

Экспериментальное изучение радиопротекторного действия комплексного фитоадаптогена

О.А. Бочарова, Р.В. Карпова, Д.Ю. Дроботова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Повышение эффективности лучевой терапии онкологических больных связано, с одной стороны, с увеличением дозовых лучевых нагрузок и, с другой стороны, с защитным действием излучения на нормальные ткани. Вместе с тем энергия ядерного распада широко применяется в различных областях науки и отраслях народного хозяйства, однако использование новых ядерных технологий на АЭС обуславливает возможность возникновения аварийных ситуаций. Использование известных радиопротекторов в таких случаях весьма проблематично из-за небольшой терапевтической широты их действия, выраженности побочных эффектов, сложности создания приемлемых лекарственных форм, а также отсутствия эффективности при низких мощностях доз. Поэтому в настоящее время ведется поиск растительных препаратов среди адаптогенов [1, 2]. Эти вещества не обладают специфическим противолучевым действием, но при длительном применении способны повышать общую сопротивляемость организма к различным вредным воздействиям физической, химической и биологической природы, в частности к радиации. Адаптогены способствуют повышению эффективности лучевой терапии онкологических больных, а также комплексной терапии лучевой болезни, проценту выживаемости, увеличению средней продолжительности жизни; для них не имеется противопоказаний [3, 4, 5, 6, 7]. К таким препаратам относят женьшень обыкновенный (*Panax ginseng*), родиолу розовую (*Rhodiola rosea*), элеутерококк колючий (*Eleuterococcus senticosus*), лимонник китайский (*Schizandra chinensis*) и др.

Так, выявлены иммуномодулирующие, антимутагенные, адаптогенные, радиопротекторные и антиоксидантные свойства женьшеня [8, 9, 10, 11]. Он также обладает противоопухолевой активностью, проявляет себя как радиопротектор против побочного действия лучевой терапии у онкологических больных

[10]. В экспериментах с гинзенозидами было показано, что наибольший радиозащитный эффект имеет панаксадиол [8]. Наряду с этим выявлено, что алоэ способствует снижению турбулентности клеточного цикла при рентгеновском облучении, регулируя экспрессию белков, и оказывает противолучевой эффект на неопухолевые клетки [12, 13]. В экспериментах определен противолучевой эффект облепихи крушиновидной, при приеме которой до облучения (в профилактическом применении) сохраняется функциональная целостность митохондрий макрофагов [14, 15]. *In vivo* и *in vitro* исследована противолучевая, антиоксидантная и антигемолитическая активности родиолы розовой [16]. На Т-лимфоцитах периферической крови облученных мышей показан радиозащитный эффект прополиса [17].

Препарат Фитомикс-40 (ФМ-40), разработанный в лаборатории иммунофармакологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, представляет собой многокомпонентную фитомикстуру на основе сорока целебных растений, включая женьшень, родиолу розовую, элеутерококк, лимонник, калган, ягоды черники, клюквы и др. В исследованиях показано, что ФМ-40 обладает иммуномодулирующим, в том числе интерфероногенным действием, является антиоксидантом, антистрессором, гормономодулятором, антимутагеном [18, 19, 20, 21, 22].

Цель данной работы состояла в изучении специфической противолучевой активности ФМ-40 на мелких лабораторных животных (мыши) при различных условиях применения препарата и видах гамма-облучения: остром и пролонгированном.

Материал и методы

Исследование проводили на мышах гибридах F₁ (СВА × С₅₇ В1) самцах массой 18–20 г. Мыши опытных групп получали ФМ-40 еже-

дневно перорально в виде 15%-ного раствора на 5%-ном спиртовом растворе с питьевой водой, исходя из эффективной дозы, выявленной в клинических исследованиях [20]. Использование 5%-ного раствора этанола в качестве стабилизатора и растворителя не оказывает влияния на радиозащитные свойства препарата, так как применение его до 10%-ной концентрации неактивно в противолучевом отношении [23]. Контролем к опытным группам служили две другие группы: только облученных животных и животных с введением 5% спиртового раствора до, до и после, а также только после облучения.

Для выбора рабочей дозы при остром облучении животных подвергали лучевому воздействию на цезиевой установке ИГУР (^{137}Cs) с мощностью дозы 2,05 рад/мин. При пролонгированном облучении использовали установку ГУБ-1 (^{137}Cs) с мощностью дозы 1 рад/мин.

Противолучевые свойства ФМ-40 изучали профилактически (препарат применяли в течение 2 нед до облучения), в течение 2 нед после облучения (лечебный вариант) и в течение 2 нед до и после облучения (лечебно-профилактический вариант). Опытных животных облучали в одинаковых рабочих дозах с контрольными.

Оценивали общее клиническое состояние животных в течение опыта, их двигательную активность, состояние шерстного покрова, аппетит, количество выпитой жидкости, динамику веса, выживаемость, среднюю продолжительность жизни животных. Наблюдения вели 2 нед до и 30 сут после облучения.

Результаты исследования

На первом этапе было проведено изучение переносимости и возможных клинических

Таблица 1. Дозовая зависимость гибели контрольных мышей при остром облучении

| Доза, рад | Погибло к 45 сут, % |
|-----------|---------------------|
| 640 | 16 |
| 750 | 50 |
| 850 | 84 |

проявлений действия ФМ-40 на отдельных группах интактных мышей в дозе, превышающей терапевтическую приблизительно в 10 раз. В результате никаких побочных реакций не было отмечено, все животные по внешнему виду и поведению не отличались от нормы.

Для выбора рабочей дозы при остром облучении мышей облучали в разных дозах. Результаты представлены в табл. 1. Из таблицы следует, что через 45 сут 50% животных выжило при дозе облучения 750 рад. На основании этих данных была выбрана оптимальная доза облучения (750 рад). Выбор дозы при пролонгированном облучении был сделан на основе аналогичных, проведенных ранее исследований, которые показали, что при дозе 1100 рад выживает до 47,9% облученных мышей.

Результаты по острому и пролонгированному облучениям мышей представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

Как видно из табл. 2, при остром облучении наибольшая эффективность ФМ-40 (66,6% выживаемости) выявлена при применении до, а также до и после облучения. При введении ФМ-40 после облучения выжили 13,3% животных. У контрольных мышей, получавших спиртовой раствор в разных вариантах, противолучевой эффект был ниже (от 20 до 40%). У только облученных мышей выживаемость составила 25,8%. Этот показатель оказался на 40,8% ниже по сравнению с профилактическим применением ФМ-40. Анализ средней продолжительности жизни (СПЖ) мышей,

Таблица 2. Радиозащитная эффективность ФМ-40 в опытах на мышах в условиях острого (750 рад) облучения

| Условия опытов | Число опытов | Количество мышей | Число выживших | % выживших | СПЖ (сут) | Вид облучения |
|----------------|--------------|------------------|----------------|------------|------------|-------------------|
| F + O | 2 | 15 | 10 | 66,6 ± 0,1 | 16,0 ± 0,8 | Острое 750 рад |
| F + O + F | 2 | 15 | 10 | 66,6 ± 0,7 | 15,2 ± 0,7 | |
| O + F | 2 | 15 | 2 | 13,3 ± 1,9 | 12,3 ± 1,2 | |
| S + O | 2 | 15 | 3 | 20,0 ± 3,3 | 15,8 ± 1,2 | |
| S + O + S | 2 | 15 | 6 | 40,0 ± 1,7 | 13,7 ± 1,0 | |
| O + S | 2 | 15 | 4 | 26,6 ± 3,9 | 15,5 ± 0,8 | |
| Контроль | 3 | 31 | 8 | 25,8 ± 2,1 | 12,8 ± 0,8 | |

где, F – препарат ФМ-40, S – 5% спиртовой раствор, O – облучение.

Таблица 3. Радиозащитная эффективность ФМ-40 в опытах на мышах в условиях пролонгированного (1100 рад) облучения

| Условия опытов | Число опытов | Количество мышей | Число выживших | %- выживших | СПЖ (сут) | Вид облучения |
|----------------|--------------|------------------|----------------|-------------|------------|------------------------------|
| F + O | 2 | 12 | 9 | 75,0 ± 2,3 | 11,0 ± 1,2 | Пролонгированное 1100 рад |
| F + O + F | 2 | 13 | 10 | 76,9 ± 0,4 | 11,0 ± 0,5 | |
| O + F | 2 | 15 | 10 | 66,6 ± 1,4 | 12,5 ± 0,3 | |
| S + O | 2 | 15 | 9 | 60,0 ± 2,5 | 16,5 ± 0,5 | |
| S + O + S | 2 | 15 | 10 | 66,6 ± 3,4 | 12,6 ± 0,5 | |
| O + S | 2 | 15 | 8 | 53,3 ± 1,5 | 14,7 ± 0,8 | |
| Контроль | 2 | 26 | 10 | 38,5 ± 3,4 | 12,1 ± 0,7 | |

где, F – препарат ФМ-40, S – 5% спиртовой раствор, O – облучение.

получавших ФМ-40 до, а также до и после острого облучения, вместе с группой мышей, получавших спиртовой раствор до облучения, показал, что наблюдалась тенденция к повышению СПЖ над контрольной группой (в среднем 2,9 сут).

Аналогичные эффекты были получены и при пролонгированном облучении. Из табл. 3 следует, что эффективность применения до, а также до и после облучения составила 75% и 76,9% мышей соответственно. Немного ниже оказался лечебный эффект ФМ-40 (66,6%). В контрольной группе выживаемость составила 38,5%, что на 36,5–38,4% меньше, чем при профилактическом использовании ФМ-40. Был отмечен более высокий эффект защиты и в группах с применением спиртового раствора по сравнению с аналогичными группами при остром облучении: профилактическое и лечебно-профилактическое использование его предотвращало гибель 60,0 и 66,6% мышей; только лечебное – 53,3%. Превышение над выживаемостью мышей по сравнению с контрольной группой составило соответственно 21,5%, 28,1% и 14,8%.

Наблюдение за клинической картиной лучевого поражения показало, что во все сроки после облучения животные, получавшие ФМ-40 во всех вариантах, внешне выглядели лучше получавших спиртовой раствор в тех же условиях применения: были более активными, упитанными, с блестящей шерстью, хорошо ели. Особенно заметна разница была в сравнении с животными контрольной группы. Динамика веса животных в условиях острого и пролонгированного облучения свидетельствует о степени тяжести лучевого поражения. У мышей, принимающих ФМ-40 профилактически до острого облучения, вес тела снижался незначительно и только в первую неделю, но быстро восстанавливался и к концу наблюдения

превышал исходный вес на 110%. При использовании ФМ-40 как до, так и после облучения вес не снижался, а к концу эксперимента вес составлял 120% к исходному. В то же время при использовании ФМ-40 после облучения падение веса было более значительным, и до конца опытов не было отмечено его восстановления. В остальных группах вес к 30 сут так и не достигал исходного уровня. В условиях пролонгированного облучения резкое снижение веса животных, не восстановившегося к 30 сут, было отмечено только в контрольной, облученной группе мышей. Во всех остальных группах мышей, получавших как ФМ-40, так и спиртовой раствор, снижение веса было незначительным, а восстанавливался он до исходных цифр на 8–15 сут и к концу опытов превышал начальный уровень на 110%. Самое большое превышение веса над исходным (122%) наблюдали в группе мышей при использовании ФМ-40 до и после лучевого воздействия.

Выводы

Результаты проведенных экспериментов на мелких животных (мыши) при остром и пролонгированном облучении позволяют считать, что Фитомикс-40 обладает радиопротекторным эффектом. При этом максимальная эффективность наблюдается при использовании препарата до лучевого воздействия, то есть в профилактическом варианте. Фитомикстура не обладает побочными действиями, улучшает общее состояние, а также увеличивает продолжительность жизни животных.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГНЦ-ИБФ канд. мед. наук Знаменскому В.В., канд. мед. наук Щеголевой Р.А., канд. биол. наук Лисиной Н.И. за помощь в работе и предоставленные материалы.

