
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ 3-ОКСИПИРИДИНАЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА И АМБИОЛА НА МИЕЛОТОКСИЧНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАНА У МЫШЕЙ С КАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС

О.А. Куликов, А.В. Сипров, В.А. Кузнецова

Кафедра фармакологии
Медицинский институт
МГУ им. Н.П. Огарёва

*Большевицкая, 68, Саранск, Россия, 430005
тел. +79114636467, эл. почта: somvoz@live.ru*

Показано, что в эксперименте на мышах линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис (LLC) 3-оксипиридинацетилцистеинат (3-ОПЦ) и амбиол снижают миелотоксичность циклофосфана (ЦФ), не уменьшая его противоопухолевой эффективности в отношении первичного опухолевого узла. 3-ОПЦ более эффективно, чем амбиол, восстанавливает клеточный состав эритроидного ростка костного мозга.

Ключевые слова: 3-оксипиридинацетилцистеинат, амбиол, циклофосфан, миелотоксичность.

Важной задачей онкофармакологии является разработка подходов к оптимизации и повышению эффективности действия уже известных противоопухолевых препаратов. В решении этой задачи одним из главных подходов можно считать снижение токсичности противоопухолевых средств. Важным аргументом в пользу обоснования применения антиоксидантов как антитоксических модификаторов и средств снижения побочных эффектов противоопухолевой терапии является тот факт, что побочные эффекты цитостатиков во многом связаны с образованием супероксидных радикалов [1]. Поэтому изучение возможности применения антиоксидантов в комплексном лечении онкологической патологии представляется чрезвычайно актуальным.

Целью данной работы явилось сравнение миелопротекторной эффективности 3-оксипиридинацетилцистеината и амбиола при проведении химиотерапии циклофосфаном у мышей с карциномой легкого Льюис.

Материалы и методика. Эксперименты выполнены на 75 мышах-самках линии C57BL/6 массой 18—22 г разводки питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая». Суспензию клеток LLC (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Все животные были разделены на 6 групп: мыши с опухолевым штаммом LLC без лечения (контроль LLC); животные с LLC, получавшие химиотерапию ЦФ (ОАО «Биохимик», Россия), который вводили внутривентрикулярно 2 раза с интервалом 96 часов в дозе 100 мг/кг, начиная с 7 суток с момента имплантации опухолевых клеток (LLC + ЦФ); в следующих группах животные с карциномой получали ЦФ так же, как и в предыдущей группе, в сочетании с 3-ОПЦ и амбиолом, которые вводили внутримышечно в дозах 25 и 50 мг/кг в соответствующих группах (LLC + ЦФ + 3-ОПЦ 25 мг/кг; LLC + ЦФ +

+ 3-ОПЦ 50 мг/кг; LLC + ЦФ + амбиол 25 мг/кг; LLC + ЦФ + амбиол 50 мг/кг), начиная с 7 суток после имплантации опухолевых клеток в течение 14 дней. В каждой группе было по 15—20 мышей. Отдельную группу составили интактные особи.

Для оценки миелотоксичности у части животных на 14-е и 22-е сутки опыта под эфирным наркозом производился забор крови, с последующим определением содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов. Из бедренной кости животных выделяли костный мозг и на предметном стекле готовили мазок. На 22-е сутки после трансплантации опухолевых клеток животные подвергались эвтаназии под эфирным наркозом. Эффективность лечения оценивали по массе первичного опухолевого узла и среднему числу метастазов на поверхности легких.

При статистической обработке результатов исследования использовали *t*-критерий Стьюдента.

Как показали исследования на 14-е сутки эксперимента на фоне опухолевого роста развивалась анемия и лейкопения: количество гемоглобина снижалось с 143,4 г/л у интактных мышей до 61,2 г/л, эритроцитов — с $8,53 \times 10^{12}/л$ до $3,97 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов — с $5,84 \times 10^9/л$ до $3,52 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). Введение ЦФ приводило к усилению анемии (уровень гемоглобина снижался до 50,67 г/л, а эритроцитов — до $3,02 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$)). ЦФ усиливал и лейкопению: число лейкоцитов достоверно снижалось до $1,23 \times 10^9/л$.

3-ОПЦ в дозе 50 мг/кг, в отличие от амбиола, приводил к повышению уровня гемоглобина с 50,7 г/л в группе с одним ЦФ до 62,8 г/л ($p < 0,05$), а амбиол в дозах 25 и 50 мг/кг, в отличие от 3-ОПЦ, повышал общее число лейкоцитов с $1,23 \times 10^9/л$ (в группе с ЦФ) до $3,25 \times 10^9/л$ и $3,62 \times 10^9/л$ соответственно.

В костном мозге на 14-е сутки под действием ЦФ увеличивалось число бластов, миелоцитов и метамиелоцитов по сравнению с интактной и контрольной группой. Доля палочкоядерных нейтрофилов при этом достоверно возрастала с 30,5% у интактных до 46% в группе с ЦФ. Число сегментоядерных нейтрофилов резко снижалось с 23,2% в контрольной группе до 4,47% в группе с ЦФ.

В эритроидном ростке ЦФ приводил к снижению содержания полихроматофильных нормоцитов с 23,6% у интактных мышей до 11,45%.

Применение 3-ОПЦ 25 и 50 мг/кг приводило к снижению числа бластов с 2,4% в группе с одним ЦФ до 0,5% и 0,425% соответственно. Амбиол 50 мг/кг достоверно снижал число бластов по отношению к группе с одним ЦФ до 0,56%.

Количество миелоцитов под влиянием амбиола 50 мг/кг снижалось с 18,4% в группе с одним ЦФ до 8,54% ($p < 0,05$). Число палочкоядерных нейтрофилов под влиянием амбиола 25 мг/кг снижалось с 46% в группе с одним ЦФ до 20,8% ($p < 0,05$).

На 22-е сутки эксперимента у животных без лечения наблюдалось снижение уровня гемоглобина с 143,4 г/л у интактных мышей до 47,5 г/л, числа эритроцитов с $8,53 \times 10^{12}/л$ до $3,68 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$). Общее число лейкоцитов на фоне опухолевого роста не изменялось. Введение ЦФ усиливало эритропению (число эритроцитов снижалось с $3,68 \times 10^{12}/л$ до $2,3 \times 10^{12}/л$). При этом общее число лейкоцитов достоверно увеличивалось до $12,35 \times 10^9/л$ по отношению к интактной и конт-

рольной группам. Амбиол в дозах 25 и 50 мг/кг, в отличие от 3-ОПЦ, способствовал возрастанию уровня гемоглобина по отношению к группе с одним ЦФ с 43,5 до 81,0 и 61,6 г/л соответственно ($p < 0,05$). Все изучаемые антиоксиданты достоверно повышали число эритроцитов по отношению к группе с одним ЦФ ($p < 0,05$). Применение 3-ОПЦ 25 мг/кг привело к снижению общего числа лейкоцитов с $12,35 \times 10^9$ /л (в группе с ЦФ) до $7,05 \times 10^9$ /л.

На 22-е сутки в костном мозге при опухолевом росте снижалось содержание лимфоцитов с 6,53% у интактных животных до 1,95%. Под действием ЦФ возросло число сегментоядерных нейтрофилов с 23,5% в интактной и контрольной группах до 48,36%, доля базофильных нормоцитов снижалась с 1,4% у мышей контрольной группы до 0,48%, а содержание полихроматофильных нормоцитов снижалось с 27,5% в контроле до 4,72% ($p < 0,05$). При этом в костном мозге отсутствовали оксифильные нормоциты. 3-ОПЦ 25 и 50 мг/кг, в отличие от амбиола, приводил к повышению уровня полихроматофильных нормоцитов до 18,5% и 15,2% соответственно ($p < 0,05$) по отношению к группе с ЦФ. 3-ОПЦ 50 мг/кг достоверно увеличивал число оксифильных нормоцитов по отношению к группе с ЦФ.

ЦФ уменьшал число метастазов в легких с $95,7 \pm 8,23$ в контроле до $5 \pm 1,25$ ($p < 0,05$). При комбинации ЦФ и 3-ОПЦ 25 мг/кг число метастазов достоверно уменьшалось до $1,33 \pm 0,56$ по сравнению с одним ЦФ. В группе с 3-ОПЦ 50 мг/кг число метастазов не отличалось от такового в группе с одним ЦФ. Комбинация ЦФ и амбиола 25 мг/кг привела к достоверному снижению числа метастазов до $0,2 \pm 0,133$ по отношению к группе с одним ЦФ и группам ЦФ + 3-ОПЦ 25 и 50 мг/кг. При использовании амбиола в дозе 50 мг/кг среднее число метастазов не отличалось от такового в группе с одним ЦФ.

Масса опухоли при терапии ЦФ снизилась с $9,18 \pm 0,19$ г в контроле до $6,45 \pm 0,18$ г ($p < 0,05$). При использовании 3-ОПЦ 25 и 50 мг/кг масса опухолевого узла составила $7 \pm 0,17$ и $6,95 \pm 0,2$ г, а при использовании амбиола 25 и 50 мг/кг — $6,38 \pm 0,32$ и $7,095 \pm 0,47$ г соответственно, что достоверно не отличалось от таковой в группе с одним ЦФ.

Таким образом, оба изучаемых антиоксиданта приводили к повышению содержания эритроцитов в периферической крови на 22-е сутки эксперимента. Амбиол, в отличие от 3-ОПЦ, в большей степени корригировал лейкопению на 14-е сутки. 3-ОПЦ, в отличие от амбиола, оказывал более выраженный протекторный эффект на клетки эритроидного ряда, что проявлялось увеличением числа полихроматофильных и оксифильных нормоцитов в костном мозге на 22-е сутки эксперимента. Оба изученных антиоксиданта не снижают противоопухолевой эффективности ЦФ, при этом 3-ОПЦ и амбиол в дозах 25 мг/кг повышали антиметастатическую эффективность цитостатика.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дыгай А.М. Механизм действия стимуляторов гранулоцитопозеза в условиях цитостатической миелосупрессии // Экспер. и клин. фармакол. — 2006. — Т. 69. — № 2. — С. 44—47.

**COMPARATIVE ESTIMATION OF INFLUENCE
3-OXIPYRIDINACETYLCYSTEINATE AND AMBIOL
ON MYELOSUPPRESSION CYCLOPHOSPHAMIDE
AT MICE WITH LEWIS LUNG CARCINOMA**

**O.A. Kulikov, A.V. Siprov,
V.A. Kuznetsova**

Pharmacology department
Medical institute

N.P. Ogarev Mordovsky State University
Bolshevistskaya str., 68, Saransk, Russia, 430005
tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru

It is shown, that in experiment in mice of line C57BL/6 with Lewis lung carcinoma 3-oxipiridinacetylcyteinat (3-OPC) and ambiol reduce myelosuppression of the cyclophosphamide, not reducing its antitumor efficiency with respect to primary tumorous knot. The 3-OPC more effectively than ambiol restores erythroid cells of the marrow.

Key words: 3-oksipiridinacetylcyteinat, ambiol, cyclophosphamid, myelosuppression.