

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «ЭНОАНТА» ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**СОЛЯНИК Г.И., ТОДОР И.Н., ШПИЛЕВАЯ С.И., ПЯСКОВСКАЯ О.Н., ДАСЮКЕВИЧ О.И., ЧЕХУН В.Ф.**

*(Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев)*

**Ключевые слова:** крысы, мыши, опухоль, лечение, цисплатин, полифенолы

**Ключові слова:** щури, миші, пухлина, лікування, цисплатин, поліфеноли

**Key words:** rats, mice, tumor, treatment, Cisplatinum, polyphenols

### **Summary**

***The correction of Cisplatinum induced nephrotoxicity and hemotoxicity by grape polyphenol concentrate “Enoant”***

*Solyanik G.I., Pyaskovskaya O.N., Todor I.N., Dasyukevych O.I., Chekhun V.F.*

*The goal of the study was to investigate the ability of grape polyphenols to reduce the injuries of normal tissues by Cisplatinum. It was shown that food concentrate of grape polyphenols “Enoant” provided significant protective effect on Cisplatinum-induced hemotoxicity and nephrotoxicity by increasing a red blood cell production, normalizing leukocyte level and improving a renal function. “Enoant” did not stimulate metastasis while showed antitumor activity against two tumor strains.*

### **Резюме**

***Использование «Эноанта» для коррекции токсических проявлений противоопухолевой терапии цисплатином в эксперименте.***

*Соляник Г.И., Тодор І.М., Шпілева С.І., Пясковська О.М., Дасюкевич О.І., Чехун В.Х.*

*Метою досліджень було визначення здатності поліфенолів винограду зменшувати ураження нормальних тканин цисплатином. Показано, що харчовий концентрат поліфенолів винограду “Енант” забезпечує значний захист від цисплатин-індукованих уражень крові та нирок за рахунок підвищення відтворення червоних клітин крові, нормалізації рівня лейкоцитів та поліпшення функції нирок. “Енант” не стимулює метастази і водночас виказує антипухлинну активність відносно двох типів пухлин.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Среди хронических болезней человечества онкология занимает второе место в мире по смертности (после сердечно-сосудистых заболеваний). Ежегодно только в Украине диагностируется более 150 000 случаев заболеваний раком [1].

В практике клинической онкологии подавляющее большинство пациентов подлежат проведению лекарственной цитостатической терапии - либо как самостоятельного метода лечения, либо в комбинации с другими основными методами — хирургическим и лучевым. Противоопухолевые препараты не обладают достаточной специфичностью воздействия, поэтому каждый из цитостатиков имеет обширный спектр побочных эффектов [2,6,8,9,10,13]. Спектр токсических проявлений противоопухолевой терапии очень широк (ВОЗ классифицируют более 20 видов побочных действий противоопухолевой химической и лучевой терапии), а степень

проявлений может быть очень значительной. Практически все противоопухолевые препараты обладают более или менее выраженной гематологической токсичностью (поражение системы кроветворения), многие - гепатотоксичностью (повреждение функций печени) [3,4,6,10].

Все осложнения цитостатической терапии снижают качество жизни, а некоторые (тяжелые формы гематологической токсичности, нефротоксичности и др.) представляют непосредственную угрозу для жизни пациента. Такая особенность противоопухолевой терапии ставит вопрос о поиске новых фармакологических средств - протекторов для профилактики и борьбы с ее токсическими проявлениями [14].

Среди всего многообразия противоопухолевых препаратов цисплатин (ЦП) является одним из наиболее эффективных и часто используемых в онкологической практике. Однако известно, что, наряду с его высокой эффективностью при лечении многих нозологий, этот препарат обладает выраженным цитотоксическим действием на нормальные ткани [4, 7,9].

Потенциальные модификаторы токсических действий противоопухолевых препаратов, во-первых, не должны стимулировать рост и метастазирование злокачественных опухолей и, во-вторых, не должны снижать эффективность противоопухолевых препаратов. Полифенолы представляются реальными кан-дидатами на роль протекторов гематотоксичности и нефротоксичности противоопухолевой химиотерапии [5,11,12].

В этой связи целью работы было экспериментальное исследование протекторного действия «Эноанта» в отношении повреждений нормальных тканей, индуцированных противоопухолевыми агентами.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Исследования были проведены на мышах линии С57В1/6 (массой 20-22 г.) и крысах самцах линии Wistar (массой 180-200 г.) разводки вивария Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины. В качестве опухолевых моделей использовали:

- для мышей - карциному Льюис (модель метастазирующей опухоли), суспензию клеток которой (полученную после трипсинизации ткани опухоли по стандартной методике) инокулировали в мышцу бедра каждого животного в количестве  $1 \times 10^6$  клеток;
- для крыс - карциному Герена (не метастатическая опухолевая модель), суспензию клеток которой перевивали подкожно в правый бок каждого животного в количестве  $2 \times 10^6$  клеток.

Исследование влияния Эноанта на рост и метастазирование карциномы Льюис у мышей, а также на систему гемопоеза у животных проводили на фоне цитостатической терапии Цисплатином и без него. Для этого животные (мыши) были разделены на 4 группы, по 10 в каждой, со следующей кодировкой групп: «К» (контроль), «Э» (Эноант), «ЦП», «ЦП+Э».

Эноант (в группах «Э» и «ЦП+Э») в дозе 2,5 мл/кг (что составляло в среднем 0,05 мл «Эноанта» на одну мышь) вместе с 0,05 мл воды вводили ежедневно перорально с помощью зонда, начиная с 9-х суток после перевивки опухоли в течение 2-х недель. Животных групп «К» и «ЦП» в те же сроки, что и введение «Эноанта», поили водой в объеме 0,1 мл.

Цисплатин (группы «ЦП» и «ЦП+Э») в дозе 0,8 мг/кг веса животного вводили через день внутривенно в 0,1 мл воды для инъекций, начиная с 11-го дня после перевивки опухоли. Всего было проведено 5 инъекций. Контрольным животным группы «К» в сроки введения ЦП внутривенно вводили 0,1 мл воды для инъекций. На 22-е сутки после перевивки опухоли определяли массу первичной опухоли (в гр) и подсчитывали количество метастазов в легких. Кроме того, оценивали массу

животного (в гр) и массу селезенки (в мг).

Для изучения влияния «Эноанта» на систему гемопоеза у мышей на фоне терапии Цисплатином и без него в те же сроки (22 сутки после перевивки) проводили анализ костного мозга, а также определяли общее количество лейкоцитов и клеточный состав периферической крови мышей с перевитой карциномой Льюис.

Для анализа цитогрaмм готовили мазки костного мозга из бедренной кости мышей каждой исследуемой группы. Фиксацию и окраску препаратов проводили общепринятым методом: фиксация эозином-метиловым по Май-Грюнвальду в течение 3 минут в стандартном растворе и далее окраска по Романовскому-Гимза на деионизированной воде в течение 8 минут с последующим промыванием водой. Цитогрaммы анализировали под микроскопом. Все количественные показатели выражали в процентах.

Кровь для подсчета лейкоцитов брали из кончика хвоста мыши меланжерным методом. Счет проводили в 100 больших квадратах счетной камеры Горяева с дальнейшим перерасчетом количества лейкоцитов в 1 мл по формуле:  $Y = (\text{сумма в } 100 \text{ квадратах} \times 50) / 1000$ . Подсчет форменных элементов проводили в мазках периферической крови из кончика хвоста мышей, предварительно окрашенных по Паппенгейму-Крюкову. Лейкоцитарную формулу рассчитывали на 200 лейкоцитов.

Исследование влияния «Эноанта» на рост карциномы Герена, а также на функции почек и печени у крыс проводили на фоне цитостатической терапии Цисплатином и без него. Для этого животные (крысы) были разделены на 4 группы, по 9-10 в каждой, с кодировкой групп, аналогичной группам мышей: «К», «Э», «ЦП», «ЦП+Э».

«Эноант» (группы «Э» и «ЦП+Э») в дозе 1,25 мл/кг (что составляло в среднем 0,25 мл «Эноанта» на одну крысу) вместе с 0,25 мл воды вводили ежедневно перорально с помощью зонда, начиная с 8-х суток после перевивки опухоли в течение 2-х недель. Животных групп «К» и «ЦП» в те же сроки, что и введение «Эноанта», поили водой в объеме 0,5 мл.

Цисплатин (группы «ЦП» и «ЦП+Э») в дозе 1,2 мг/кг веса животного вводили через день внутрибрюшинно в 0,5 мл воды для инъекций, начиная с 8-го дня после перевивки опухоли. Всего было проведено 5 инъекций ЦП. Контрольным животным группы «К» в сроки введения цисплатина внутрибрюшинно вводили 0,5 мл воды для инъекций.

На 20 сутки после перевивки у всех животных определяли массу печени, селезенки и почек. Объем опухоли карциномы Герена вычисляли по формуле:

$$V = abc\pi/6;$$

где a, b, c- ортогональные размеры опухоли.

Для оценки влияния вводимых веществ на рост опухоли, использовали процент торможения ее роста (D %), который вычисляли по формуле:

$$D = (V_0 - V_i) / V_0 \cdot 100;$$

где  $V_0$  - объем опухоли контрольных животных («К»);  $V_i$  - объем опухоли животных, получавших Цисплатин, либо «Эноант», либо их комбинацию.

В эти же сроки проводили анализ функции печени (определяя активность аланин-аминотрансферазы в сыворотке крови) и функции почек (определяя содержание мочевины в сыворотке крови).

Активность аланин-аминотрансферазы определяли по методу Райтмана-Френкеля. Содержание мочевины определяли при помощи диацетилмонооксида. Принцип этого метода заключается в том, что мочевина образует с диацетилмонооксидом (в присутствии ионов  $Fe^{III}$  и тиосемикарбазида) комплекс красного цвета, по интенсивности окраски которого определяют ее концентрацию. Активность фермента выражали в мкмольх пировиноградной кислоты/час на 1 мл сыворотки. Содержание мочевины выражали в ммольх на 1 л сыворотки.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

***Влияние «Эноанта» на рост и метастазирование карциномы Льюис у мышей на фоне химиотерапии цисплатином и без нее.***

Проведенные исследования показали, что «Эноант» не стимулирует рост и метастазирование карциномы Льюис у мышей (Табл. 1).

**Таблица 1**

#### **Влияние «Эноанта» на физиологические и патофизиологические показатели мышей линии С57В1/6 с перевитой карциномой легкого Льюис**

Код группы животных	Масса			Количество метастазов в легких
	животного (г)	селезенки (мг)	опухоли (г)	
«К»	22.25 ± 0.50	174.7 ± 9.5	3.33 ± 0.37	17.8 ± 3.50
«Э»	17.85 ± 0.59	201.4 ± 9.0	1.12 ± 0.10	6.9 ± 0.97
«ЦП»	22.85 ± 0.42	202.0 ± 9.2	3.47 ± 0.42	11.5 ± 1.90
«ЦП+Э»	20.40 ± 0.38 145.6 ± 8.8	145.6 ± 8.8	2.56 ± 0.16	12.8 ± 1.65

Более того, наблюдается статистически достоверное уменьшение массы опухоли в группе животных, получавших только «Эноант» ( $p < 0.001$ , при сравнении с группой «К»), и в группе животных «ЦП+Э» на фоне комплексной терапии ( $p < 0.05$ , при сравнении с группой «ЦП»). Введение «Эноанта» приводит к достоверному ( $p < 0.01$ ) уменьшению и количества метастазов в легких. На фоне цитостатической терапии Цисплатином «Эноант» не влияет на количество метастазов в легких у животных.

Обращает на себя внимание тенденция к уменьшению веса животных, получавших «Эноант». При этом у животных, получавших только «Эноант», эта тенденция носила статистически достоверный ( $p < 0.001$ ) и выраженный характер (вес мышей снижался в среднем на 22%).

Скорее всего, наблюдаемое у животных группы «Э» значительное ингибирование роста опухоли и ее метастазирования связано с проявлениями общей дистрофии у них. Последнее может быть обусловлено высокой для мышей дозой вводимого «Эноанта» и с нетрадиционной для этих животных природой пищевого продукта. Однако следует подчеркнуть, что наблюдаемый эффект снижения веса животных не сопряжен со стимуляцией опухолевого процесса, хотя и без сомнения нуждается в дополнительных исследованиях.

Таким образом «Эноант» в рамках проведенных исследований не стимулировал рост и метастазирования карциномы Льюис и не влиял на эффективность проводимой цитостатической терапии Цисплатином.

Введение «Эноанта» животным неоднозначным образом влияло на вес селезенки - орган, играющий важную роль в системе гемопоэза. Так, в группах животных, получавших или один «Эноант», или только Цисплатин, наблюдается тенденция к увеличению веса селезенки по сравнению с контрольными мышами, хотя эта тенденция носит статистически недостоверный характер. Введение «Эноанта» животным, получавшим противоопухолевый препарат, приводит к достоверному ( $p < 0.001$ ) и значительному (более чем на 28 %) снижению веса селезенки вплоть до величин, соответствующих весу этого органа у контрольных животных.

***Влияние «Эноанта» на систему гемопоэза у мышей с карциномой Льюис на фоне химиотерапии цисплатином и без нее.***

Результаты исследования клеточного состава костного мозга (играющего основную роль в кроветворении и являющегося объектом цитотоксического действия противоопухолевой химиотерапии) представлены в Таблице 2.

Анализ цитограмм костного мозга мышей линии C57Bl/6 после химиотерапии Цисплатином метастатической карциномы Льюис выявил нарушения в дифференциации всех ветвей кроветворения, что особенно выразилось в гиперплазии незрелых нейтрофильных лейкоцитов и в угнетении пролиферации клеток эритроидного ряда. Появление в костном мозге подопытных животных низкодифференцированных лейкоцитов свидетельствует о повышении пролиферации гранулоцитарного ряда. Об этом свидетельствует достоверное повышение уровня миелоцитов и метамиелоцитов- по сравнению с показателями их в контрольной группе. При этом уровень моноцитов увеличился в 2 раза, что свидетельствует об усилении фагоцитарной активности, вызванной существенным количеством погибших клеток. Введение Цисплатина приводит к статистически достоверному ( $p < 0.001$ ) более чем 2-кратному снижению уровня лимфоцитов.

Таблица 2

**Состав (выраженный в %) клеточных элементов костного мозга у мышей линии C57Bl/6 с перевитой карциномой легкого Льюис после окончания лечения**

Клеточные элементы	Исследуемые группы животных			
	«К»	«Э»	«ЦП»	«ЦП+Э»
Промиелоциты	4,1±0,2	3,75±0,61	6,6±0,49	5,6±0,21
Миелоциты	7,3±1,2	9,75±1,49	9,8±0,79	8,14±0,67
Метамиелоциты	11,6±0,5	12,5±0,41	13,5±0,67	15,3±0,42
Палочкоядерные лейкоциты	18,5±1,2	15,3±0,42	20,1±0,47	14,0±2,67
Сегментоядерные лейкоциты	21,6±0,3	13,1±0,47	21,1±0,47	14,02±2,21
Моноциты	2,6±0,49	6,0±0,47	4,75±0,22	6,0±1,67
Лимфоциты	11,6±0,71	8,75±1,21	4±0,57	7,8±0,57
Эритробласты	0,5±0,22	7,25±0,42	1,3±0,21	9,8±0,88
Полихроматофильные нормоциты	9,1±0,61	2,25±0,21	6,3±0,42	5,6±0,32

Отмеченное нами достоверное, более чем 30% угнетение эритроидного ряда кроветворения в этой группе животных (см. полихроматофильные нормоциты) совпадает с данными литературы о способности Цисплатина тормозить дифференциацию клеток эритроидного ряда кроветворения.

Цитоморфологический анализ миелограмм костного мозга мышей после терапии ЦП в сочетании с «Эноантом» выявил достоверную ( $p < 0.0001$ ) и существенную стимуляцию эритроидного ряда гемопоэза. Эта стимуляция проявляется практически в 7-кратном увеличении уровня эритробластов. Однако, следует отметить, что уровень полихроматофильных нормоцитов остается сниженным по сравнению с контрольными животными.

Введение «Эноанта» обеспечивает также тенденцию к нормализации уровня лимфоцитов, статистически достоверно ( $p < 0.05$ ) повышая их уровень (снижение

которого индуцировано введением Цисплатина) практически в 2 раза.

В группе животных, где применялся только «Эноант», характер миелограмм костного мозга был в большинстве своем аналогичен картине костного мозга контрольных животных. Так, «Эноант» не оказывает (или оказывает слабое) влияние на уровень промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов костного мозга. Его введение достоверно увеличивает (по сравнению с контрольными животными) уровень моноцитов на фоне значительного и статистически достоверного снижения нейтрофильной фракции лейкоцитов - палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов. Как и после действия ЦП в сочетании с «Эноантом» отмечается повышение уровня эритробластов. Однако, в отличие от животных группы «ЦП+Э», это повышение происходит на фоне понижения уровня полихроматофильных нормоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что «Эноант» влияет на эритроидную ветвь кроветворения, а также на гранулоцитарный ряд - процентное соотношение незрелых форм к зрелым клеткам смещается в сторону незрелых форм.

Наблюдаемые нами изменения миелограмм костного мозга мышей с карциномой Льюис, вызванные введением или Цисплатина, или «Эноанта», или их комбинацией, нашли свое подтверждение и при исследовании элементного состава периферической крови этих животных (Табл. 3).

Общее количество лейкоцитов периферической крови контрольной группы мышей с перевитой карциномой Льюис на 33% выше верхней границы нормы здоровых мышей, что связано с наличием злокачественной опухоли у мышей. Относительное количество разных форменных элементов лейкоцитарного ряда не отличается от здоровых животных, в то же время есть тенденция к увеличению абсолютного количества моноцитов периферической крови мышей с перевитой карциномой Льюис.

Введение «Эноанта» приводит к достоверному увеличению количества лейкоцитов периферической крови на 55%. При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что наблюдаемый лейкоцитоз обусловлен абсолютным лимфоцитозом ( $p < 0.05$ ). Так как уровень лимфоцитов в миелограмме костного мозга мышей этой группы незначительно ниже, чем у контрольных животных, то индуцированный «Эноантом» лимфоцитоз прямо связан с кроветворной функцией селезенки, тенденцию к увеличению которой мы наблюдали у мышей, получавших один «Эноант». У животных группы «Э» также наблюдается тенденция к увеличению абсолютного количества моноцитов, однако это увеличение носит статистически недостоверный характер. Необходимо отметить уменьшение ацидофилоцитов ( $p < 0.01$ ), количество которых, однако, не выходит за пределы физиологических норм здоровых животных.

Проведенные исследования показали, что при совместном введении «Эноанта» с Цисплатином уровень лейкоцитов у животных достоверно ( $p < 0.01$ ) выше (в среднем на 30%), чем у животных после инъекций одного противоопухолевого препарата. Так как нами было показано, что «Эноант» не снижает эффективность противоопухолевой химиотерапии Цисплатином, наблюдаемое повышение общего количества лейкоцитов периферической крови животных, получавших Цисплатин и «Эноант», указывает на выраженное гематопротекторное действие «Эноанта». Отметим, что нормализация «Эноантом» уровня лейкоцитов на фоне цитостатической терапии Цисплатином связана с увеличением как лимфоцитарной, так и нейтрофильной фракции лейкоцитов. При этом изменения лимфоцитарной фракции скорее обусловлены увеличением уровня этих клеток в костном мозге.

Для мазков периферической крови животных, получавших только «Эноант» или «Эноант» с Цисплатином, характерны также незначительные явления анизоцитоза и анизохромии. Подобные состояния характеризуют практически все анемические состояния и могут являться показателем регенерации костного мозга. Это

подтверждается также данными анализа миелограмм костного мозга животных указанных групп, в рамках которых наблюдается значительное повышение уровня эритробластов при сниженном уровне полихроматофильных нормоцитов. Следует отметить, что у животных, получавших Цисплатин с «Эноантом» есть тенденция к повышению количества кровяных пластинок с появлением больших обрывков цитоплазмы метакариоцитов

Таблица 3

Общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула периферической крови мышей линии C57В1/6 с перевитой карциномой Льюис на 2 сутки после окончания лечения

Код группы	Количество исследованных мышей	Общее количество лейкоцитов 10 <sup>6</sup> /мл	Лейкоцитарная формула											
			Нейтрофилоциты				Ацидофилоциты		Базофилоциты		Лимфоциты		Моноциты	
			Палочко-ядерные		Сегментоядерные									
			%	10 <sup>6</sup> /мл	%	10 <sup>6</sup> /мл	%	10 <sup>6</sup> /мл	%	10 <sup>6</sup> /мл	%	10 <sup>6</sup> /мл	%	10 <sup>6</sup> /мл
«К»	7	20,3±1,3	1,8 ±0,4	0,37 ±0,09	20,2 ±2,5	4,1 ±0,6	2,4 ±0,3	0,49 ±0,09	0,2 ±0,2	0,03 ±0,03	71,1 ±1,8	14,2 ±1,2	3,9 ±1,0	0,75 ±0,18
Эноант	7	31,0±4,7	2,6 ±0,5	1,08 ±0,38	9,7 ±3,0	3,6 ±1,1	0,3 ±0,1	0,07 ±0,04	0	0	82,4 ±2,8	27,8 ±5,1	4,1 ±1,4	1,5 ±0,6
«ЦП»	8	12,3±0,7	2,3 ±0,5	0,29 ±0,07	27,9 ±1,8	3,3 ±0,2	1,7 ±0,2	0,18 ±0,03	0,4 ±0,2	0,05 ±0,03	64,1 ±1,8	7,8 ±0,9	3,1 ±1,1	0,34 ±0,11
«ЦП+Э»	8	16,3±0,6	5,3 ±2,9	0,82 ±0,42	30,0 ±3,0	4,9 ±0,6	3,2 ±1,4	0,41 ±0,21	0,2 ±0,2	0,03 ±0,03	59,0 ±2,8	9,6 ±0,7	2,2 ±0,7	0,35 ±0,11
Лит. контр.		7,0-15,0	10-40%		0,7-6(10 <sup>6</sup> /мл)		0-7	0-1,05	0-1	0-0,15	35-90	2,4-13,5	0-3	0-0,45

Коды исследуемых групп: «К» - контрольная группа животных без воздействия; «Э» - группа мышей, получавших перорально «Эноант»; «ЦП» - животные, которым вводили Цисплатин; «ЦП+Э» - животные, получавшие «Эноант» на фоне введения Цисплатина. Литературный контроль - лейкоцитарная формула безопухолевых интактных животных



**Влияние «Эноанта» на рост карциномы Герена у крыс на фоне химиотерапии цисплатином и без нее.**

Проведенные исследования показали, что «Эноант» не стимулировал рост карциномы Герена у крыс. При введении только «Эноанта» наблюдается статически недостоверная тенденция к ингибированию роста опухоли (Табл. 4).

На фоне цитостатической терапии Цисплатином, «Эноант» обуславливает статистически достоверное ( $p < 0.001$ ) 3-кратное уменьшение объема карциномы Герена по сравнению с действием одного противоопухолевого препарата. При этом процент торможения роста опухоли в результате введения Цисплатина в комбинации с «Эноантом» составлял 94%, что существенно выше, чем процент торможения опухоли, обусловленный введением одного Цисплатина (84%).

**Таблица 4**

**Влияние «Эноанта» на рост карциномы Герена и некоторые физиологические характеристики крыс линии Wistar на фоне терапии Цисплатином и без нее**

Код группы живота.	Масса			Объем опухоли (см <sup>3</sup> )
	печени (г)	почек (г)	селезенки (г)	
«К»	11.05±0.90	1.5±0.10	1.49±0.10	37.8 ±2.0
«Э»	11.5±0.40	1.4±0.12	2.93±0.09	33.6 ±4.0
«ЦП»	11.3±0.43	1.7±0.12	2.23±0.14	5.82 ±1.8
«ЦП+Э»	9.8±0.34	1.9±0.06	1.66±0.13	2.10 ±0.8

Следует отметить, что введение «Эноанта» обуславливает изменения массы селезенки у крыс, закономерность которых аналогична наблюдаемым у мышей. В отличие от мышей эти закономерности у крыс носят статистически достоверный характер. Так, введение или «Эноанта», или Цисплатина приводит к статистически достоверному ( $p < 0.05$ ) увеличению массы селезенки (на 100% и 50% соответственно для животных групп Эноант и «ЦП»). Между тем «Эноант» при совместном введении с Цисплатином нормализует массу этого органа, достоверно снижая массу селезенки на 25% по сравнению с группой животных, получавших только Цисплатин.

**Влияние «Эноанта» на функциональное состояние почек и печени у крыс с карциномой Герена на фоне химиотерапии цисплатином и без нее.**

Проведенные исследования показали, что «Эноант» не ухудшает функциональное состояние печени как на фоне введения Цисплатина, так и без него. Этот вывод подтверждается отсутствием достоверных изменений в активности АЛТ у крыс

исследуемых групп (см. таблицу 7). Не отмечено также существование достоверных отличий в массе печени между различными группами животных (см. таблицу 6).

**Таблица 5**

**Влияние «Эноанта» на функцию почек и печени у крыс линии Wistar с карциномой Герена на фоне терапии Цисплатином и без нее**

Код группы животных	Содержание мочевины Ммоль/л	Активность АЛТ Мкмоль ПВК/час/мл
«К»	12.9 ±0.78	1.65 ±0.04
«Э»	12.8 ±1.05	1.71 ±0.03
«ЦП»	21.2 ±0.98	1.64 ±0.02
«ЦП+Э»	15.2 ±1.76	1.83±0.0

Важным результатом проведенных исследований явилось нефропротекторное

действие «Эноанта». Известно, что среди всего спектра токсических действий Цисплатина нефротоксичность является основной и по частоте встречаемости, и по степени выраженности [7,14]. Так, более чем у 65% больных введение Цисплатина в эффективных терапевтических дозах (более 50 мг/м<sup>2</sup>) приводит к значительным поражениям функции почек. В рамках наших исследований введение Цисплатина крысам приводило почти к 2-кратному (статистически достоверному,  $p < 0.01$ ) увеличению уровня мочевины в сыворотке крови, что однозначно указывает на значительное поражение этого органа противоопухолевым препаратом. Введение «Эноанта» на фоне Цисплатина достоверно ( $p < 0.05$ ) снижает уровень мочевины в сыворотке крови крыс на 27%, оказывая нормализующее действие на функциональное состояние почек.

### ВЫВОДЫ

Проведенные исследования и анализ полученных результатов позволяют сделать следующие выводы:

1. «Эноант» не стимулирует рост и метастазирование карциномы Льюис у мышей и не усиливает рост карциномы Герена у крыс.
2. Введение «Эноанта» на фоне цитостатической терапии Цисплатином не снижает эффективность противоопухолевой терапии у мышей и статистически достоверно повышает эффективность Цисплатина в отношении карциномы Герена у крыс.
3. «Эноант» проявляет гематопротекторные свойства, нормализуя уровень лейкоцитов у мышей на фоне терапии Цисплатином.
4. Введение «Эноанта» значительно стимулирует эритроидную ветвь кроветворения у мышей. Качественные и количественные характеристики этого эффекта значительно зависят от дозы «Эноанта» и нуждаются в дополнительных исследованиях.
5. «Эноант» не ухудшает функцию печени как у крыс, получавших Цисплатин, так и у животных без противоопухолевой терапии.
6. У мышей введение «Эноанта» приводило к значительному снижению веса животных и к ингибированию роста и метастазирования карциномы Льюис. Эффект требует дополнительных исследований.
7. «Эноант» при комбинированном введении с Цисплатином оказывает выраженное нефропротекторное действие, снижая степень поражения почек, вызванного действием цитостатика.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать общий вывод о перспективности использования «Эноанта» в онкологической практике для профилактики и коррекции побочных реакций цитостатической противоопухолевой терапии.

### Литературные источники

1. Гуслицер Л.Н. Эпидемиология опухолей: основные результаты исследований, проведенных в институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.Р.Е.Кавецкого НАН Украины// Эксперим. Онкология. – 2001. – Т.23 (3). – С.229-235.
2. Соляник Г.И., Кулик Г.И. Противоопухолевая терапия. Вспомогательная информация// Медикаментозное лечение онкологических больных.-К.: Геопринт.-1999.-С.273-339.
3. Breidenbach M., Rein D.T., Schondorf T., Schmidt T., Konig E., Valter M., Kurbacher C.M. Hematological side-effect profiles of individualized chemotherapy regimen for recurrent ovarian cancer// Anticancer Drugs. – 2003. – V.14 (5). - 341-346.
4. Cersosimo R.J. Hepatotoxicity associated with cisplatin chemotherapy// Ann. Pharmacother. – 1993. – V.27 (4). – P.438-441.

5. Das D.K., Sato M., Ray P.S., Maulik G., Engelman R.M., Bertelli A.A., Bertelli A. Cardioprotection of red wine: role of polyphenolic antioxidants// *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1999. – V.25 (2-3). – P.115-120.
6. Jefford M., Michael M., Rosenthal M.A., Davis I.D., Green M., McClure B., Smith J., Waite B., Zalberg J. A novel combination of cisplatin, irinotecan, and capecitabine in patients with advanced cancer// *Invest. New Drugs.* – 2004. – V.22 (2). – P.185-192.
7. Kern W., Braess J., Kotschovsky M., Samel S., Becker H., Hiddemann W., Schleyer E. Application of cisplatin as intraoperative hyperthermic peritoneal lavage (IHPL) in patients with locally advanced gastric cancer: analysis of pharmacokinetics and of nephrotoxicity// *Anticancer Res.* - 2002. – V.22 (5). – P.3099-30102.
8. Kintzel P.E. Anticancer drug-induced kidney disorders// *Drug Saf.* – 2001. – V.24. – P.19-38.
9. Ludwig T., Riethmuller C., Gekle M., Schwerdt G., Oberleithner H. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport// *Kidney Int.* – 2004. – V.66 (1). – P.196-202.
10. Markman M., Webster K., Zanotti K., Kulp B., Peterson G., Belinson J. Phase 2 trial of prolonged administration of oral topotecan in platinum/taxane-refractory ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers// *Gynecol. Oncol.* – 2004. – V.95 (1). – P.109-113.
11. Mitjans M, del Campo J, Abajo C, Martinez V, Selga A, Lozano C, Torres JL, Vinardell MP. Immunomodulatory activity of a new family of antioxidants obtained from grape polyphenols// *J. Agric. Food Chem.* – 2004. – V.52 (24). – P.7297-7299.
12. Rodrigo R., Castillo R., Carrasco R., Huerta P., Moreno M. Diminution of tissue lipid peroxidation in rats is related to the in vitro antioxidant capacity of wine// *Life Sci.* – 2005. - V.76 (8). – P.889-900.
13. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs// *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – V30 (2). - P.181-191.
14. Solyanik G.I., Todor I.N., Ponomareva O.V., Banakhevich N.V., Terzov A.I., Chekhun V.F. Reduction of cisplatin-induced nephrotoxicity by proteolytic enzymes in tumor-bearing rats// *Int. J. Immunotherapy.* – 2001. – V.17 (2-4). – P.75-81.