

EFFECTUL PROTECTOR AL ANTIOXIDANȚILOR ÎN TRATAMENTUL CU RADIAȚII IONIZANTE

Irina Plăvan – cercetător științific în medicină,
Centrul Național de Sănătate Publică
e-mail: irinabotica@yahoo.com

Rezumat

Este cunoscut faptul, că radiațiile ionizante induc stresul oxidativ prin generarea de specii reactive de oxigen și produc un dezechilibru al activităților pro-oxidante și antioxidante din organism. Speciile reactive de oxigen, produse de acțiunea radiațiilor ionizante cauzează leziuni la nivelul ADN, ce conduc la distrugerea celulelor și apariția mutațiilor. Tot mai des, substanțele biologic active sunt utilizate în contracararea efectelor acțiunii radiațiilor ionizante, prin protecția celulelor sănătoase și creșterea activității enzimelor antioxidante din organism. Scopul acestui articol este reviuul cercetărilor recent efectuate în vederea de a caracteriza efectul radioprotector al antioxidantilor.

Cuvinte-cheie: radiații ionizante, stres, radicali liberi, uleiuri esențiale, antioxidant, radioprotector

Summary

Protective effect of antioxidants in ionising radiation therapy

It is known that ionizing radiation induces oxidative stress through the generation of reactive oxygen species and cause an imbalance of pro-oxidant and antioxidant activities in the body. Reactive oxygen species produced by the action of ionizing radiation causes damage at the DNA level leading to cell damage and the occurrence of mutations. Increasingly, biologically active substances are used to counter the effects of ionizing radiation action by protecting healthy cells and increase the activity of antioxidant enzymes in the body. The aim of this study is to highlight in recent investigations the radioprotection effect of antioxidants.

Key words: ionizing radiation, stress, free radicals, essential oils, antioxidant, radio-protector

Резюме

Защитный эффект антиоксидантов в радиационной терапии

Известно, что ионизирующее излучение вызывает окислительный стресс путем образования активных форм кислорода, и приводит к дисбалансу про-окислительной и анти-окислительной активности в организме. Активные формы кислорода, образующиеся при действии ионизирующей радиации, приводят к повреждению ДНК, что сопровождается повреждением клеток и возникновением мутаций. Все чаще биологически активные вещества используются для борьбы с последствиями ионизирующего излучения, путем защиты здоровых клеток и увеличения активности анти-окислительных ферментов в организме. Целью данной статьи является обзор литературы по оценке и выявлению радиопротекторных свойств антиоксидантов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, стресс, свободные радикалы, эфирные масла, антиоксидант, радиозащитный агент

Introducere. Deși radiațiile ionizante produc efecte vătămătoare asupra sistemelor biologice, acestea au fost exploatate cu ingeniozitate pentru evidențierea avantajului radiațiilor ionizante în tratamentul diferitelor afecțiuni neoplazice la om [1]. Deteriorarea celulară determinată de acțiunea radiațiilor ionizante este predominant mediată prin generarea de specii reactive de oxigen (SRO), cum ar fi: $\text{OH}^\bullet$, $\text{H}^\bullet$, H_2O^+ [2]. Radicalii liberi interacționează cu macromolecule celulare cum ar fi ADN, ARN, proteine și membrane, rezultând cu disfuncția celulară și chiar moartea celulei. Speciile reactive de oxigen, produse de acțiunea radiațiilor ionizante cauzează leziuni la nivelul ADN, care contribuie la distrugerea celulelor și apariția mutațiilor [3]. De-

teriorarea ADN-ului în mod indirect este indusă în principal prin abstracția atomului de H din poziția C' -4 a dezoxiribozei sau prin atacul bazelor prin intermediul radicalilor hidroxil, produși prin radioliza apei [4].

În afară de deteriorarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor este considerată, de asemenea, ca fiind un efect critic al radiației ionizante [5]. S-a dovedit, că reacția de peroxidare a lipidelor se intensifică în funcție de nivelul dozei de radiații la care sunt expuse mitocondriile hepatice, microzomii și limfocitele splenice ale șobolanilor [6].

Daunele biochimice și fiziologice, induse de stresul oxidativ, pot fi diminuate, utilizând antioxidanți, care pot fi sintetici și naturali. Termenul „an-

tioxidant” se referă la orice moleculă capabilă să stabilizeze sau să dezactiveze radicalii liberi înainte de a ataca celulele. Autoreglarea organismului uman se bazează pe funcționarea sistemelor antioxidante (enzimatică și non-enzimatică) extrem de complexe, care activează în sinergism pentru a proteja celulele și sistemele de organe ale organismului împotriva acțiunii radicalilor liberi [7].

Studierea activității antiparazitare, fungicide, analgezică, anti-inflamatoare, anti-radicală, antioxidantă și anti-cancerigenă a uleiurilor esențiale (UE), în special în condiții de stres radiogen *in vivo* și *in vitro* recent a devenit o preocupare imperativă a savanților [8].

UE sunt lichide volatile incolore sau gălbui, ușor solubile în solvenți organici sau alcool, conținând apă într-o măsură limitată [9]. Compoziția chimică a UE este foarte bine studiată. De obicei, ele prezintă un amestec complex de mono- și di-terpenoide: hidrocarburi, alcooli, aldehide, cetone, esteri și fenoli. De asemenea, în compoziția lor se mai găsesc atât cataboliții acizilor grași, inclusiv hidrocarburi aromatice benzoice și fenilpropanoide, cât și diverși compuși ce conțin azot și sulf [10]. Activitatea biologică a UE reprezintă un spectru larg și adesea sunt responsabile pentru proprietățile farmacologice ale medicamentelor, obținute din plante.

Una dintre cele mai importante proprietăți ale UE este activitatea lor antioxidantă. Recent, din ce în ce mai actuale devin cercetările din domeniul terapiei cu antioxidanți, care reduc intensitatea stresului oxidativ, asociat cu diferite boli și ajută la îmbunătățirea generală sau cel puțin, atenuează efectele dăunătoare ale factorilor stresogeni. Într-o serie de studii, s-a constatat faptul, că utilizarea *in vivo* a UE sau a extractelor de plante aromatice, au fost însoțite de o diminuare a intensității peroxidării lipidelor în țesuturile și organele animalelor de laborator, dar, de asemenea, a condus și la creșterea activității enzimelor antioxidante și de protecție [11].

Material și metode. În lucrare este prezentată analiza rezultatelor științifice, referitor la studierea influenței metaboliților secundari: uleiuri esențiale și extracte de plante aromatice, asupra rezistenței/sensibilității organismului uman la acțiunea radiațiilor ionizante.

Rezultate și discuții. Datele literare demonstrează, că UE sunt antioxidanți biologici efectivi. Astfel, studiind efectul antioxidant al UE de oregano, cuișoare și un amestec de ulei cu extract de lămâie și ghimbir asupra organelor șoarecilor liniei

Balb/c, s-a constatat că tratarea șoarecilor timp de 6 luni cu UE, chiar și în doze foarte mici (circa 300 ng în zi), avea efect antioxidant eficient asupra diminuării peroxidării lipidelor din membranele eritrocitelor, din ficat și creier. În celulele roșii ale sângelui cel mai activ bio-antioxidant a fost UE de cuișoare, în ficat și creier – amestecul de UE din lămâie și ghimbir [11].

Cercetătorii Refaat G. Hamzaa și Nadia N. Osman (2012) [12] au evaluat posibilitatea utilizării amestecului de cafea și cardamom, ca antioxidant natural în ameliorarea efectelor stresului oxidativ la șoareci. În studiu au fost incluse patru grupuri de șobolani masculi adulți. Grupul I – martor, grupul II – administrare orală a extractului de amestec de cafea și cardamom (60 mg/100 g masă corporală), timp de 8 săptămâni, grupul III a fost expus γ -iradierii (6 GY) și al patrulea grup – administrare orală a extractului din amestec de cardamom și cafea timp de 8 săptămâni și expus γ -iradierii în săptămâna a patra. Rezultatele studiului au demonstrat că administrarea amestecului de cafea și cardamom a redus semnificativ efectele dăunătoare, induse de expunerea la radiația γ prin diminuarea proceselor de peroxidare a lipidelor și modificarea ulterioară a unor parametri biochimici și hormonal.

Un alt studiu ce a utilizat UE pentru tratarea animalelor de laborator, a fost efectuat de cercetătorul Воробьева А.К. în a.2014. Efectul administrării uleiurilor esențiale de cimbru (*Satureja hortensis* L.) și oregano (*Origanum vulgare* L.) asupra parametrilor organismului și speranței de viață la șoareci a fost evaluat pe liniile Balb/c, AKR (dezvoltă leucemie spontană la vârsta de 7-10 luni) și F_1 DBA x C57Black. În rezultatul cercetărilor a fost dovedit că animalele, care au primit 0,3 μ g/zi oregano au trăit mai mult decât cele din grupul martor. Efectul anti-cancerigen al acestor uleiuri, de asemenea, a fost dovedit la șoarecii de linie AKR, ce dezvoltă leucemie spontană. Consumul regulat al acestor UE a redus incidența leucemiei, perioada de latență a bolii și a prelungit speranța de viață. Concomitent, s-a constatat, că UE de cimbru a redus peroxidarea lipidelor din ficat și sânge la șoarecii liniei AKR [13].

Antioxidanții sintetici sunt o altă serie de substanțe biologic active, ce au fost studiate în privința diminuării efectelor adverse, produse de acțiunea radiațiilor ionizante. Acidul ferulic (AF) este un compus fenolic, rezultat din metabolismul fenilalaninei și tirozinei. Acesta se întâlnește mai ales în plantele de orez, grâu, ovăz, cafea prăjită, roșii, legume și ci-

trice [14]. AF acționează ca un antioxidant puternic, fiind eficient împotriva afecțiunilor pielii, cancerului de piele, îmbătrânirii, oboselii, atrofiei musculare, frigului și gripei [15]. AF este un captator eficient al radicalilor liberi și a fost aprobat în anumite țări ca aditiv alimentar eficient în prevenirea peroxidării lipidelor [16].

Este cunoscut faptul, că AF stimulează secreția de insulină în celulele pancreatice de șobolan. De asemenea, s-a studiat efectul radioprotector al AF asupra deteriorării ADN-ului, peroxidării lipidelor și statusului antioxidant în cultura primară de hepatocite a șobolanilor. Cultura de hepatocite a fost divizată în 14 grupuri, fiecare grup fiind compus din șase mostre. AF a fost administrat în 3 doze: 1 μg/kg, 5 μg/kg și 10 μg/kg, cu 30 minute înainte de iradierea cu raze γ. Rezultatele au demonstrat că AF, numai în doza de 10 μg/kg, a contribuit la diminuarea semnificativă a deteriorărilor ADN-ului, produse la doza de iradiere de 4 Gy și a protejat hepatocitele împotriva radicalilor liberi, induși de radiațiile ionizante. Astfel, autorii au conchis că administrarea AF pacienților cu cancer înainte de tratamentul cu radiații ionizante poate fi utilă în prevenirea deteriorării celulelor sănătoase [17].

Resveratrolul (trans-3, 5, 4'-trihidroxi-stilben), un alt produs alimentar, care se găsește într-o largă varietate de specii de plante, inclusiv struguri, alune, afine și în frunzele plantei *Polygonum cuspidatum* [18], a primit o atenție considerabilă pentru beneficiile sale în sănătate, fiind cunoscut ca un agent cardioprotector [19, 20]. Efectele antioxidante, capacitatea de a induce apoptoza celulelor afectate și toxicitatea scăzută sunt acele particularități ale resveratrolului, care îl caracterizează ca candidat atractiv pentru radioprotecția celulelor normale și prevenirea dezvoltării cancerului.

Ronald E. Carsten și colaboratorii (2008) [21] au studiat proprietatea resveratrolului de a reduce frecvența aberațiilor cromozomiale, induse de radiațiile ionizante pe celulele măduvei osoase a șoarecilor. În studiu au fost incluse animale, care au fost împărțite în două grupuri. La un grup s-a administrat resveratrol și au fost expuși la radiațiile ionizante. Al doilea grup a servit ca martor – animalele nu au fost tratate cu resveratrol. Resveratrolul (100 mg/kg pe zi), s-a administrat în bolul alimentar, în fiecare zi, timp de 2 zile. Ulterior, în a treia zi, cu 30 de minute înainte de iradierea cu doza de 3 Gy a întregului corp, iar apoi zilnic s-a adăugat în apa de

băut până la sfârșitul perioadei de studiu. La finalul studiului rezultatele au demonstrat, că resveratrolul a redus frecvența medie totală a aberațiilor cromozomiale din metafază din măduvă osoasă în ziua 1 și după 30 de minute de la iradiere. La sfârșitul experimentului, în ziua 30 nu s-a observat deosebire între numărul mediu total de aberații cromozomiale din grupul experimental și martor, ceea ce indică asupra faptului, că resveratrolul este eficient în diminuarea numărului mediu de aberații cromozomiale totale până la nivelurile de fond, în termen de 30 de zile.

O altă substanță cu rol radioprotector este *N*-acetilcisteina (NAC). Heba H. și colaboratorii (2008) au evaluat efectul radioprotector al NAC asupra toxicității induse de radiațiile γ la nivelul țesutului hepatic al șobolanului. Modificările celulare au fost estimate prin analiza MDA – un indice al peroxidării lipidelor, SOD, GSHPx, glutationului redus (GSH) și cantității totale de azotați/nitriți, ca markeri ai stresului oxidativ hepatic la șobolani, în urma iradierii cu raze γ. Pentru a atinge obiectivul final al studiului, cercetătorii au folosit 40 de șobolani adulți, care au fost împărțiți aleatoriu în 4 grupuri a câte 10 animale fiecare. Grupul I a fost injectat intra-peritoneal (i.p.) cu soluție salină timp de 7 zile consecutiv și a servit ca grup-martor. Lotul II a fost iradiat cu o singură doză de 6 Gy de radiații γ. Grupul III a fost injectat cu NAC (1 g/kg, i.p.) timp de 7 zile consecutiv. Grupul IV a primit zilnic o injecție de NAC (1 g/kg, i.p.) timp de 7 zile consecutiv și după 1 oră de la administrarea ultimei doze, șobolanii au fost iradiați cu o singură doză (6 Gy) radiație γ. Animalele au fost sacrificate după 24 de ore. A fost observată deteriorarea ADN-ului în țesuturi după iradierea totală a corpului, cu o singură doză de 6 Gy. În grupul γ-iradiat valorile MDA și cantitatea totală de azotați/nitriți a crescut semnificativ, în timp ce nivelurile de GSH și enzimele antioxidante au scăzut semnificativ. Tratarea animalelor cu NAC a redus nivelul de MDA, cantitatea totală de azotați/nitriți și deteriorarea ADN-ului. Enzimele antioxidante au crescut semnificativ, împreună cu nivelurile de GSH. Rezultatele cercetărilor acestor autori au demonstrat că pre-tratamentul cu NAC oferă protecție împotriva deteriorărilor celulare, induse de radiațiile γ. Efectul radioprotector al NAC este atribuit inhibării peroxidării lipidelor, creșterii endogene a enzimelor anti-oxidative și reducerii fragmentării ADN-ului [22].

Concluzii:

Dat fiind faptul că uleiurile esențiale reprezintă antioxidanți naturali și posedă proprietăți de eliminare a radicalilor, care se formează în organism sub acțiunea stresului, inclusiv al radiațiilor ionizante, pot fi utilizate în diminuarea efectelor acțiunii radiațiilor ionizante prin stimularea sistemului imun. Spre deosebire de multe alte preparate, utilizate pentru a activa sistemul imun, uleiurile esențiale, în concentrații mici, manifestă o acțiune imunostimulatoare de lungă durată, nefiind stabilită declanșarea reacțiilor adverse pe parcursul administrării acestora.

Bibliografie:

1. Jagetia G.C. et al. *Alteration in the glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation by ascorbic acid in the skin of mice exposed to fractionated-radiation*. Clin. Chim. Acta., 2003; 332: 111-121.
2. Pandey B.N., Lathika K.M., Mishra K.P. *Modification of radiation-induced oxidative damage in liposomal and microsomal membrane by eugenol*. Radiat. Phys. Chem., 2006; 75(3): 384-391.
3. Nair C.K., Parida D.K., Noumra T. *Radioprotectors in Radiotherapy*. J. Radiat. Res., 2001; 42: 21-37.
4. Spothem-Maurizot M. et al. *Metal ions protects DNA against strand breakage induced by fast neutrons*. Int. J. Radiat. Biol., 1992; 62: 659-666.
5. Agrawal A., Kale R.K. *Radiation induced peroxidative damage: mechanism and significance*. Indian J. Exp. Biol., 2001; 39(4): 291-309.
6. Rajendra Prasad N. et al. *Radioprotective effect of sesamol on radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidants level in cultured human lymphocytes*. Toxicology, 2005; 209: 225-335.
7. Rahman K. *Studies on free radicals, antioxidants and co-factors*. Clin. Interv. Aging., 2007; 2: 219-236.
8. Edris A.E. *Pharmaceutical and therapeutic Potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review*. A.E. Edris. Phytotherapy Res., 2007; 21(4): 308-323.
9. Husnu K. *Chemistry of essential oils*. K. Husnu, C. Baser, F. Demirci. *Flavours and Fragrances*. ed. Berger P.D.R.G. – Springer Berlin Heidelberg, 2007: 43-86.
10. Dudareva N. *Biochemistry of plant volatiles*. N. Dudareva, E. Pichersky. J. Gershenzon. Plant Physiol., 2004; 135(4): 1893-1902.
11. Мишарина Т.А. *Влияние приема малых доз эфирных масел на антиоксидантный статус эритроцитов, печени и мозга мышей*. Прикл. биохимия и микробиол., 2014; 50(1): 101-107.
12. Hamzaa R.G., Osman N.N. *Using of Coffee and Cardamom Mixture to Ameliorate Oxidative Stress Induced in γ -irradiated Rats*. Biochem. Anal. Biochem., 2012; 1:113 p.
13. Воробьева А.К. *Биологическая Активность Эфирных Масел Орегано и Чабера в Опытах in vivo*. Москва, 2014. Диссертация.
14. Graf E. *Antioxidant potential of ferulic acid*. Free Radic. Biol. Med., 2000; 13(4): 435-448.
15. Rukkumani R et al. *Hepatoprotective role of ferulic acid: a dose dependent study*. J. Med. Food, 2004; 7(4): 456-461.
16. Adam A. et al. *The bioavailability of ferulic acid is governed primarily by the food matrix rather than its metabolism in intestine and liver in rats*. J. Nutr., 2002; 132: 1962-1968.
17. Nomura E. et al. *Synthesis of amide compounds of ferulic acid and their stimulatory effects on insulin secretion in vitro*. Bioorg. Med. Chem., 2003; 11: 3807-3813.
18. Rimando A.M. et al. *Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in Vaccinium berries*. J. Agric. Food Chem., 2004; 52: 4713-4719.
19. Burns J. et al. *Plant and herbal sources of resveratrol*. J. Agric. Food Chem., 2002; 50: 3337-3340.
20. Baur J.A., Sinclair D.A. *Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence*. Nat. Rev. Drug Disc., 2006; 5: 493-506.
21. Ronald E. et al. *Resveratrol Reduces Radiation-Induced Chromosome Aberration Frequencies in Mouse Bone Marrow Cells*. Radiat Res., 2008; 169(6): 633-638.
22. Heba H. et al. *Protective effect of N-acetylcysteine against radiation induced DNA damage and hepatic toxicity in rats*. Biochem Pharm., 2008; 75:773-780.