

Для цитирования: Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Зуева Е.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В. Эритропоэзиндуцирующая активность полисахаридов *TUSSILAGO FARFARA L.* на фоне комбинированного применения цисплатина и этопозид. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 42–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-42-48

For citation: Safonova E.A., Lopatina K.A., Razina T.G., Fedorova E. P., E.P. Zueva, Guriev A. M., Belousov M.V. Polysaccharides *TUSSILAGO FARFARA L.* reduce myelosuppression induced by cisplatin and etoposide. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 42–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-42-48

ЭРИТРОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИСАХАРИДОВ *TUSSILAGO FARFARA L.* НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСПЛАТИНА И ЭТОПОЗИДА

Е.А. Сафонова¹, К.А. Лопатина^{1,2}, Т.Г. Разина¹, Е.П. Федорова¹, Е.П. Зуева¹,
А.М. Гурьев³, М. В. Белоусов³

Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины
им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, г. Томск, Россия¹

634028, г. Томск, пр. Ленина 3. E-mail: safonova_7@mail.ru¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия²

634050, Томск, пр. Ленина, 36. E-mail: registrye@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск,
Россия³

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: titan-m@mail.ru³

Аннотация

Изучено влияние полисахаридов *Tussilago farfara L.* на эритроидный росток кроветворения, а также развитие опухоли и метастазов у мышей с раком легкого-67 в условиях терапии цисплатином и этопозидом. Установлено, что применение полисахаридов уменьшает миелосупрессию, индуцируемую цитостатиками в отношении эритроидного ростка кроветворения и приводит к повышению противоопухолевого и антиметастатического эффекта полихимиотерапии. Гемопоэзиндуцирующее воздействие полисахаридов оказалось сравнимо с таковым у известного стимулятора эритропоэза – рекормона.

Ключевые слова: полисахариды *Tussilago farfara L.*, полихимиотерапия, миелосупрессия, цисплатин, этопозид, рекормон.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективных цитостатических препаратов, а также появление новых схем полихимиотерапии с их использованием способствуют значительным достижениям в лечении злокачественных новообразований. В частности, комбинация таких цитостатических препаратов, как цисплатин и этопозид, является стандартным режимом химиотерапии для пациентов с мелкоклеточным раком легкого [1]. Одним из основных побочных эффектов полихимиотерапии является депрессия эритроидного ростка кроветворения, вследствие чего возникает анемия, которая ухудшает общее состояние и переносимость инфекций онкологическими пациентами и ограничивает продолжительность цитостатического лечения. Для коррекции анемии в настоящее время широко применяется рекомбинантный эритропоэтин. Этот цитокин стимулирует

выживание, пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток эритроидного ростка кроветворения в костном мозге. Наряду с высокой эффективностью эритропоэтина его применение часто сопровождается побочными эффектами: гипертоническим кризом с явлениями энцефалопатии, тромбоцитозом, снижением сувороточных показателей обмена железа, кожными аллергическими реакциями. Необходимо отметить, что стоимость данного гемоцитокина достаточно высока, что ограничивает его широкое клиническое применение [2, 3].

Перспективным является поиск средств, обладающих гемостимулирующими свойствами, среди веществ растительного происхождения, не обладающих токсичностью и характеризующихся широким спектром фармакологических эффектов. Ранее показано, что полисахариды мать-и-мачехи

обыкновенной (*Tussilago farfara* L.) способны уменьшать нейтропению при монокимиотерапии, при этом стимулирующий эффект полисахаридов на гранулоцитарный росток кроветворения был сравним с таковым у рекомбинантного гемоцитокина нейпогена [4].

Целью исследования явилось изучение влияния полисахаридов *Tussilago farfara* L. на эритроидный росток кроветворения, а также развитие опухоли и метастазов на фоне полихимиотерапии цисплатином и этопозидом.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на мышах-самках линии C57BL/6 массой 19–20 г 1-й категории разведения лаборатории экспериментального биомоделирования Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ (сертификат качества № 188-05). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [5]. Исследование проведено по требованиям лабораторной практики (GLP), приказа МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», Федерального закона «О лекарственных средствах» (статья 36), «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [6].

Рак легкого-67 перевивали животным внутримышечно по 5–6 млн опухолевых клеток в 0,1 мл физраствора и моделировали цитостатическую миелодепрессию путем введения комбинации противоопухолевых препаратов. Этопозид – ТЕВА (ТЕВА, Израиль) в дозе 5 мг/кг и цисплатин – ТЕВА (ТЕВА, Израиль) в дозе 2,5 мг/кг вводили мышам внутрибрюшинно, трехкратно на 10, 12 и 14-е сут после перевивки опухоли, интервал между введениями каждого препарата составлял 10–20 мин.

Методы выделения и изучения химической структуры полисахаридов *Tussilago farfara* L. (ПМИМ) (моносахаридный состав, определение содержания урсонических кислот) разработаны на базе Центра внедрения технологий и лаборатории инновационных фармацевтических технологий при Сибирском государственном медицинском университете (г. Томск) [7, 8]. В качестве препарата сравнения использовался рекормон (Roche, Франция), который вводили в дозе 10 Ед/мышь в течение 5 дней, начиная с 10-х сут после трансплантации опухоли. ПМИМ мыши получали внутрибрюшинно, начиная с 7-х сут после перевивки опухоли, в дозе 20 мг/кг. Контрольным животным во всех сериях экспериментов в аналогичном режиме вводили эквивалентный объем физиологического раствора (0,2 мл). На 1-е сут после второго

и третьего введения цитостатиков (13-е и 16-е сут после перевивки опухоли) забирали периферическую кровь из хвостовой вены, определяли ее показатели на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus» («Diatron», Австрия) в ветеринарном режиме. В эти же сроки производили подсчет миелограмм и определение ретикулоцитов в периферической крови животных по стандартной методике [9]. Эффективность лечения оценивали по противоопухолевому и антиметастатическому действию препаратов, определяя массу опухоли, процент торможения ее роста (ТРО), частоту метастазирования, количество и площадь метастазов в легких, индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) [6]. По окончании эксперимента животных умерщвляли, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Эвтаназия производилась методом краниоцервикальной дислокации.

Обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона – Манна – Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [10].

Результаты

Введение комбинации противоопухолевых препаратов вызывало значительные изменения в системе крови животных. Признаки подавления костномозгового кроветворения отмечались как после двукратного, так и после трехкратного введения цитостатиков, что выражалось в значимом уменьшении общего количества миелокариоцитов в 2,2 и 1,7 раза соответственно. Содержание эритрокариоцитов под влиянием цитостатиков также было достоверно сниженным на эти сроки наблюдения в 2,3 и в 3,2 раза по сравнению с контролем (табл. 1)

Картина периферической крови практически соответствовала изменениям в костном мозге. Количество ретикулоцитов оказалось многократно ниже на 1-е сут после второго и третьего введения цисплатина и этопозидов относительно контроля. Достоверное снижение числа эритроцитов (в 1,4 раза), показателя гемоглобина (в 1,5 раза) и гематокрита (в 1,7 раза) зафиксировано на 1-е сут после трехкратного введения цитостатиков (табл. 2).

У мышей, получавших совместно с полихимиотерапией ПМИМ, отмечено ускорение процесса восстановления эритропоэза, подавленного в результате введения цитостатиков. Так, количество эритрокариоцитов в костном мозге животных, леченных дополнительно полисахаридами, было достоверно выше такового в группе мышей, получавших только комбинацию антибластных средств, на 1-е сут после их двукратного (в 1,6 раза) и трехкратного (в 1,8 раза) введения. Отмечено значимое увеличение общего количества

миелокариоцитов в эти же сроки наблюдения (в 1,6 и 1,3 раза соответственно) по сравнению с таковыми у мышей, получавших противоопухолевые препараты изолированно (табл. 1).

Изменениям, происходящим в костном мозге мышей, леченных дополнительно полисахаридами, соответствовала динамика содержания клеток в периферической крови: количество ретикулоцитов было значимо выше такового у животных, получавших только полихимиотерапию. Кроме того, в этой группе наблюдения имело место более высокое содержание в крови зрелых эритроцитов (в 1,5 раза, $p<0,05$), показателей гемоглобина (в 1,2 раза, $p<0,05$) и гематокрита (в 1,3 раза, $p<0,05$) на 1-е сут после трехкратного введения комбинации цитостатиков (табл. 2).

При сравнительной оценке эффективности корректорных свойств ПМИМ и рекормона в условиях полихимиотерапии установлено: на 1-е сут после двукратного введения цитостатиков количество эритрокариоцитов у мышей, леченных рекормоном, превышало таковое в группе животных, получавших ПМИМ, однако после трехкратного введения различий между значениями эритрокариоцитов не наблюдалось (табл. 1). В периферической крови животных количество ретикулоцитов на 1-е сут после двукратного введения противоопухолевых препаратов в группе животных, получавших рекормон, не отличалось от такового у мышей, леченных

ПМИМ, при этом выявлено увеличение этого показателя на 1-е сут после трехкратного применения схемы «цисплатин + этопозид». Такие показатели, как количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, в сравниваемых группах не отличались в оба срока наблюдения (табл. 2). Таким образом, полисахариды *Tussilago farfara* L. и известный препарат на основе рекомбинантного эритропоэтина – рекормон стимулируют процессы регенерации костномозгового эритропоэза у мышей при воздействии полихимиотерапией цисплатином и этопозидом. Следует отметить, что интенсивность восстановления при использовании этих двух препаратов несколько различается. Причиной этого может выступать избирательная чувствительность процессов пролиферации и дифференцировки системы эритропоэза к лекарственным средствам.

На 1-е сут после двукратного введения мышам цисплатина и этопозиды (13-е сут после трансплантации рака легкого-67) не отмечено влияния цитостатиков на массу основной опухоли и частоту метастазирования, при этом количество и площадь метастазов в легких оказались достоверно ниже контрольных значений (в 3,2 и 3,0 раза соответственно). Если применение противоопухолевых препаратов на этот срок наблюдения не влияло на массу опухолевого узла, то добавление ПМИМ в схему цитостатического лечения приводило к достоверному уменьшению этого показателя

Таблица 1

Изменение показателей миелограмм у мышей линии C57BL/6 с раком легкого-67 под влиянием полисахаридов *Tussilago farfara* L. и рекормона на фоне терапии цисплатином и этопозидом, 10°/бедро

Группа наблюдения, количество введений	Общая кле- точность	Незрелые нейтро- фильные гранулоци- ты	Показатели миелограммы				
			Зрелые ней- трофильные гранулоци- ты	Эозино- фильные гранулоци- ты	Эритрока- риоциты	Лимфоид- ные клетки	Моноциты
1-е сут после двукратного введения цитостатиков							
1. Контроль	14,82 ± 0,5	2,41 ± 0,24	4,32 ± 0,13	0,12 ± 0,05	2,64 ± 0,14	5,06 ± 0,24	0,27 ± 0,07
2. Цисплатин × 2 + этопо- зид × 2	6,83 ± 0,72 1-2p<0,05	0,58 ± 0,09 1-2p<0,05	1,27 ± 0,12 1-2p<0,01	0,09 ± 0,03	1,16 ± 0,1 1-2p<0,05	3,46 ± 0,49 1-2p<0,01	0,28 ± 0,04
3. Цисплатин x 2 + этопо- зид × 2 + ПМИМ × 7	10,81 ± 0,94 2-3p<0,05	2,66 ± 0,3 2-3p<0,01	3,46 ± 0,42 2-3p<0,01	0,16 ± 0,08	1,81 ± 0,14 2-3p<0,05	2,47 ± 0,25	0,26 ± 0,07
4. Цисплатин × 2 + этопо- зид × 2 + рекормон × 3	9,58 ± 1,08	0,96 ± 0,18	2,16 ± 0,17	0,04 ± 0,02	3,00 ± 0,43 2-4p<0,01	3,18 ± 0,54	0,24 ± 0,06
1-е сут после трехкратного введения цитостатиков							
1. Контроль	17,51 ± 1,00	2,37 ± 0,15	4,13 ± 0,20	0,23 ± 0,10	2,44 ± 0,33	7,88 ± 0,67	0,46 ± 0,09
2. Цисплатин × 3 + этопо- зид × 3	10,21 ± 0,62 1-2p<0,01	0,8 ± 0,18 1-2p<0,01	1,75 ± 0,36 1-2p<0,01	0,07 ± 0,03	0,77 ± 0,09 1-2p<0,01	6,46 ± 0,75	0,37 ± 0,05
3. Цисплатин × 3 + этопо- зид × 3 + ПМИМ × 9	13,60 ± 0,93 2-3p<0,05	1,90 ± 0,13 2-3p<0,05	3,16 ± 0,24 2-3p<0,01	0,12 ± 0,04	1,38 ± 0,13 2-3p<0,01	6,45 ± 0,56	0,60 ± 0,09 2-3p<0,05
4. Цисплатин × 3 + этопо- зид × 3 + рекормон × 5	11,60 ± 1,09	0,93 ± 0,12	2,01 ± 0,18	0,08 ± 0,04	1,20 ± 0,07 2-4p<0,01	6,87 ± 0,77	0,51 ± 0,07

Примечание: Здесь и в табл. 2 кровь на анализ брали у 5 животных в группе.

по сравнению с контролем (в 1,4 раза), при этом зафиксировано значимое повышение антимета-статического эффекта химиотерапии в группе комбинированного лечения с использованием полисахаридов: частота метастазирования снизилась с 80 до 20 % ($p<0,05$), ИИМ составил 98 %. Введение рекормона на фоне химиотерапии не изменяло

эффективности цитостатиков после их двукратного применения (табл. 3).

На 1-е сут после трехкратного введения комбинации противоопухолевых препаратов (16-е сут после перевивки опухоли) выявлено достоверное уменьшение массы основной опухоли, а также количества и площади метастазов (в 2,7 и в 5,2

Таблица 2

Влияние полисахаридов *Tussilago farfara* L. и рекормона на показатели периферической крови мышей линии C57BL/6 с раком легкого-67 в условиях полихимиотерапии

Группа наблюдения, количество введений	Количество ретикуло-цитов, Г/л	Количество эритроцитов, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
1-е сут после двукратного введения цитостатиков				
1. Контроль	$663,39 \pm 113,22$	$6,40 \pm 0,10$	$104,60 \pm 1,50$	$27,46 \pm 0,70$
2. Цисплатин \times 2 + этопозид \times 2	$4,86 \pm 2,22$ 1-2 $p<0,01$	$4,98 \pm 0,94$	$83,00 \pm 14,70$	$19,64 \pm 3,51$
3. Цисплатин \times 2 + этопозид \times 2 + ПМИМ \times 7	$25,11 \pm 4,69$ 2-3 $p<0,01$	$5,79 \pm 0,40$	$96,20 \pm 6,00$	$22,82 \pm 1,43$
4. Цисплатин \times 2 + этопозид \times 2 + рекормон \times 3	$16,27 \pm 4,55$ 2-4 $p<0,05$	$4,13 \pm 0,41$	$68,00 \pm 6,80$	$16,44 \pm 1,57$
1-е сут после трехкратного введения цитостатиков				
1. Контроль	$685,54 \pm 74,21$	$6,54 \pm 0,22$	$105,00 \pm 8,20$	$26,22 \pm 2,01$
2. Цисплатин \times 3 + этопозид \times 3	$5,40 \pm 2,32$ 1-2 $p<0,05$	$4,66 \pm 0,69$ 1-2 $p<0,05$	$69,20 \pm 6,30$ 1-2 $p<0,01$	$15,45 \pm 2,05$ 1-3 $p<0,01$
3. Цисплатин \times 3 + этопозид \times 3 + ПМИМ \times 9	$46,93 \pm 13,57$ 2-3 $p<0,05$	$6,76 \pm 0,47$ 2-3 $p<0,05$	$83,80 \pm 5,70$ 2-3 $p<0,05$	$20,70 \pm 1,34$ 2-3 $p<0,05$
4. Цисплатин \times 3 + этопозид \times 3 + рекормон \times 5	$95,75 \pm 10,95$ 2-4 $p<0,01$	$6,44 \pm 0,19$ 2-4 $p<0,05$	$90,80 \pm 5,80$ 2-4 $p<0,05$	$21,22 \pm 2,00$ 2-4 $p<0,05$

Таблица 3

Влияние полисахаридов *Tussilago farfara* L. и рекормона на развитие опухоли рак легкого-67 и метастазов у мышей в условиях полихимиотерапии

Группа наблюдения \times число введений (количество животных)	Масса опухоли, г	ТРО, %	Частота метастазирования, %	Количество метастазов на 1 мышь	Площадь метастазов на 1 мышь, мм ²	ИИМ, %
1-е сут после двукратного введения цитостатиков						
1. Контроль (5)	$3,76 \pm 0,22$		100	$2,60 \pm 0,60$	$0,18 \pm 0,04$	
2. Цисплатин \times 2 + этопозид \times 2 (5)	$3,34 \pm 0,15$	11	80	$0,80 \pm 0,20$ 1-2 $p<0,01$	$0,06 \pm 0,01$ 1-2 $p<0,01$	75
3. Цисплатин \times 2 + этопозид \times 2 + ПМИМ \times 7 (5)	$2,70 \pm 0,22$ 1-3 $p<0,01$	28	20 2-3 $p<0,05$	$0,20 \pm 0,20$	$0,01 \pm 0,01$	98
4. Цисплатин \times 2 + этопозид \times 2 + рекормон \times 3 (5)	$3,48 \pm 0,25$	7	80	$1,00 \pm 0,32$	$0,07 \pm 0,02$	69
1-е сут после трехкратного введения цитостатиков						
1. Контроль (5)	$5,14 \pm 0,17$		100	$4,00 \pm 0,55$	$1,19 \pm 0,65$	
2. Цисплатин \times 3 + этопозид \times 3 (6)	$4,50 \pm 0,23$ 1-2 $p<0,05$	12	83	$1,50 \pm 0,43$ 1-2 $p<0,01$	$0,23 \pm 0,14$ 1-2 $p<0,05$	69
3. Цисплатин \times 3 + этопозид \times 3 + ПМИМ \times 9 (6)	$4,09 \pm 0,14$ 2-3 $p<0,05$	20	17 2-3 $p<0,01$	$0,17 \pm 0,17$ 2-3 $p<0,05$	$0,01 \pm 0,01$ 2-3 $p<0,01$	99
4. Цисплатин \times 3 + этопозид \times 3 + рекормон \times 5 (5)	$4,40 \pm 0,15$	14	60 1-4 $p<0,01$	$1,40 \pm 0,68$	$0,98 \pm 0,05$	79

раза) по сравнению с нелеченым контролем. Совместное применение антибластных средств и ПМИМ приводило к значимому уменьшению массы опухоли и показателей процесса диссеминации: количества метастазов (в 8,8 раза), площади метастатического поражения легких и частоты метастазирования (с 83 до 17 %) относительно этих значений в группе животных, получавших только полихимиотерапию, индекс ингибирования метастазирования при этом составил 99 % против 69 %. В отличие от полисахаридов *Tussilago farfara* L. рекормон при его добавлении в схему полихимиотерапии не изменял противоопухолевой и антиметастатической эффективности цитостатиков в эти сроки наблюдения. В то же время следует отметить тот факт, что случаев метастатического поражения легких в этой группе было меньше, чем в контроле, тогда как после трехкратного введения цисплатина и этопозидов частота метастазирования не изменялась (табл. 3). Таким образом, добавление полисахаридов *Tussilago farfara* L. в схему полихимиотерапии повышает эффективность полихимиотерапии цисплатином и этопозидом.

Обсуждение

Костный мозг является одним из важнейших органов кроветворной системы, осуществляющим гемопоэз. Кроветворная ткань костного мозга содержит большое количество незрелых, недифференцированных и низкодифференцированных клеток, которые получили название стволовых. По мере созревания стволовые клетки дифференцируются в мультипатентные, которые являются клетками – родоначальниками различных ростков кроветворения, в том числе и эритроидного. Благодаря своей высокой пролиферативной активности клетки костного мозга обладают высокой чувствительностью к действию цитостатических агентов, что вызывает миелодепрессию и, как следствие, уменьшение количества клеток в периферической крови [11]. Миелодепрессия, сопровождающая химиотерапию, является пагубным фактором в достижении максимального противоопухолевого эффекта цитостатиков. В связи с этим поиск лекарственных средств, обладающих миелопротекторными и/или гемостимулирующими свойствами, при этом не стимулирующих развитие опухолевого процесса, является чрезвычайно актуальным.

Анализ мазков костного мозга показал, что на 1-е сут после двукратного введения цитостатиков наблюдался защитный эффект полисахаридов *Tussilago farfara* L. в отношении эритрокариоцитов. Кроме того, увеличенное количество миелокариоцитов в группе животных, леченных полисахаридами, наблюдалось и за счет повышенного

содержания зрелых и незрелых нейтрофильных гранулоцитов. Изменения, происходящие в костном мозге, проявлялись в увеличении количества ретикулоцитов периферической крови и не затрагивали количество эритроцитов, показатели гемоглобина и гематокрита. Гемостимулирующий эффект полисахаридов в полной мере проявлялся на 1-е сут после трехкратного введения противоопухолевых препаратов: картина костного мозга была аналогичной, однако гемостимулирующее действие ПМИМ уже сказывалось на всех показателях периферической крови, что выражалось в увеличенном количестве ретикулоцитов, эритроцитов, показателей гемоглобина и гематокрита.

Механизм выявленного гемостимулирующего действия ПМИМ может быть обусловлен активацией процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров в костном мозге животных, что приводит к увеличению количества эритрокариоцитов, а также выходу зрелых клеток в периферическую кровь, количественному увеличению эритроцитов, ретикулоцитов и показателей гемоглобина и гематокрита. Известно, что большинство растительных полисахаридов способно стимулировать функциональную активность макрофагов [12]. Связываясь со специфическими рецепторами макрофагов, полисахариды способны активировать эти клетки, что приводит к выработке ими различных цитокинов, в том числе ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников. Изучение механизмов эритропоэзиндуцирующего действия ПМИМ представляет большой интерес и может явиться основой для создания препарата, защищающего эритроидный росток кроветворения от цитостатического повреждения.

Заключение

Добавление в схему полихимиотерапии цисплатином и этопозидом полисахаридов *Tussilago farfara* L. приводит к снижению миелосупрессии в отношении эритроидного ростка кроветворения и, как следствие, уменьшению анемии и ретикулоцитопении в периферической крови. Гемопоэзиндуцирующее воздействие полисахаридов проявляется в полной мере на 1-е сут после трехкратного введения противоопухолевых препаратов и сравнимо с таковым у известного стимулятора эритропоэза – рекормона. Совместное применение полисахаридов *Tussilago farfara* L. и комбинации цитостатических препаратов повышает противоопухолевый и антиметастатический эффект полихимиотерапии, в то время как добавление рекормона в схему цитостатического лечения не изменяет его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.С., Трецалина Е.М., Бычков М.Б. Перспективы развития комбинированной химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2009; 8 (3): 61–68.
2. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2008; 1206.
3. Птушкин В.В. Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения. Современная онкология. 2002; 4 (2): 28–30.
4. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Пахомова А.В., Вычужанина А.В., Ефимова Л.А. Коррекция токсического эффекта паклитаксела на систему крови и эпителий тонкой кишки водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного и эхинацеи пурпурной. Российский биотерапевтический журнал. 2010; 2 (9): 19–23.
5. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (пер. с англ.). СПб., 2012; 48.
6. Хабриев Р.У., Верстакова О.Л., Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А., Белоусов Ю.Б., Булаев В.М., Еришов Ф.И. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005; 832.
7. Корж А.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С. Определение содержания урсоловых кислот в полисахаридном комплексе мать-и-мачехи. Вестник ПГФА. 2010; 7: 95–97.
8. Корж А.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С., Белянин М.Л. Моносахаридный состав полисахаридного комплекса листьев мать-и-мачехи. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 5: 62–65.
9. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992; 264.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., 1980; 293.
11. Chen Y., Zhu B., Zhang L., Yan S., Li J. Experimental Study of the Bone Marrow protective Effect of a Traditional Chinese Compound Preparation. Phytother. Res. 2009; 23: 823–826.
12. Шенеткин И.А. Активация макрофагов растительными полисахаридами. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (1): 35–42.

Поступила 21.11.16

Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафонова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: safonova_7@mail.ru. SPIN-код: 8142-6889.

Лопатина Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: registryme@mail.ru. SPIN-код: 7720-8149.

Разина Татьяна Георгиевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: razinatg22@gmail.com. SPIN-код: 2789-4492.

Федорова Елена Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: fedorova-elen@mail.ru. SPIN-код: 5373-4874.

Зуева Елена Петровна, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и реабилитационной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zep0929@mail.ru. SPIN-код: 1759-3504.

Гурьев Артем Михайлович, доктор фармацевтических наук, руководитель центра внедрения технологий при Сибирском государственном медицинском университете (г. Томск, Россия). E-mail: titan-m@mail.ru. SPIN-код: 3731-4439.

Белоусов Михаил Валерьевич, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: mvb63@mail.ru. SPIN-код: 8185-8117.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

POLYSACCHARIDES TUSSILAGOFARFARA L. REDUCE MYELOSUPPRESSION INDUCED BY CISPLATIN AND ETOPOSIDE

E.A. Safonova¹, K.A. Lopatina^{1,2}, T.G. Razina¹, E.P. Fedorova¹, E.P. Zueva¹, A.M. Guriev³, M.V. Belousov³

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

3, Lenina avenue, 634028-Tomsk, Russia. E-mail: safonova_7@mail.ru¹

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Lenina pavenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: registryme@mail.ru²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: titan-m@mail.ru³

Abstract

The purpose of the study was to investigate the influence of polysaccharides *Tussilagofarfara* L. on erythroid sprout hematopoiesis, tumor growth and metastasis in mice with Lung cancer-67 during therapy with cisplatin and etoposide. It was found that the use of polysaccharides reduces myelosuppression induced by cytostatics of erythroidal sprout hematopoiesis and leads to increase anti-tumor and anti-metastatic effect of chemotherapy.

Key words: polysaccharides *Tussilagofarfara* L., chemotherapy, myelosuppression, cisplatin, etoposide.

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.S., Treshchalina E.M., Bychkov M.B. Prospects for the development of combined chemotherapy for disseminated non-small cell lung cancer. Russian biotherapeutic journal. 2009; 8 (3): 61–68. [in Russian]
2. Mashkovskiy M.D. Drugs. Moscow, 2008; 1206. [in Russian]
3. Ptushkin V.V. Improvements in maintenance therapy with cytotoxic agents. Modern oncology. 2002; 4 (2): 28–30. [in Russian]
4. Safonova E.A., Lopatina K.A., Razina T.G., Fodorova E.P., Pahomova A.V., Vichuzanina A.V., Efimova L.A. Correction of the toxic effect of paclitaxel on the blood system and epithelium of the small intestine with water-soluble polysaccharides of *Tussilago farfara*. Acorus calamus and echinacea purpurea. Russian biotherapeutic journal. 2010; 2 (9): 19–23. [in Russian]
5. The European Directive 2010/63. EU and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes (translated from English). Saint-Petersburg, 2012; 48. [in Russian]
6. Khabriev R.U., Verstakova O.L., Arzamastsev E.V., Babayan E.A., Belousov Yu.B., Bulaev V.M., Ershov F.I. Manual on experimental (pre-

clinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005; 832. [in Russian]

7. Korz A.P., Guriev A.M., Belousova M.V., Usubov M.S., Belyanin M.L. Determination of the content of uronic acids in the polysaccharide complex of *Tussilago farfara*. Bulletin PGFA. 2010; 7: 95–97. [in Russian]

8. Korz A.P., Guriev A.M., Belousova M.V., Usubov M.S., Belyanin M.L. Monosaccharide composition of polysaccharide complex of *Tussilago farfara* leaves. Bulletin of Siberian Medicine. 2011; 5: 62–65. [in Russian]

9. Goldberg E.D., Dygaj A.M., Shakhov V.P. Methods of tissue culture in hematology. Tomsk, 1992; 264. [in Russian]

10. Lakin G.F. Biometry. Moscow, 1980; 293. [in Russian]

11. Chen Y., Zhu B., Zhang L., Yan S., Li J. Experimental Study of the Bone Marrow protective Effect of a Traditional Chinese Compound Preparation. Phytother Res. 2009; 23: 823–826. doi: 10.1002/ptr.2678.

12. Shchepetkin I.A. Activation of macrophages by plant polysaccharides. Antibiotics and Chemotherapy. 2004; 49 (1): 35–42. [in Russian]

Received 26.11.16

Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Safonova Elena A., PhD, Research Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: safonova_7@mail.ru. SPIN-code: 8142-6889.

Lopatina Ksenija A., PhD, Research Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: registryme@mail.ru. SPIN-code: 7720-8149.

Razina Tatjana G., DSc, Senior Researcher, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: razinatg22@gmail.com. SPIN-code: 2789-4492.

Fedorova Elena P., PhD, Research Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: fedorova-elen@mail.ru. SPIN-code: 5373-4874.

Zueva Elena P., DSc, Professor, Head of the laboratory oncopharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zep0929@mail.ru, SPIN-code: 1759-3504.

Gurev Artem M., DSc, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: titan-m@mail.ru. SPIN-code: 3731-4439.

Belousov Mihail V., DSc, Professor, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia) E-mail: mvb63@mail.ru. SPIN-code: 8185-8117.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests