

## КОРРЕКЦИЯ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОФОСФАНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЫШАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА

Ветрова Е.В., Сахарова Т.С.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Ключевые слова:** циклофосфан, общетоксическое действие, производные глюкозамина, фармакокоррекция

**Резюме:** В ходе проведенных исследований установлена способность производных глюкозамина к снижению общетоксического действия циклофосфана в эксперименте на мышах. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения производных глюкозамина в качестве модификаторов токсического действия циклофосфана и других его аналогов по механизму действия.

**Resume:** Property of glucosamine derivatives to reduce the systemic toxicity of cyclophosphamide has been found in the course of experimental researches with mice. This substantiates the feasibility of further study of glucosamine derivatives as modifiers of toxic action of cyclophosphamide and its other analogues on the mechanism of action.

**Актуальность.** Среди современных методов лечения онкологической патологии весомая роль принадлежит противоопухолевой химиотерапии, которая предусматривает использование антинеопластических препаратов [5, 6, 8]. Циклофосфан относится к алкилирующим антинеопластическим препаратам и широко используется для лечения онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также для профилактики отторжения трансплантатов [1]. Однако, наряду с высокой эффективностью, применение циклофосфана сопровождается поражением здоровых органов и тканей, среди которых наиболее частыми мишенями оказываются печень, почки, кроветворная и иммунная системы, что создает определенную проблему для его клинического применения и снижает приверженность к лечению [2, 7].

**Цель:** Изучение влияния производных глюкозамина на проявления общетоксического действия циклофосфана в эксперименте на мышах.

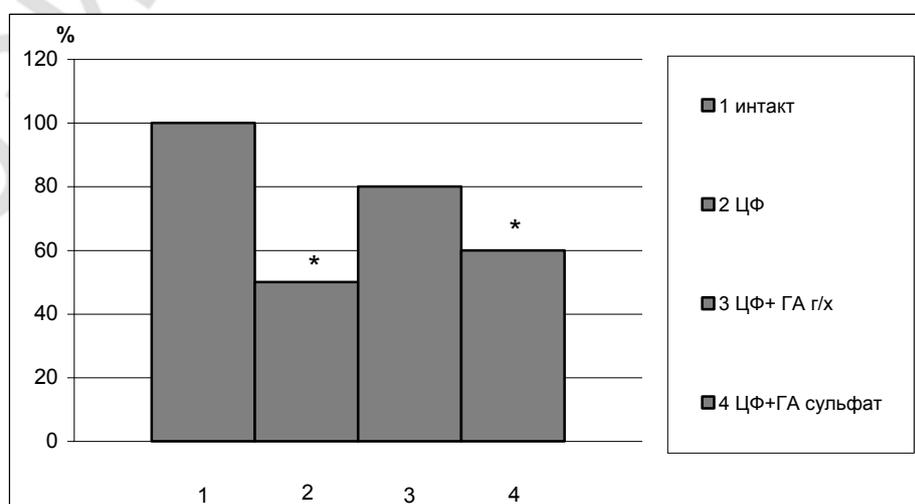
**Задачи:** 1. Изучить влияние производных глюкозамина на проявления общетоксического действия циклофосфана в эксперименте на мышах. 2. Оценить перспективность дальнейшего изучения производных глюкозамина в качестве модификаторов токсичности циклофосфана и других его аналогов по механизму действия.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 40 беспородных мышах массой 18-20 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Для получения статистически достоверных результатов группы формировались из 10 животных в каждой. Для воспроизведения патологии всем животным, кроме интактных, 5-кратно внутрибрюшинно вводили циклофосфан («Циклофосфан-КМП», Украина) в дозе 200 мг/кг с интервалом в 5 суток (суммарная доза – 1000 мг/кг) [3]. Животные были разделены на 4 группы: 1

группа – интактная, 2 группа – контрольные животные, которые получали только циклофосфан (ЦФ), 3-4 группы – мыши, которые на фоне ЦФ в лечебном режиме введения получали ежедневно внутривенно в течение трех недель исследуемые объекты: 3 – глюкозамина гидрохлорид (ГА г/х) в условно-терапевтической дозе 50 мг/кг, 4 – ГА сульфат в условно-терапевтической дозе 50 мг/кг. Показателями оценки эффективности были общее состояние, выживаемость (%) и продолжительность жизни (дни) животных, которые определяли на 11 и 21 день эксперимента. Все процедуры осуществляли с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), V-го Национального конгресса по биоэтике (Киев, 2013). Статистическую обработку результатов проводили методом сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах с помощью программы Statistika 6.0 [4].

### Результаты и их обсуждение.

Полученные результаты согласуются с данными литературы относительно выраженного токсического действия ЦФ на биологические объекты [7]. В контрольной группе животных, получавших только ЦФ, на 11 сутки эксперимента (после 3-го введения ЦФ) отмечалось существенное ухудшение общего состояния, что проявилось снижением двигательной активности, изменением внешнего вида (неопрятность), отсутствием аппетита. Также в этот период в группе контрольных мышей наблюдался максимальный пик смертности – 5 мышей (50%) (Рис. 1).



**Рис. 1** – Выживаемость животных в исследуемых группах на 11 сутки эксперимента

Примечания:

\* – различия достоверны относительно интактных животных ( $p \leq 0,05$ ).

Исследуемые объекты оказывали разное по выраженности влияние на показатель выживаемости животных. На 11 сутки эксперимента в группах животных, получавших исследуемые субстанции, показатели смертности были такие: в 3 группе (мыши, получавшие ГА г/х) погибло 2 мыши (20%), а в 4 группе

(животные, получавшие ГА сульфат) – 4 (40 %) (Рис. 1). Кроме того, в группе мышей, получавших ГА г/х, на 11 сутки опыта не наблюдалось достоверных различий по показателю выживаемости с группой интактных животных, а также не отмечалось выраженных признаков интоксикации: животные были достаточно активны и имели хороший аппетит.

К концу эксперимента (на 21 день) в группе, получавшей только ЦФ, в живых осталось только 2 мыши (20%), в группе, получавшей ГА сульфат – 3 мыши (30 %), а в группе, получавшей ГА г/х – 6 мышей (60%) (табл.). Ни в одной из исследуемых групп в течение всего эксперимента не наблюдалось резких (максимальных) пиков смертности, как в группе мышей, получавших только цитостатик. Животные во всех исследуемых группах, которые выжили на конец эксперимента, не теряли желание к пище и питью, не отличались по внешнему виду, поведению от животных интактной группы.

**Таблица 1.** Влияние исследуемых соединений на выживаемость и продолжительность жизни мышей в условиях общетоксического действия циклофосфана на конец эксперимента

Условия эксперимента	Количество выживших животных на 21 день эксперимента	Выживаемость на 21 день эксперимента, %
Интактная группа	10	100
ЦФ (1000 мг/кг)	2	20*
ЦФ (1000 мг/кг) + ГА г/х (50 мг/кг)	6	60*/**
ЦФ (1000 мг/кг) + ГА сульфат (50 мг/кг)	3	30*

Примечания:

\* – различия достоверны относительно интактных животных ( $p \leq 0,05$ );

\*\* – различия достоверны относительно контрольных животных ( $p \leq 0,05$ ).

**Выводы:** 1. Введение мышам ЦФ в суммарной дозе 1000 мг/кг оказывает общетоксическое действие на организм животных, что подтверждается 80% их летальностью относительно интактной группы и существенным ухудшением общего состояния животных, которые выжили. 2. Применение в лечебном режиме производных ГА на фоне токсического действия ЦФ повышает выживаемость животных от 10 до 40 % относительно группы контрольной патологии и уменьшает проявления токсического действия цитостатика на организм мышей, что проявляется улучшением их общего состояния. 3. Установленные свойства производных глюкозамина обосновывают целесообразность их дальнейшего изучения в качестве модификаторов токсичности циклофосфана и других его аналогов по механизму действия.

### Литература

1. Бобрышева И. В. Изменения ультраструктуры тимуса белых крыс после введения

циклофосфамида / И. В. Бобрышева // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 63-69.

2. Боднар Я. Я. Ультраструктурные изменения кардиомиоцитов при кардиомиопатии индуцированной введением цитостатиков / Я. Я. Боднар, П. О. Ваврух, Г. П. Ваврух // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 810-815.

3. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований / И. Д. Трещалин, Э. Р. Переверзева, Д. А. Бодягин и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – № 3. – С. 87-94.

4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

5. Федорова Е. П. Миелотоксичность противоопухолевого препарата паклитаксела и ее фармакологическая коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 – «Патологическая физиология»; 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология» / Е. П. Федорова. – Томск, 2011. – 25 с.

6. PLGA-PLL-PEG-Tf-based targeted nanoparticles drug delivery system enhance antitumor efficacy via intrinsic apoptosis pathway / W. Bao, R. Liu, Y. Wang et al. // Int. J. Nanomedicine. – 2015. – Vol. 10. – P. 557-566.

7. Pratheeshkumar P. Cardiospermum halicacabum inhibits Cyclophosphamide Induced Immunosuppression and Oxidative Stress in Mice and also Regulates iNOS and COX-2 Gene Expression in LPS Stimulated Macrophages / P. Pratheeshkumar, G. Kuttan // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2010. – Vol. 11, Issue 5. – P. 1245-1252.

8. Protective effect of Selenium nanoparticle against cyclophosphamide induced hepatotoxicity and genotoxicity in Swiss albino mice / A. Bhattacharjee, A. Basu, P. Ghosh et al. // Journal of Biomaterials Applications. – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 303-317.