольної патології (табл. 2).

Катаболізм, що викликаний введенням доксорубіцину приводить до значної гіперазотемії. Так вміст сечовини в крові тварин групи контрольної патології зростає на 94,3 % у порівнянні з інтактними щурами. Прийом ГЕТС сприяє зниженню сечовини в сироватці крові практично до рівня інтактних тварин, в той час як введення рибоксину знижує вміст сечовини значно менше ГЕТС, в середньому на 24,3 % у порівнянні з тваринами без лікування та при цьому перевищує аналогічні показники інтактного контролю в середньому на 46,9 % (рис. 1).

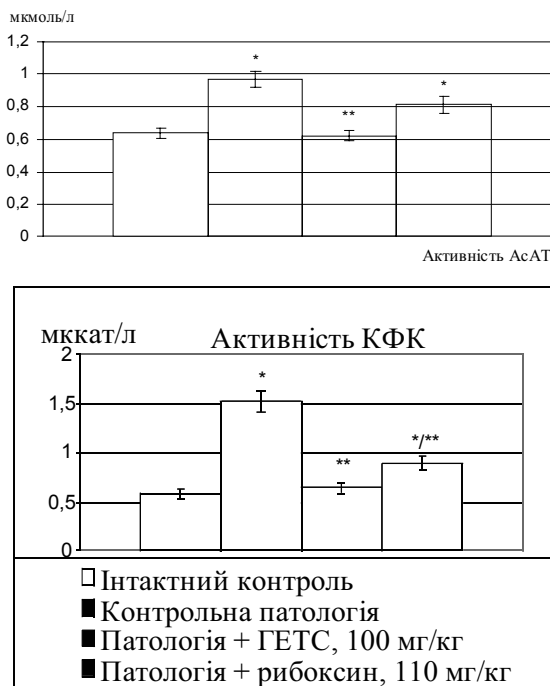


**Рис. 1.** Вміст сечовини в крові та в сечі на фоні доксорубіциніндукованого катаболізму в щурів

Результати, які представлені на рис. 1 свідчать, що ГЕТС також впливає на вміст сечовини і в сечі, – цей показник під впливом ГЕТС вірогідно зменшується у порівнянні з щурами контрольної патології. У тварин, які отримували референс-препарат рибоксин на фоні генералізованого доксорубіцинового катаболізму, вміст

сечовини в сечі вірогідно не змінюється у порівнянні з контрольною патологією.

Переорієнтація окисного метаболізму в міокарді на анаеробні шляхи внаслідок інтоксикації та ураження серцевого м'язу доксорубіцином віддзеркалюється підвищенням активності КФК та гіперферментемією АсАТ у сироватці крові щурів, що спостерігається у тварин групи контрольної патології (рис. 2).



**Рис. 2.** Активність ферментів цитолізу у сироватці крові на фоні доксорубіциніндукованого катаболізму в щурів

За даними рис. 1 видно, що введення доксорубіцину викликає кардіодистрофічні зміни, які характеризуються різким збільшенням активності АсАТ та КФК (відповідно на 51 та 162 %) у сироватці крові у порівнянні з показниками інтактних тварин. ГЕТС сприяє збереженню активності цих ферментів на рівні інтактного контролю, що свідчить про його кардіопротекторні властивості. Референс-препарат також знижує активність ферментів, які досліджувались: АсАТ на 16,4 %, КФК на 41 % у порівнянні з щурами групи контрольної патології.

Лікувально-профілактичне використання ГЕТС дозволяє стримувати втрату маси тіла та внутрішніх органів, стимулювати збагачення тканин білками, а також нормалізувати метаболічні процеси (за даними ензиматичних показників). Під його впливом на моделі підвищеного катаболізму зберігаються функціональні показники нирок на фізіологічному рівні.

Таким чином, за результатами морфометричних та біохімічних досліджень можна зробити висновки, що ГЕТС на моделі доксорубіциніндукованого катаболізму проявляє анаболічну та кардіопротекторну активність, які за ступенем ефекту перевищують референс-препарат рибоксин. Представлені дані демонструють, що лікувально-профілактичне введення ГЕТС за умов доксорубіциніндукованого катаболізму перешкоджає розвитку органічних порушень білкового обміну на ранніх етапах патології за рахунок гальмування катаболічних процесів.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004.– 920 с.
2. Капрельянц Л.В. Изофлавоноиды сои: харчові адаптогени з фітогормональною та антиоксидантною активностями / Л. В. Капрельянц, С. В. Кисельов, Ж. В. Нікітіна // Зернові продукти і комбікорми. – 2001.– № 1.– С. 40–46.
3. Капелько В.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий / В. И. Капелько, М. И. Попович.– Кишинев : Штиинца, 1990. – 22 с.
4. Левицкий А.П. Фитоэстрогены / А.П. Левицкий, О.М. Макаренко, О.И. Сукманский. – Одесса, 2002. – 96 с.
5. Стандартизація густого екстракту з трави сої щетинистої та вивчення його анаболічної активності / У. В. Карпюк, Р. Ф. Єрьоменко, Л. М. Малоштан [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 3 (10). – С. 38–43.
6. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / Методические рекомендации под ред. А.В. Стефанова. – К., 2002. – 68 с.
7. Тутельян В. А. Клинико-гигиенические аспекты применения сои / В. А. Тутельян, А. В. Погожева, В. Г. Высоцкий. – М. : Новое тысячелетие, 2005. – 257 с.
8. Изучение анаболического действия некоторых представителей семейства бобовых / О. М. Шаталова, Л. Н. Малоштан, Р. Ф. Єрьоменко // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 6 (45). – С. 143-145.
9. Miller G. L. Protein determination for large numbers of samples / G. L. Miller // Anal. Chem. – 1959. – Vol. 40, № 5. – P.964–966.
10. Wallace K. B. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy / K. B. Wallace // Pharmacol. Toxicol. — 2003. — Vol. 93, № 3. — P. 105–115.

**УДК 582.739: 577.122**

**О. М. Шаталова**

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ СОИ НА МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИНИНДУЦИРОВАННОГО КАТАБОЛИЗМА У КРЫС**

Проведено исследование анаболической активности гидрофильного экстракта травы сои (гетс) на модели доксорубицининдуцированного катаболизма у крыс. Экспериментально доказано, что лечебно-профилактическое введение ГЕТС в условиях индуцированного катаболизма препятствует развитию органических нарушений белкового обмена на ранних этапах патологии. Его анаболическая активность отображается сохранением массы тела, внутренних органов, менее выразительными изменениями со стороны активности асат, кфк положительным влиянием на функциональное состояние почек. По степени терапевтического эффекта гетс превышает референс-препарат рибоксин.

**Ключевые слова:** соя, анаболитическое действие, катаболизм, доксорубицин.

**UDC 582.739: 577.122**

**O.M. Shatalova**

**RESEARCH OF ANABOLIC ACTIVITY OF HYDROPHILIC HERBAL SOYBEAN EXTRACTS DONE ON MODELS OF DOXORUBICIN-INDUCED CATABOLISM IN RATS**

A research of anabolic activity of hydrophilic herbal soybean extract (HHSE) on model of doxorubicin-induced catabolism in rats has been conducted. Experimentally it has been proven that treating and prophylactic administrating of HHSE in conditions of induced catabolism prevents the development of organic disorders in protein metabolism at the early stages of the disease. Its anabolic activity is revealed in maintenance of body and internal organs weight, less changes in the aspartate aminotransferase activity, creatine phosphokinase positive impact on renal function. The degree of therapeutic effect of HHSE is greater than the one of reference preparation riboxin (Inosine).

**Key words:** soybean, anabolic activity, catabolism, doxorubicin.

*Адреса для листування:*  
61168 м. Харків, вул. Мельникова, 12  
Кафедра біології, фізіології  
та анатомії людини НФаУ  
Тел. (057) 733-17-58

Надійшла до редакції:  
15.05.2013