

## ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ДИАРИЛГЕПТАНОИДА ОРЕГОНИНА ПРИ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ ЦИКЛОФОСФАМИДА

Шейбак В. М. (*vsheibak@gmail.com*), Павлюковец А. Ю. (*anastasiayk@mail.ru*),  
Смирнов В. Ю. (*vit\_sm@mail.ru*), Островская О. Б. (*astrowskaja@gmail.com*)  
УО «Гродненский государственный медицинский университет» Гродно, Беларусь

*Введение.* Введение некоторых диарилгептаноидов способно усиливать эффективность циклофосфамида и снижать активность процессов перекисного окисления липидов, что позволяет снизить дозу цитостатика и уменьшить его побочные эффекты.

*Цель исследования* – определение протекторных свойств диарилгептаноида орегонина в отношении токсических эффектов циклофосфамида на лейкоцитарную формулу, концентрации свободных аминокислот в плазме крови и ткани селезенки.

*Материал и методы.* В работе использованы крысы-самцы, получавшие циклофосфамид (160 мг/кг массы) и орегонин (5 мг/кг массы). Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ.

*Результаты.* Установлено, что курсовое введение орегонина совместно с циклофосфамидом увеличивает содержание аминокислот и их производных в плазме крови и обеспеченность клеток селезенки протеиногенными аминокислотами.

*Выводы.* Курсовое введение орегонина совместно с циклофосфамидом оказывает протекторное действие в отношении аминокислотного дисбаланса в плазме крови и ткани селезенки.

**Ключевые слова:** диарилгептаноиды, орегонин, свободные аминокислоты, селезенка.

### **Введение**

Циклофосфамид – алкилирующий препарат, обладающий большим количеством побочных эффектов, обусловленных цитотоксическим действием на быстро пролиферирующие ткани, основной особенностью которых является активный метаболизм аминокислот и биосинтез белка [1]. Метаболиты циклофосфамида (акролеин) обладают способностью вступать в реакции с транспортными, мембранными и цитоплазматическими белками, что изменяет активность мембранных транспортеров, вызывая более широкие изменения в метаболизме отдельных клеток и тканей, модулируя доступность нутриентов и энергетических субстратов [2, 3]. Кроме того, повреждающее действие циклофосфамида реализуется путем инициации оксидативного стресса, вызывающего нарушение структуры ДНК [4, 5, 6, 7].

Эффекты циклофосфамида дозозависимы: после однократного введения животным в дозе 20 мг/кг массы число Т-лимфоцитов снижается на 50%, тогда как 200 мг/кг массы вызывает практически полное исчезновение этой субпопуляции лимфоцитов [6]. Характерной реакцией на введение циклофосфамида является атрофия тимуса вследствие апоптоза тимоцитов [8].

Благодаря широкому применению цитостатических препаратов в терапии онкологических заболеваний и аутоиммунных процессов возрастает актуальность поиска методов профилактики побочных эффектов данной терапии. Известно, что введение некоторых диарилгептаноидов (например куркумина) способно усиливать эффективность циклофосфамида в отношении клеток лимфомы [3] и снижать активность процессов перекисного окисления липидов [9, 10, 11], что позволяет снизить дозу цитостатика и тем самым уменьшить его побочные эффекты.

Диарилгептаноиды являются одним из классов полифенольных соединений, выделяемых из разных растений, относятся к природным продуктам на основе 1,7-дифенилгептана и существуют в двух формах – линейной и циклической [12-14]. Имеются сведения об успешном использовании диарилгептаноидов в нетрадиционной медицине при кровотечениях, диарее, алкоголизме [15, 16]. Одним из наиболее известных диарилгептаноидов является 1,7-бис-(3,4-дигидроксифенил)-гептан-3-ОН-5-О-β-D-ксилопиранозид, или орегонин [17]. Помимо антибактериального эффекта в отношении *Staphylococcus aureus* [18], орегонин обладает иммуномодулирующим действием [19]. Известно, что орегонин увеличивает скорость активации и цитотоксическую активность [19]. При атопическом дерматите назначение орегонина приводило к снижению повышенных концентраций IgE и ИЛ-4, -5, -10 и -13, нормализовало количество эозинофилов [20].

*Целью исследования* явилось определение протекторных свойств диарилгептаноида орегонина в отношении токсических эффектов циклофосфамида на лейкоцитарную формулу, концентрации свободных аминокислот в плазме крови и ткани селезенки.

### **Материал и методы**

В работе использованы 28 крыс-самцов массой 110-120 г, разделенных на 3 группы (n=7): 1) контроль, животные получали эквивалентное количество физиологического раствора; 2) животные, получавшие циклофосфамид в общей дозе 160 мг/кг (по 40 мг/кг 4 раза с интервалом 48 ч, внутривенно); 3) циклофосфамид в общей дозе 160 мг/кг (по 40 мг/кг 4 раза с интервалом 48 ч, внутривенно) совместно с орегонином (5 мг/кг массы внутривенно в течение 10 дней). Декапитацию животных проводили через

24 ч после последнего введения исследуемых соединений, производилась адекватная аналгезия. Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На данное исследование получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Для исследования брали кровь (для подсчета лейкоцитарной формулы) и селезенку. Определение свободных аминокислот в ткани селезенки производили методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения выполняли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработку данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Полученные данные обрабатывали методами математической статистики. Вычисляли значение средней арифметической (M), ошибки средней (m), а также медиану и нижний и верхний квартили. Достоверность межгрупповых различий устанавливали с помощью параметрических и непараметрических методов, используя критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica v.6.0».

#### Результаты и обсуждение

Установлено, что введение циклофосфида снижало общее количество лейкоцитов в крови животных (в 2,7 раза), при этом совместное введение диарилгептаноида орегонина и циклофосфида предупреждало резкое снижение общего

**Таблица 1.** – Лейкоцитарная формула крыс, получавших циклофосфамид (по 40 мг/кг массы 4 раза внутривенно) и орегонин (5 мг/кг массы внутривенно в течение 10 дней),  $M \pm m$

Исследуемый показатель	Контроль	Циклофосфамид	Циклофосфамид + Орегонин
Общее количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	4,8±0,58	1,78±0,35*	2,7±0,21*†
Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,31±0,078 (6,0±0,87%)	0,05±0,01* (2,9±0,69%*)	0,08±0,024* (3±0,9%*)
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	1,24±0,23 (26,0±2,4%)	0,94±0,28 (48,9±4,47%*)	1,0±0,16 (39,6±4,9%*)
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,09±0,017 (2,0±0,54%)	0,009±0,004* (1,0±0,45%)	0,03±0,016* (1,1±0,7%)
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,19±0,036 (3,8±0,42%)	0,09±0,02* (5,6±1,50%)	0,14±0,02 (5,3±0,81%)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,97±0,35 (62,2±2,77%)	0,7±0,11* (41,9±4,39%*)	1,3±0,17* (51±4,49%*)
Фагоцитарное число	9,1±0,98	7,5±0,38	9,4±1,23
Фагоцитарный индекс	72,3±5,56	53,0±4,74*	80,4±4,74†

Примечание –\* – статистически значимые различия со значениями в контрольной группе ( $p > 0,05$ )

† – статистически значимые различия со значениями с группой получавшей циклофосфамид ( $p > 0,05$ )

количества лейкоцитов в крови животных и нормализовало фагоцитарный индекс (табл. 1).

Введение циклофосфида статистически значимо снижало в плазме крови крыс общее количество производных аминокислот, соотношение заменимых/незаменимых аминокислот, сопровождалось увеличением общего количества АРУЦ и соотношения протеиногенные/производные аминокислоты. Аминокислотный дисбаланс характеризовался достоверным снижением в плазме крови концентраций цитрулина (на 31%), аргинина (на 29%), таурина (на 20%),  $\beta$ -аланина (на 60%), тирозина (на 24%) и повышением уровней незаменимых аминокислот – лейцина (в 1,6 раза), лизина (в 1,9 раза), гистидина (в 2,2 раза) и треонина (в 2 раза), а также  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (в 1,7 раза) [21].

В плазме крови крыс при совместном введении орегонина и циклофосфида статистически значимо увеличивалось общее количество аминокислот и их производных (с 3423 (3184; 3706) нмоль/мл до 3954 (3652; 4239) нмоль/мл;  $p=0,00696$ ), сумма протеиногенных аминокислот (с 2985 (2760; 3226) нмоль/мл до 3460 (3225; 3806) нмоль/мл;  $p=0,0055$ ), общее количество заменимых аминокислот (с 2456 (2101; 2573) нмоль/мл до 2785 (2602; 3010) нмоль/мл;  $p=0,0043$ ) и соотношение протеиногенные/производные аминокислоты (с 7,0 (5,8; 7,2) до 7,8 (7,3; 8,7);  $p=0,0087$ ) (рис. 1). Среди индивидуальных показателей в плазме крови увеличивались уровни заменимых аминокислот – серина (в 1,3 раза), глутамина (в 1,4 раза), гистидина (в 2,4 раза), а также незаменимых – треонина (в 2,0 раза) и лизина (в 1,9 раза). Важно отметить наблюдаемое после введения орегонина уменьшение концентрации аргинина (сопровождающееся падением уровня его метаболита – цитрулина), аминокислоты-антагониста лизина в органах иммунной системы [22]. Одновременно

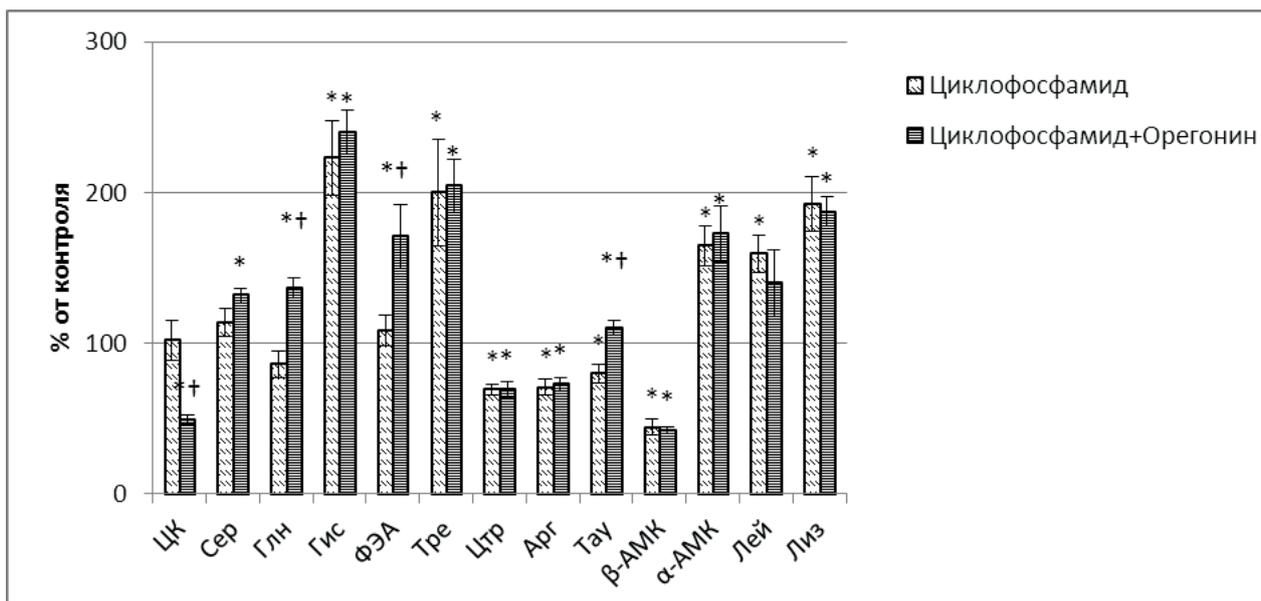


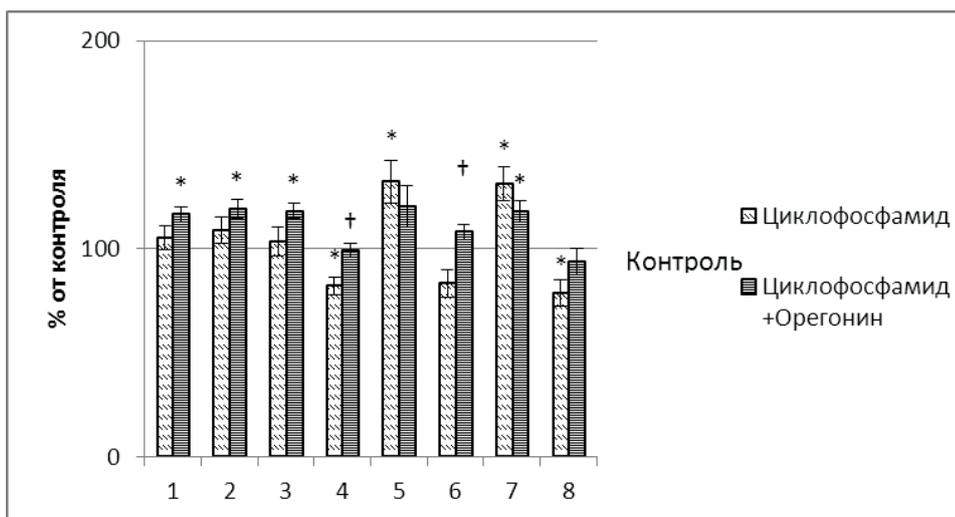
Рисунок 1. – Изменение структуры пула аминокислот в плазме крови крыс, получавших циклофосфамид и орегонин, относительно контрольных значений (контроль=100%)

Примечание –\* – статистически значимые различия со значениями в контрольной группе ( $p > 0,05$ )  
 † – статистически значимые различия со значениями с группой получавшей циклофосфамид ( $p > 0,05$ )

следует отметить вероятное уменьшение процессов катаболизма протеиногенных аминокислот, о чем свидетельствует уменьшение концентраций цистеиновой кислоты (на 51%), α- и β-аминомасляных кислот, фосфоэтаноламина (в 1,7 раза) относительно показателей в контрольной группе (рис. 2). В целом курсовое введение комбинации циклофосфамид+орегонин способствовало увеличению суммарного количества производных аминокислот, в том числе серосодержащих аминокислот, что характерно для высокой активности неферментативной антиоксидантной защиты в организме животных

(рис. 2) [23]. Очевидно, что в этой группе животных повышался межорганный транспорт азота (увеличение концентрации глутамина) и возрастало количество осморегулятора и антиоксиданта (особенно для нейтрофилов и макрофагов) таурина (рис. 2) [24].

В ткани селезенки курсовое введение циклофосфамида снижало концентрацию аланина (на 19%), но одновременно приводило к повышению уровней незаменимых аминокислот триптофана (в 1,4 раза) и лизина (в 1,4 раза). Триптофан, одна из иммуноактивных аминокислот, регулирующих дифференциацию Т-клеток [25], тогда



1 – общее количество аминокислот и их производных; 2 – общее количество протеиногенных аминокислот; 3 – общее количество заменимых аминокислот; 4 – общее количество производных аминокислот; 5 – общее количество АРУЦ; 6 – общее количество серосодержащих аминокислот; 7 – протеиногенные/производные аминокислоты; 8 – заменимые/незаменимые аминокислоты

Рисунок 2. – Изменение содержания свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс, получавших циклофосфамид и орегонин, относительно контрольных значений (контроль=100%)

Примечание –\* – статистически значимые различия со значениями в контрольной группе ( $p < 0,05$ )  
 † – статистически значимые различия со значениями с группой получавшей циклофосфамид ( $p > 0,05$ )

как лизин регулирует синтез мРНК и белка [26]. Введение циклофосфида, вероятно, негативно влияло на обмен серосодержащих соединений (уровень цистеиновой кислоты снижался на 26%) и продукцию NO (концентрация цитрулина снижалась на 50%). Анализ фонда свободных аминокислот в ткани селезенки указывает на снижение индекса заменимые/незаменимые аминокислоты. На этом фоне введение орегонина повышало концентрации серина (в 1,3 раза), гистидина (в 1,4 раза), треонина (в 1,5 раза), валина (в 1,3 раза), лизина (в 1,5 раза). Однако концентрации цистеиновой кислоты и цитрулина существенно не изменялись. В отличие от животных, получавших только циклофосфид, дополнительное введение орегонина увеличивало соотношение АРУЦ/ААК (с 1,8 (1,72; 1,97) до 2,1 (2,03; 2,15);  $p=0,0006$ ).

### Литература

1. Бобрышева, И. В. Изменения ультраструктуры тимуса белых крыс после введения циклофосфида / И. В. Бобрышева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 4 – С. 63-69.
2. Некоторые особенности фармакодинамики циклофосфана у экспериментальных животных / Л. Ф. Лосева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 52.
3. Клеточный состав крови и костного мозга после введения циклофосфида и облучения кожи электромагнитными волнами крайне высокой частоты / С. В. Барабанова [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 72-77.
4. Cyclophosphamide induced apoptosis in COV434 human granulose cells involves oxidative stress and glutathione depletion / M. Tsai-Turton [et al.] // Toxicol. Sci. – 2007. – Vol. 98. – P. 216-230.
5. Cai, J. Protein modification by acrolein: Formation and stability of cysteine adducts / J. Cai, A. Bhatnagar, W. M. Pierce // Chem. Res. Toxicol. – 2009. – Vol. 22. – P. 708-716.
6. Different mechanisms for anti-tumor effects of low-and high-dose cyclophosphamide / Y. Motoyoshi [et al.] // Oncol. Rep. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 141-146.
7. Weijl, N. I. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity / N. I. Weijl, F. J. Cleton, S. Osanto // Cancer Treatment Reviews. – 1997. – Vol. 23. – P. 209-240.
8. Effect of intrauterine exposure of murine fetus to cyclophosphamide on development of thymus / G. V. Prakash [et al.] // Immunopharmacology and Immunotoxicology. – 2007. – Vol. 29. – P. 17-30.
9. New diarylheptanoids from *Alnus japonica* and their antioxidative activity / M. Kuroyanagi [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 53, № 12. – P. 1519-1523.
10. Venkatesan, N. Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant / N. Venkatesan, G. Chandrakasan // Mol. Cell. Biochem. – 1995. – № 1. – P. 79-87.
11. Xiao, H. Antiproliferative effect of curcumin combined with cyclophosphamide on the growth of human lymphoma cell line HT/CTX with drug resistance and its relation with FA/BRCA pathway / H. Xiao, K. J. Zhang // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 16, № 4. – P. 804-808.
12. Kim, H. J. New diarylheptanoid from the barks of *Alnus japonica* Steudel / H. J. Kim, K. H. Kim, S. H. Yeom // Chin. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 16. – P. 1337-1340.
13. Middleton, E. Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer / E. Jr. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 673-751.
14. Lv, H. Naturally occurring diarylheptanoids / H. Lv, G. She // Nat. Prod. Commun. – 2010. – Vol. 5, № 10. – P. 1687-1708.
15. Effect of topical application and intraperitoneal injection of oregonin on atopic dermatitis in NC/Nga mice / S. E. Choi [et al.] // Experimental Dermatology. – 2009. – Vol. 19. – P. 37-49.
16. Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: a novel type of topical anti-inflammatory agents: structure-activity relationship / P. Claeson [et al.] // Planta Med. – 1996. – Vol. 62, № 3. – P. 236-240.
17. Guz, N. R. Oregonin from the bark of European *Alnus* species / N. R. Guz, P. Lorenz, J. P. Metraux // Biochem. Syst. Ecol. – 2002. – Vol. 30. – P. 471-474.
18. Antimicrobial compounds from *Alnus rubra* / G. Saxena [et al.] // Int. J. Pharmacogn. – 1995. – Vol. 33. – P. 33-36.
19. Lee, M. W. Diarylheptanoids with in vitro inducible nitric oxide synthesis inhibitory activity from *Alnus hirsuta* / M. W. Lee, N. Y. Kim, M. S. Park // Planta Med. – 2000. – Vol. 66, № 6. – P. 551-553.
20. Kang, M. J. Facilitated Skin Permeation of Oregonin by Elastic Liposomal Formulations and Suppression of Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice / M. J. Kang, J. Y. Eum, M. S. Jeong // Biol. Pharm. Bull. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 100-106.
21. Cytoprotection effect of oregonin diarylheptanoid with a course administration of cyclophosphamide : abstracts 48th Congress of the Polish Biochemical Society Meeting Poland, Torun, 2-5 September 2013/ A. Pauliukovets [et al.] // Acta Biochimica Polonica. – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 25
22. Luiking, Y. C. Biomarkers of arginine and lysine excess / Y. C. Luiking, N. E. P. Deutz // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 1662-1668.

### Выводы

1. Курсовое введение циклофосфида приводит к аминокислотному дисбалансу в плазме крови животных, проявляющемуся снижением общего количества азотсодержащих производных аминокислот, увеличением общего количества АРУЦ.

2. Курсовое введение орегонина совместно с циклофосфамидом статистически значимо повышает содержание аминокислот и их производных в плазме крови по сравнению с контрольной группой, увеличивая обеспеченность клеток протеиногенными свободными аминокислотами.

3. Введение орегонина совместно с циклофосфамидом препятствует резкому снижению общего количества лейкоцитов в крови животных, вызываемому введением цитостатика.

23. Grimble, R. F. The Effects of Sulfur Amino Acid Intake on Immune Function in Humans / R. F. Grimble // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 1660-1665.
24. Scavenging and antioxidant potential of physiological taurine concentrations against different reactive oxygen/nitrogen species / M. WS. Oliveira [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2010. – Vol. 62. – P. 185-193.
25. T cell apoptosis by tryptophan catabolism / F. Fallarino [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2002. – Vol. 9. – P. 1069-1077.
26. Effect of dietary lysine on hepatic lysine catabolism in broilers. / A. S. Kiess [et al.] // *Poult. Sci.* – 2013. – Vol. 92, № 10. – P. 2705-2712.

### References

1. Bobrysheva IV. Izmeneniya ultrastruktury timusa belyh krysh posle vvedeniya ciklofosfamida. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2013;12(4):63-69. (Russian).
2. Loseva LF, Donenko FV, Lebedinskaja OV, Ahmatov JeA, Lebedinskaja EA, Godovalov AP, Melehin CB. Nekotorye osobennosti farmakodinamiki ciklofosfana u jeksperimentalnyh zhivotnyh. *Medicinskaja immunologija.* 2011;13(4-5):52. (Russian).
3. Barabanova SV, Andreeva JuV, Artjuhina ZE, Ovchinnikova KT, Perekrest SV, Rodzher SV, Korneva EA. Kletochnyj sostav krovi i kostnogo mozga posle vvedeniya ciklofosfamida i obluchenija kozhi jelektromagnitnymi volnami krajne vysokoj chastoty. *Nefrologija.* 2007;11(2):72-77. (Russian).
4. Tsai-Turton M, Luong BT, Tan Y, Luderer U. Cyclophosphamide induced apoptosis in COV434 human granulose cells involves oxidative stress and glutathione depletion. *Toxicol. Sci.* 2007;98:216-230.
5. Cai J, Bhatnagar A, Pierce WM. Protein modification by acrolein: Formation and stability of cysteine adducts. *Chem. Res. Toxicol.* 2009;22:708-716.
6. Motoyoshi Y, Saitoh O, Hamasaki K, Nakao K, Ishii N, Nagayama Y, Eguchi K. Different mechanisms for anti-tumor effects of low-and high-dose cyclophosphamide. *Oncol. Rep.* 2006;16(1):141-146.
7. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treatment Reviews.* 1997;23:209-240.
8. Prakash GV, Singh SM, Singh MP, Singh G. Effect of intrauterine exposure of murine fetus to cyclophosphamide on development of thymus. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2007;29:17-30.
9. Kuroyanagi M, Shimomae M, Nagashima Y, Muto N, Okuda T, Kawahara N, Nakane T, Sano T. New diarylheptanoids from *Alnus japonica* and their antioxidative activity. *Chem. Pharm. Bull.* 2005;53(12):1519-1523.
10. Venkatesan N, Chandrakasan G. Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant. *Mol. Cell. Biochem.* 1995;1:79-87.
11. Xiao H, Zhang KJ. Antiproliferative effect of curcumin combined with cyclophosphamide on the growth of human lymphoma cell line HT/CTX with drug resistance and its relation with FA/BRCA pathway. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2008;16(4):804-808.
12. Kim HJ, Kim KH, Yeom SH. New diarylheptanoid from the barks of *Alnus japonica* Steudel. *Chin. Chem. Lett.* 2005;16:1337-1340.
13. Middleton EJr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000;52(4):673-751.
14. Lv H, She G. Naturally occurring diarylheptanoids. *Nat. Prod. Commun.* 2010;5(10):1687-1708.
15. Choi SE, Jeong MS, Kang MJ, Lee DI, Joo SS, Lee CS, Bang H, Lee MK, Myung SC, Choi YW, Li K, Seo SJ, Lee MW. Effect of topical application and intraperitoneal injection of oregonin on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Experimental Dermatology.* 2009;19:37-49.
16. Claeson P, Ponqprayoon U, Sematong T, Tuchinada P, Reutrakul V, Soontornsaratune P, Taylor WC. Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: a novel type of topical anti-inflammatory agents: structure-activity relationship. *Planta Med.* 1996;62(3):236-240.
17. Guz NR, Lorenz P, Metraux JP. Oregonin from the bark of European *Alnus* species. *Biochem. Syst. Ecol.* 2002;30:471-474.
18. Saxena G, Farmer S, Hancock RE, Towers GH. Antimicrobial compounds from *Alnus rubra*. *Int. J. Pharmacogn.* 1995;33:33-36.
19. Lee MW, Kim NY, Park MS. Diarylheptanoids with in vitro inducible nitric oxide synthesis inhibitory activity from *Alnus hirsute*. *Planta Med.* 2000;66(6):551-553.
20. Kang MJ, Eum J.Y, Jeong MS. Facilitated Skin Permeation of Oregonin by Elastic Liposomal Formulations and Suppression of Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2010;33(1):100-106.
21. Pauliukovets A, Sheibak V, Manidova A, Telysheva G. Cytoprotection effect of oregonin diarylheptanoid with a course administration of cyclophosphamide: abstracts 48th Congress of the Polish Biochemical Society Meeting; 2013, September 2-5; Torun. *Acta Biochimica Polonica.* 2013;60(1):25.
22. Luiking YC, Deutz NEP. Biomarkers of arginine and lysine excess. *J. Nutr.* 2007;137(6):1662-1668.
23. Grimble RF. The Effects of Sulfur Amino Acid Intake on Immune Function in Humans. *J. Nutr.* 2006;136:1660-1665.
24. Oliveira MWS, Minotto JB, de Oliveira MR, Zanotto-Filho A, Behr GA, Rocha RF, Moreira JCF, Klamt F. Scavenging and antioxidant potential of physiological taurine concentrations against different reactive oxygen/nitrogen species. *Pharmacol. Rep.* 2010;62:185-193.
25. Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A, Fioretti MC, Puccetti P. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.* 2002;9:1069-1077.
26. Kiess AS, Manangi MK, Cleveland BM, Wilson ME, Blemings KP. Effect of dietary lysine on hepatic lysine catabolism in broilers. *Poult. Sci.* 2013;92(10):2705-2712.

## PROTECTIVE PROPERTIES OF DIARYLHEPTANOID OREGONIN WITH ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE TO ANIMALS

*Sheibak V. M., Pauliukavets A. Yu., Smirnov V. Yu., Ostrovskaya O. B.*

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Background.* Diarylheptanoids administration increases the efficacy of cyclophosphamide and reduces the activity of lipid peroxidation processes, allowing to decrease the dose of a cytostatic agent and reduce its side effects.

*The purpose of the study was to determine the protective properties of diarylheptanoid oregonin against the toxic effects of cyclophosphamide on the leukocyte count and the concentration of free amino acids in the blood plasma and spleen tissue.*

*Material and methods.* Male rats treated with cyclophosphamide (160 mg/kg body weight) and oregonin (5 mg/kg body weight) were used in the study. The determination of free amino acids was performed by the reversed-phase HPLC.

*Results.* It has been established that the administration of a course of oregonin together with cyclophosphamide increases the content of amino acids and their derivatives in blood plasma as well as the availability of proteinogenic amino acids in spleen cells.

*Conclusion.* Administration of a course of oregonin together with cyclophosphamide has a protective effect against the amino acid imbalance in the blood plasma and spleen tissue.

**Keywords:** diarylheptanoids, oregonin, free amino acids, spleen.

Поступила: 29.06.2017

Отрецензирована: 05.07.2017

### НОВЫЕ ИЗДАНИЯ



Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях : монография / [Н. С. Парамонова, Л. Н. Гурина, О. А. Волкова, А. А. Карчевский, Л. Н. Синица] ; подред. Н. С. Парамоновой ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 2-я кафедра детских болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 129 с. : табл., рис. – Библиогр.: с. 100-129. – ISBN 978-985-558-920-5.

В книге изложены современные взгляды на роль протеолитически-антипротеолитической системы в организме человека в норме и при различных патологических состояниях. Наряду с литературными данными, авторы приводят обширный материал собственных исследований по данной проблеме. Монография иллюстрирована 19 таблицами и 1 рисунком. Предназначена неонатологам, педиатрам, врачам лабораторной диагностики, гастроэнтерологам, студентам старших курсов медицинских университетов.