

**ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩИЕ И ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИСАХАРИДОВ TUSSILAGO
FARFARA L. В УСЛОВИЯХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

Е. А. Сафонова, К.А. Лопатина, В.А. Машанова

Научный руководитель: д.б.н.. Т. Г. Разина

"Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени

Е.Д. Гольдберга

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 3, 634028

E-mail: safonova_7@mail.ru

**HEMOSTIMULATING AND PROTECTIVE PROPERTIES OF POLYSACCHARIDES TUSSILAGO
FARFARA L. IN CONDITIONS OF POLYCHEMOTHERAPY**

E.A. Safonova, K.A. Lopatina, V.A. Mashanova

Scientific Supervisor: PhD T.G. Razina,

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical

Center, Russian Academy of Sciences, Lenin Ave., 3, 634028

E-mail: safonova_7@mail.ru

Abstract. *Using the method of Comet Assay, it has been established that the use of Tussilago farfara L. polysaccharides in C57BL/6 mice leads to decrease apoptosis level and damage in DNA caused by polychemotherapy in bone marrow and small intestine epithelium cells. This indicates of the genoprotective polysaccharides properties.*

Введение. В настоящее время препараты платины входят в состав стандартов лечения онкологических больных с различной локализацией опухолей. Одним из представителей этой группы является цисплатин, на основе которого разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые схемы цитостатического лечения [1]. Агрессивное воздействие полихимиотерапии приводит к повреждению не только опухоли, но и здоровых органов и тканей, в частности, костного мозга, печени и тонкого кишечника. Перспективными агентами для коррекции нарушений, вызванных противоопухолевыми препаратами, являются полисахариды. В предыдущих исследованиях показано, что совместное применение этих веществ и цитостатиков в монорежиме снижает гематологическую токсичность, способствует повышению устойчивости печени и слизистой оболочки тонкого кишечника к действию противоопухолевых препаратов [2]. Однако в условиях полихимиотерапии корректорные свойства этих веществ не исследованы.

Цель исследования. Изучить возможность снижения гематологической токсичности, а также степени повреждения ДНК в костном мозге и тонком кишечнике мышей с помощью полисахаридов мать-и-мачехи обыкновенной при цисплатинсодержащей комбинированной терапии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на мышцах-самках линии C57BL/6 с раком легкого-67 и карциномой легких Льюис. Комбинации цитостатиков: цисплатин (2,5 мг/кг) + этопозид (5 мг/кг); цисплатин (2,5 мг/кг) + паклитаксел (12 мг/кг); цисплатин (2,5 мг/кг) + иринотекан (10 мг/кг)

вводили мышам внутривенно, трехкратно. Нейпоген в дозе 125 мкг/кг и рекормон в дозе 10 Ед/мышь вводили подкожно в течение 5 сут. Мыши получали полисахариды внутривенно в дозе 20 мг/кг в течение 23 сут. Показатели периферической крови определяли на гематологическом анализаторе «Muclic 18 vet» (Cormay, Франция), подсчет миелограмм, определение ретикулоцитов в периферической крови и основных показателей роста опухоли и метастазов проводили по стандартным методикам. Степень повреждения ДНК в костном мозге и тонком кишечнике оценивали с помощью метода «ДНК-комет» [3]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, критерия Стьюдента и углового преобразования Фишера.

Результаты. В костном мозге мышей с перевиваемыми опухолями, получавших полисахариды на фоне полихимиотерапии, общее количество миелокариоцитов, эритрокариоцитов, зрелых и незрелых нейтрофильных гранулоцитов было значимо выше относительно этих показателей у животных, леченных только цитостатиками. В периферической крови мышей отмечено увеличение общего количества лейкоцитов за счет повышения числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Количество ретикулоцитов, содержание зрелых эритроцитов, показатели гемоглобина и гематокрита были достоверно выше таковых у животных, получавших только полихимиотерапию. Гематокорригирующее действие полисахаридов оказалось сравнимо с таковым у известных гемостимуляторов нейпогена и рекормона.

При оценке влияния полисахаридов на индуцируемую цисплатином и иринотеканом генотоксичность в тонком кишечнике установлено, что картина клеток, образующих ДНК-кометы, практически не отличалась от таковой в группе интактных животных. Оценка степени повреждения ДНК клеток показала, что % ДНК в хвосте кометы и % апоптотических ДНК-комет были значимо ниже по сравнению с этими значениями, у мышей, получавших только полихимиотерапию. На препаратах костного мозга животных, которым вводили цитостатики по схеме «цисплатин + паклитаксел» совместно с полисахаридами *Tussilago farfara L.*, регистрировались неповрежденные клетки, апоптотических ДНК-комет практически не наблюдалось. % ДНК - повреждений и % апоптотических ДНК-комет в этой группе исследования были достоверно ниже, относительно этих показателей у животных, леченных только цитостатиками (рисунок 1 а, б, в).

При добавлении полисахаридов в схемы полихимиотерапии отмечено, что масса опухоли, частота метастазирования, количество и площадь метастазов были значимо ниже таковых у мышей, получавших цитостатики изолированно.

Выводы. Добавление полисахаридов *Tussilago farfara L.* в схемы полихимиотерапии приводит к снижению миелосупрессии в отношении эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения, уменьшению ДНК-повреждений в костном мозге и тонком кишечнике и повышению противоопухолевого и антиметастатического действия цитостатиков.

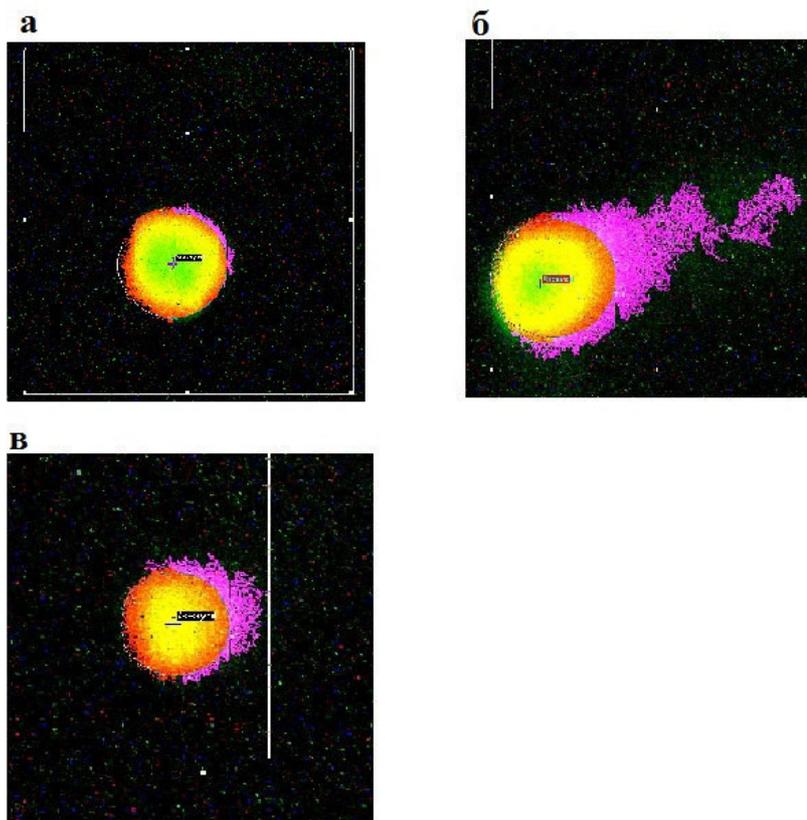


Рис 1. ДНК-кометы, формируемые клетками тонкого кишечника мышей: а – в негативном контроле (интактные животные); б – после применения полихимиотерапии по схеме «цисплатин+уринотекан» в – после применения полихимиотерапии по схеме «цисплатин+уринотекан» совместно с полисахаридами *Tussilago farfara* L. (x 200)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов М.Е., Мащелуева А.Ю. Цисплатин-эбеве. // Актуальность вопросов применения. Эффективная фармакотерапия. – 2011. - № 22. – С. 42-45.
2. Сафонова Е.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Лопатина К.А., Ефимова Л.А., Гурьев А.М., Рыбалкина О.Ю., Хотимченко Ю.С. Перспективы использования полисахаридов растений в комплексной терапии злокачественных опухолей. // Экспер. и клинич. фармакол. – 2012. - №75. – Т. 9. – С. 42-47.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ 2 - е изд., перераб. и доп. / Под ред. Р.У. Хабриева. - М.: Медицина; 2005. - 832 с.