

в различные фазы острой воспалительной реакции угнетал отечную реакцию на флогген на 18-24%, а его расчетная ED₅₀ по противовоспалительному эффекту составила 56,9 мг/кг. Действие препарата заметно ослабилось на 3-й час после введения. Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения величины воспалительного отека у мышей, получавших тимохинон. Гидрохинон в дозе 5 мг/кг и аналогичных условиях не оказывал влияния на каррагениновое воспаление ($p=0,81$ в сравнении с плацебо и $p=0,042$ в отношении диклофенака).

Выводы. Установлено, что 1,4-бензохинон и тимохинон в дозах 5 мг/кг обладают значительными антигипоксическим и противовоспалительным эффектами и могут представлять интерес для дальнейших исследований в качестве индивидуальных антигипоксических и противовоспалительных средств, а также возможных компонентов в составе синергичных комбинаций. В наших исследованиях антигипоксический и противовоспалительный эффект обнаруживала именно окисленная форма хинона, различия в сравнении с действием эквимольного количества гидрохинона достоверны.

Литература

1. Novikov, V. E. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants / V. E. Novikov, O. S. Levchenkova, E. I. Klimkina, K. N. Kulagin // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – № 17. – P. 37-44.
2. Myers MJ. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M. J. Myers, C. M. Deaver, A. J. Lewandowski // Mol Immunol. – 2019. – № 109. – P. 38-42.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 24-ЭПИБРАССИНОЛИДА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Соболева О.Е., Савин А.О.,
Винникова О.В., Панибрат О.В.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Актуальность. Разработка и изучение новых противоопухолевых препаратов и их практическое применение имеют сравнительно короткую историю. Тем не менее, с развитием нанотехнологий, молекулярной медицины и генной инженерии в арсенале онкологов появилось множество

новых противоопухолевых препаратов, лекарства стали более избирательными к злокачественным клеткам и менее токсичными для здоровых тканей и организма в целом. В то же время поиск новых препаратов и соединений с антиканцерогенной активностью не останавливается. Одними из таких соединений, по предварительной оценке, могут являться природные брассиностероиды и их синтетические аналоги [1].

Все лекарства против рака по механизму действия делят на – цитостатические, которые тормозят размножение злокачественных клеток и вызывают их апоптоз, и цитотоксические, которые вызывают гибель клеток вследствие их интоксикации, разрушения оболочки и ядра клетки, других структур и в конечном итоге некроз опухоли. И цитостатические и цитотоксические препараты разрушают как больные, так и здоровые быстро регенерирующие клетки, в связи с этим гематологическая токсичность часто сопровождает противоопухолевое лечение и встречается у 88% онкологических больных и продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной противоопухолевой химиотерапии [2].

Следствием миелотоксичности является снижение количества форменных элементов в периферической крови. Практически все химиотерапевтические препараты против рака повреждают тот или иной росток кроветворения. Наиболее часто миелотоксичность проявляется очередностью изменений в периферической крови: прежде всего нейтропения/лейкопения, затем анемия и тромбоцитопения [3].

Цель. Определение гематологической токсичности у лабораторных мышей-опухоленосителей асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) после 5-кратного введения им 24-эпибрассиностероида (24-ЭБ) и его комбинации с цисплатином.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на половозрелых (2–2,5 месяца, масса тела $20 \text{ г} \pm 10\%$) самках аутбредных мышей ICR. В качестве модели опухолевого роста была использована асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ), инокулированная подкожно экспериментальным животным. 24-ЭБ был предоставлен лабораторией химии стероидов ИБОХ НАН Беларуси. Цисплатин был приобретен у УП «Унидрагмет БГУ».

Введение исследуемых соединений начали спустя 7 дней после инокуляции АКЭ, пятикратно с интервалом в 24 часа. Определили четыре основные группы введения: 1) контрольная группа получала 0,25% раствор крахмала энтерально, внутривентрально (в/ж) в сочетании с внутривентральным (в/б) введением 0,9% раствора NaCl в/б ($n=10$); 2) 24-ЭБ 10 мг/кг в/ж ($n=10$); 3) в/б введение цисплатина в дозе 1,6 мг/кг ($n=10$); 4) 24-ЭБ 10 мг/кг в/ж в сочетании с в/б введением цисплатина 1,6 мг/кг ($n=10$).

Перед сбором крови животных лишали корма на ночь, оставляя свободным доступ к воде. Кровь забирали из лицевой вены мышей в пробирки с ЭДТА К2: первый раз (точка «до») – до начала введения соединений (на 6-е сутки после инокуляции АКЭ); второй раз (точка «после») – на 14-й день после пятикратного введения исследуемых веществ (на 21-е сутки после инокуляции АКЭ). Гематологические показатели определяли на автоматическом анализаторе URIT VET3000 Plus. Для подсчета лейкоцитарной формулы на окрашенных по Романовскому–Гимза мазках крови использовали электронный микроскоп LEICA DM-2500.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью таблиц Excel, программы Statistica 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В таблицах 1 и 2 приведены полученные в точке «до» и точке «после» данные ($\text{mean} \pm \text{sd}$) гематологических показателей опытных животных.

Таблица 1 – Данные гематологических показателей (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, тромбокрит) мышей-опухоленосителей «до» и «после» ($\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$) и их процентное изменение (%).

Группа	Эритроциты (RBC)	Гемоглобин (HGB)	Тромбоциты (PLT)	Тромбокрит (PCT)
	$\times 10^{12}/\text{л}$	г/л	$\times 10^9/\text{л}$	%
Контрольная, $n=10$	$9,93 \pm 0,41$ / $9,57 \pm 0,72$	$163,75 \pm 8,12$ / $159,88 \pm 8,77$	$1229,13 \pm 173,17$ / $1116,33 \pm 287,43$	$0,58 \pm 0,08$ / $0,60 \pm 0,09$
% изменений	-3,6	-2,4	-9,2	3,9
24-ЭБ 10 мг/кг, $n=10$	$8,96 \pm 1,19$ / $9,95 \pm 0,40$	$156,00 \pm 18,84$ / $167,40 \pm 2,61$	$1083,57 \pm 187,16$ / $1100,80 \pm 156,97$	$0,52 \pm 0,07$ / $0,54 \pm 0,08$
% изменений	11,2	7,3	1,6	3,8
Цисплатин 1,6 мг/кг, $n=10$	$9,78 \pm 0,64$ / $10,08 \pm 0,52$	$170,89 \pm 12,10$ / $174,56 \pm 9,07$	$971,13 \pm 191,93$ / $1175,89 \pm 145,89^*$	$0,48 \pm 0,08$ / $0,58 \pm 0,06^*$
% изменений	3,0	2,1	21,1	21,2
24-ЭБ 10 мг/кг + Цисплатин 1,6 мг/кг, $n=10$	$9,43 \pm 0,51$ / $9,17 \pm 1,13$	$164,11 \pm 7,79$ / $158,44 \pm 17,09$	$1159,57 \pm 141,08$ / $1498,22 \pm 232,20^*$	$0,54 \pm 0,06$ / $0,71 \pm 0,12^*$
% изменений	-2,8	-3,5	29,2	32,0

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями до начала введения соединений ($p < 0,05$, t-критерий Вилкоксона).

Таблица 2 – Относительное и абсолютное содержание нейтрофилов в крови мышей-опухоленосителей «до» и «после» (среднее±стандартное отклонение) и их процентное изменение (%)

Группа	Нейтрофилы					
	общие		сегментоядерные		палочкоядерные	
	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л
Контрольная, n=10	59,00±11,22 /23,50±9,81*	4,24±1,35 /2,27±1,82*	51,75±8,12 /18,13±5,96*	3,70±1,06 /1,81±1,52*	7,25±3,11 /5,38±3,85	0,54±0,29 /0,47±0,30
% изменений	-60,2	-46,4	-65,0	-51,2	-25,9	-13,3
24-ЭБ 10 мг/кг, n=10	41,25±15,65 /18,00±5,81*	2,85±1,58 /1,78±0,96	37,25±13,20 /12,60±4,67*	2,55±1,31 /1,22±0,66*	4,00±2,45 /5,40±1,14	0,29±0,27 /0,56±0,31*
% изменений	-56,4	-37,6	-66,2	-52,2	35,0	89,3
Цисплатин 1,6 мг/кг, n=10	41,56±13,18 /25,00±9,00*	2,25±0,95 /1,59±0,73	38,22±11,68 /21,11±7,10*	2,08±0,87 /1,33±0,52*	3,33±1,50 /3,89±1,90	0,17±0,08 /0,27±0,21
% изменений	-39,8	-29,3	-44,8	-36,3	16,7	55,6
24-ЭБ 10 мг/кг + Цисплатин 1,6 мг/кг, n=10	48,0±14,50 /29,8±12,9*	3,04±1,82 /2,1±0,9*	41,78±11,04 /16,00±5,57*	2,65±1,49 /1,14±0,43*	6,22±3,46 /13,78±7,31*	0,39±0,33 /0,95±0,50*
% изменений	-38,0	-31,2	-67,1	-57,1	121,4	142,8

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями до начала введения соединений ($p<0,05$, критерий Вилкоксона).

Существенного снижения количества эритроцитов и гемоглобина не наблюдали. Зафиксирован тромбоцитоз в группах «Цисплатин 1,6 мг/кг» и «24-ЭБ 10 мг/кг + Цисплатин 1,6 мг/кг», о чем свидетельствовало статистически значимое ($p<0,05$) повышение количества тромбоцитов и тромбокрита. Как следует из данных научной литературы это является одним из побочных эффектов применения цисплатина.

Во всех экспериментальных группах выявлена нейтропения. Предположили, что причиной может быть поражение гранулоцитарного ростка кроветворения. Выявленный сдвиг лейкоцитарной формулы влево предполагает присоединение бактериальной инфекции, вследствие развития нейтропении.

Выводы. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что применение 24-ЭБ в дозе 10 мг/кг и его сочетание с цисплатином в дозе 1,6 мг/кг сопровождается развитием гематологических осложнений

у мышей-опухоленосителей АКЭ. Следует отметить, что применение 24-ЭБ в дозе 10 мг/кг не вызывает тромбоцитоз. В то же время сочетанное применение 24-ЭБ в дозе 10 мг/кг с цисплатином в дозе 1,6 мг/кг увеличивает токсичность стандартной дозы цисплатина, что предполагает возможность поиска доз и сочетаний, перспективных для предотвращения риска развития тромбогеморрагических осложнений, развивающихся при использовании цисплатина в химиотерапии.

Литература

1. Антиканцерогенная активность брассиностероидов в опухолевых клетках карциномы печени / О. В. Панибрат [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 1. – С. 66–72.
2. Кобиров, О. Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) / О.Р. Кобиров // Вестник науки и образования. – 2019. – Т. 17, № 71. – С. 68–72.
3. Крячок, И. А., Сивак, Л. А., Алексик, Е. М. и др. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FАС у больных со злокачественными опухолями грудной желез // Клиническая онкология. – 2012. – № 7(3).

ОКИСЛЕНИЕ ТИАМИНА ФЕНОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ФЕНОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ДРУГИХ МОНОФЕНОЛОВ, ГЕНЕРИРУЕМЫХ РИБОФЛАВИНОМ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВИДИМОГО СВЕТА

Степура И. И.¹, Агейко С. А.¹,
Степура В. И.², Смирнов В.Ю.³

¹Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси

²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы

³Гродненский государственный медицинский университет

Введение и актуальность. Как известно, рибофлавин, витамин В₂, при облучении видимым светом выступает в роли фотосенсибилизатора, взаимодействует с кислородом и переводит молекулу кислорода в электронно-возбужденное синглетное состояние. Кроме того, в процессе фотолиза образуются свободные радикалы самого рибофлавина. Сенсибилизированные рибофлавином фотохимические реакции, вероятно, протекают также *in vivo*. Рибофлавин поглощает видимый свет, проходящий сквозь кожу, воздействует на структурные компоненты глаза, образует