

Влияние α -липоевой кислоты на изменения системы глутатиона, вызванные химиотерапией

В.С.Лалетин, Л.С.Колесниченко

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

Развитие злокачественных новообразований в организме сопровождается оксидативным стрессом (избыточное образование АФК). Гомеостаз системы глутатиона, играет центральную роль в защите тканей от оксидативного стресса в силу ряда причин: 1) глутатион – главный восстановитель клетки (его концентрация выше, чем большинства органических веществ); 2) глутатион обезвреживает как АФК, так и вторичные метаболиты ОМ; 3) глутатион-зависимые ферменты работают во всех частях клетки (включая ядро, митохондрии и эндоплазматический ретикулум). Важно учитывать влияние химиотерапии на состояние системы глутатиона, повреждение которой будет способствовать активации ОС.

Необходимо знать, каким образом можно предотвратить неблагоприятные изменения в системе глутатиона. Для увеличения уровня глутатиона само по себе применение глутатиона не эффективно. Среди препаратов, влияющих на редокс-системы организма, особое место занимает α -липоевая кислота (α -ЛК). α -Липоевая кислота имеет ряд преимуществ: 1) α -ЛК может быть восстановлена в организме в активную дитиольную форму такими ферментами как глутатионредуктаза, тиоредокстредуктаза и липоамиддегидрогеназа; 2) α -ЛК растворима как в воде, так и в жирах (уникальная черта среди антиоксидантов); 3) благодаря редокс - потенциалу системы липоат/дигидролипоеат α -ЛК принима-

ет участие как в реакциях нейтрализации АФК, так и в реакциях восстановления окисленных форм других антиоксидантов, в т.ч. и окисленного глутатиона, а при длительном применении α -ЛК отмечается увеличение уровня общего глутатиона в тканях.

Цель работы. Целью эксперимента было исследование изменений в системе глутатиона при воздействии противоопухолевых препаратов отдельно и в сочетании с α -ЛК.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 60 мышах обоего пола. В ходе эксперимента мышам однократно интраперитонеально вводили алкиляторы карбоплатин 5 мг/кг и циклофосфамид 150 мг/кг, антиметаболит метотрексат 150 мг/кг, антибиотик эпирубицин 10 мг/кг и в половине серий липоевую кислоту 100 мг/кг. Концентрацию GSH и активность трёх главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) определяли стандартными спектрофотометрическими методами. Результаты статистически обработаны с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Описаны только значимые изменения ($p < 0,05$). Измерения проводились в 72 часа в силу того, что именно в ранние сроки происходят наибольшие изменения системы глутатиона и массы органов; и именно в ранние сроки целе-

сообразно введение ЛК для предотвращения неблагоприятных влияний. В более поздние же сроки, на 14 сутки после введения химиопрепаратов, отмечались минимальные изменения в системе глутатиона и отсутствие атрофии органов.

Результаты и их обсуждение

Введение всех четырех химиопрепаратов без α -ЛК через 72 часа сопровождалось снижением массы печени на 11-31%, селезенки на 48-51%, почек на 10-26% и сердца на 14-36%, что является показателем выраженного токсического эффекта.

Концентрация глутатиона также снижалась в каждом эксперименте на 18-38%. Активность ферментов изменялась следующим образом: 1) активность ГПО возрастала при введении эпирубина на 19% и метотрексата на 115% и снижалась при введении циклофосфида на 53%; 2) эпирубин на 53%, карбоплатин на 47% и метотрексат на 37% снижали активность ГТ, тогда как циклофосфид повышал его активность на 46%; 3) активность ГР снижалась при введении метотрексата на 22 % и возрастала при применении циклофосфида на 83%.

Таким образом, несмотря на то, что активация ГПО при введении эпирубина и метотрексата и ГТ и ГР при вве-

дении циклофосфида являются благоприятными защитными реакциями, химиотерапия приводит к дестабилизации системы глутатиона в целом.

Введение α -ЛК сопровождалось возрастанием активности ГПО и ГР, но не изменяло концентрацию глутатиона.

При совместном введении противоопухолевых препаратов и α -ЛК наблюдались следующие изменения: 1) введение α -ЛК с эпирубином и карбоплатином нормализовало сниженную активность ГТ; 2) введение ЛК с метотрексатом было сопряжено с увеличением активности ГТ и ГР и снижением активности ГПО до нормального уровня; 3) введение ЛК с циклофосфидом приводило к возрастанию активности ГПО, нормализации активности ГТ и ГР и возрастанием концентрации глутатиона по сравнению с введением химиопрепарата без ЛК; 4) атрофия органов предотвращалась во всех экспериментах с ЛК.

Выводы

Выявлены два ранее не описанных эффекта: 1) нормализация активности ферментов метаболизма глутатиона; 2) предотвращение атрофии органов. Следовательно, мы можем говорить о стабилизации системы глутатиона при совместном введении химиопрепаратов с ЛК.