

ПРОТЕКТИВНИ И ИНХИБИРАЩИ АПОПТОЗАТА СВОЙСТВА НА РАЗЛИЧНИ МЕДИЦИНСКИ РАСТЕНИЯ

Веселина Петрова-Тачева*, **Севдалина Алекова****, **Борислав Попов***,
Светлана Георгиева***

**Катедра «Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика», Медицински факултет*

***Катедра «Обща медицина и офталмология», Медицински факултет*

****Катедра «Генетика, развъждане и репродукция», Аграрен факултет*

Тракийски университет, Армейска 11, гр.Стара Загора

e-mail:vesepetr@abv.bg

PROTECTIVE AND ANTIAPOPTOTIC PROPERTIES OF DIFERENT MEDICINAL HERBS

Veselina Petrova-Tacheva *, **Sevdalina Alekova ****, **Borislav Popov ***, **Svetlana Georgieva *****

**Department of Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics, Faculty of Medicine*

***Department of General medicine and Ophthalmology, Faculty of Medicine*

****Department of Genetics, Animal Breeding and Reproduction, Agricultural Faculty*

Trakia University, Armeiska 11, Stara Zagora, Bulgaria

ABSTRACT

Apoptosis is a form of cell death that plays a critical role in normal embryonic development and maintenance of tissue homeostasis in the adult organism. Control of of this process is possible at many levels and with multiple inducers and inhibitors of apoptosis. The aim of this report is to view plants and herbal extracts with potentially antiapoptotic properties and their molecular mechanisms.

Key words: apoptosis, medicinal plants, apoptosis modulators

ВЪВЕДЕНИЕ

Живите организми през своя индивидуален живот са подложени непрекъснато под въздействието на различни увреждащи физични, химични и/или биологични фактори като йонизиращи лъчения, ултравиолетови лъчи, химични съединения (пестициди, органични разтворители), тежки метали (живак, кадмий), вируси (ретровируси с онкогенен потенциал) и др. Изследването на клетъчните и молекулярните механизми на реакция на живите организми към различните увреждащи фактори е един от основните и важни проблеми на съвременната биология и медицина. Програмираната клетъчна смърт е общобиологичен процес, чрез който се поддържа тъканната хомеостаза на организма, контролирайки се строго постоянната численост на клетките в многоклетъчните организми както и елиминирането на дефектните клетки. Апоптозата е вид клетъчна смърт, която има не само важна физиологична роля, но също така и участва в развитието на различни патологични процеси- с нейното усилване или обратно с нейното инхибиране са свързани възникването и прогресирането на различни заболявания [1], често с летален изход. Примери за заболявания, свързани с усилена апоптоза са нервндегенеративни заболявания (като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, амиотрофична латерална склероза, дегенерация на малкия мозък), развитието на исхемични поражения (мозъчен инсулт, миокарден инфаркт), цироза на черния дроб, апластична анемия, миелодиспластични синдроми, гастрит и язва на стомаха, предизвикани от *Helicobacter pylori* и др. Развитието на туморите, някои автоимунни заболявания (лупус, гломерулонефрит), бронхиална астма, развитието и дългата персистенция на вирусни инфекции (херпесни, аденовирусни и др.) в човешкия организъм,

появата на лекарствено устойчивите форми на различните инфекционни причинители (напр. лекарственоустойчивите форми на туберкулоза и др.), са свързани с потиснатата апоптоза. [2,3] За това през последните години усилено се изследват и изучават основните етапи, сигнални пътища и молекулярни механизми на апоптозата. Особено интензивно се работи върху изясняване на нейната регулация и контрол.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Да се разгледат възможностите за регуларане и контрол на клетъчната апоптоза в насока инхибиране под въздействие на различни медицински растения като се обърне особено внимание на установените ефекти на растителните екстракти върху основните пътища за потискане на апоптозата, потискане на нейните основни етапи и молекулярни механизми.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Билките и растителните им екстракти се използват от хилядолетия от човечеството за лечение. През последните години се наблюдава възвръщане на научния интерес към природните продукти и съединения. Установено е, че те имат редица предимства пред силно и бързо действащите синтетични продукти. Действащите им съставки се приемат от болния организъм по-лесно, по-естествено и без токсични прояви. [4]. Растенията са източник на разнообразни биоактивни съединения (витамины, полизахариди, гликопротеини, аминокиселини, сулфиди, сапонини, полифеноли, терпеноиди, изофлавоноиди, индоли и др.) проявяващи антиоксидантни, антимуtagenни, антиканцерогенни и имуномодулиращи свойства. [5] Натрупват се данни, че чрез тях може да се въздейства и върху клетъчния цикъл, клетъчната пролиферация и програмираната клетъчна смърт.

Билката *Златен корен (Rhodiola rosea)* спада към семейство Дебелецови. Тя се използва в медицината поради силните си адаптогенни, антидепресантни и противовъзпалителни свойства. Салидрозидите сепарирани от нея, които по своя състав са фенилпропаноиди е установено, че имат протективен ефект върху невронални клетки *in vitro*. Изследвания върху първични култури от неврони от хипокампуса на плъхове третирани с H_2O_2 , потвърждават протективният им ефект, вероятно чрез инхибиране на активността на каспаза-3, а също така и въздействайки върху продукцията и синтеза на азотен оксид (NO). [6] Съобщава се за протективен ефект на билката и срещу индуцираната чрез хипоксия смърт на кардиомиоцити. Установено е значително намаляване на клетъчната загуба, клетъчната некроза и апоптоза, които са дозозависими. [7]

Корените и коренищата на китайската ангелика *Angelica Sinensis* съдържат прости алкилови фталиди като лигустилид (една от основните активни съставки), ангелицид и редица други фталиди, терпени, фенилпропаноиди, бензеноиди, кумарини и др. Те се използват за лечение на нарушения в менструалния цикъл, като аналгетик за симптоматично лечение на ревматологична атралгия, коремна болка, постопертивна болка и др. Установено е, че водни екстракти от корените инхибират агрегацията на тромбоцитите. [8] При изследване на въздействието им при фокална мозъчна исхемия при плъхове е установено, че най-вероятно тяхното антиапоптотично действие се осъществява чрез намаляване на експресията на Вах протеина. [9]

Лечебното растение *Uncaria rhynchophylla*, проявяващо изразен седативен и антиконвулсивен ефект се прилага в източната медицина за лечение на епилепсия. Алкалоидна фракция от *U. rhynchophylla* има протективни свойства срещу N-methyl-D-aspartate - индуцирана цитотоксичност, потискайки развитието на апоптозата в хипокампа на плъхове. Установено е, че също инхибира N-methyl-D-aspartate -индуцираната нарастваща експересия на апоптозосвързани гени като c-jun, p53 и Вах. [10]

Проучванията през последните години показват, че бета-амилоидът (Абета) е ключов фактор, причиняващ невронална дегенерация при болестта на Алцхаймер. Установено е, че мономер, екстрахиран от растението *Tripterygium wilfordii Hook F* инхибира клетъчна апоптоза, свързана с нарастването на вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} , предизвикана от Абета. [11]

Коренът на растението *Polygala tenuifolia Willd* се използва в традиционната китайска медицина като експекторант, тоник, транквилант и антипсихотичен агент. В коренните му е открит активен естер (3,6 -disinapoyl sucrose), който проявява невропротективен ефект срещу глутамат-индуцираните невронални увреждания. Механизмите, по които се осъществява тази невронална протекция включват подтискането на проапоптотичен ген *bax* и индукция на антиапоптотични ген *bcl-2*. [12]

Сесквитерпенов лактон *партенолид*, изолиран от европейската билка *Вратига*, (същият е изолиран и от много други мексикански и индийски лечебни растения), проявяващ противовъзпалителен ефект е установено, че въздейства и върху апоптозата. Той подтиска експресията на рецептора CD95 (APO-1/Fas) и на неговия лиганд CD95L на нива mRNA и така предпазва T клетките от индуциране на програмирана клетъчна смърт. [13]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Част от лечебните растения имат активни съставки, въздействащи върху ключови етапи в регулацията на клетъчната апоптоза. Подтискането на апоптозата се осъществява на различни нива, въздействайки върху различни рецептори, сигнални пътища и/или модулирайки експресията на регулаторни гени. Проявявайки не само антиапоптотично действие, но често и противовъзпалително, имуномодулиращо, антиоксидантно, антимуtagenно и/или антиканцерогенно действие, при прилагането им може да се постигне силен протективен- невропротективенорен, хепатопротективен и/или кардиопротекторен ефект. По-нататъшното им изучаване ще допренесе до появата на нови лекарствени продукти за лечение на такива социално значими заболявания като мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, нервна дегенеративни заболявания и др.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Жукова, О. Б., Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Т. Т. Радзивил, Л. С. Литвинова, Н. Ю. Часовских, 2007. Изменение реакции лимфоцитов крови на апоптоз модулирующие факторы при вирусной инфекции, Бюллетень со РАМН, №6(128), 44-48
2. Самуилов, В. Д., 2001. Биохимия программируемой клеточной смерти (апоптоза) у животных, Соросовский образовательный журнал, 7, №10, 18-24
3. Группа компаний „БиоХимМак“, Маркеры апоптоза. 432-433, www.biochemmack.ru
4. Памуков, Д., Хр. Ахтарджиев, 1989. Природна Аптека, Земиздат, София, с.9
5. Карамова, Н. С., Д. Г. Фатыхова, Й. Р. Абдрахимова, О. Н. Ильинская, 2010. Исследование антигенотоксических свойств соков растений *Chelidonium majus L.*, *Plantago major L.* и *tussilago farfara L.*, Экологическая генетика, VIII, №2, 56-65
6. Chen X, Zhang Q, Cheng Q, Ding F, 2009. Protective effect of salidroside against H₂O₂-induced cell apoptosis in primary culture of rat hippocampal neurons, Mol Cell Biochem, 332(1-2), 85-93
7. Zhang J, Liu A, Hou R, Zhang J, Jia X, Jiang W, Chen J, 2009. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: a HIF-1alpha-activated and VEGF-mediated pathway, Eur J Pharmacol, 607(1-3), 6-14
8. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2, 2004, <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/5.html>

9. Jing Wei Yang, Jing Ping Ouyang, Wei Jing Liao, Jun Tian, Yong Ming Liu, Lei Wei, Bao Hua Wang, Ke Li, 2005. The effects of Chinese herb Angelica in focal cerebral ischemia injury in the rat, *Clin Hemorheol Microcirc*, 32(3), 209-15
10. Lee J, Son D, Lee P, Kim SY, Kim H, Kim CJ, Lim E., 2003. Alkaloid fraction of *Uncaria rhynchophylla* protects against N-methyl-D-aspartate-induced apoptosis in rat hippocampal slices, *Neurosci Lett.*, 348(1), 51-5
11. Gu M, Zhou HF, Xue B, Niu DB, He QH, Wang XM., 2004. Effect of Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F monomer triptolide on apoptosis of PC12 cells induced by Abeta1-42, *Sheng Li Xue Bao*, 56(1),73-8
12. Yuan Hu, Jie Li, Ping Liu, Xu Chen, Dai-Hong Guo, Qing-Shan Li and Khalid Rahman, 2012. Protection of SH-SY5Y Neuronal Cells from Glutamate-Induced Apoptosis by 3,6-Disinapoyl Sucrose, a BioactiveCompound Isolated from *Radix Polygala*, *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Vol 2012, Article ID 728342, 5
13. Li-Weber M, Giaisi M, Baumann S, Treiber MK, Krammer PH, 2002. The anti-inflammatory sesquiterpene lactone parthenolide suppresses CD95-mediated activation-induced-cell-death in T-cells, *Cell Death Differ*, 9(11), 1256-65