

ВЛИЯНИЕ БИОАНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ ЖЕНЬШЕНЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГИСТОГЕНЕЗА

В.В. Костылева¹

М.С. Борц²

Е.Г. Николаева²

Г.А. Рыжак¹

*¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
СЗО РАМН*

*² Химико-биологическое объединение при РАН
«Фирма Вита»
г. Санкт-Петербург*

e-mail: valerianka85@mail.ru

В статье доказано увеличение продолжительности жизни животных-опухоленосителей в экспериментальных моделях за счет антибластомного действия биоантиоксидантного комплекса на основе женьшеня «Неовитин®» на рост перевиваемых новообразований различного гистогенеза: карциномы Эрлиха, лимфомы ЛИО-1 и саркомы 37. Показана универсальность противоопухолевого эффекта БАК и его зависимость от оптимальной дозировки.

Ключевые слова: биоантиоксидантный комплекс женьшеня, опухоли, карцинома Эрлиха, саркома 37, лимфома ЛИО-1, опухоленосители, продление жизни.

Введение. В настоящее время смертность населения от онкологических заболеваний занимает одно из первых мест [11]. Наиболее эффективным методом лечения злокачественных новообразований остается хирургическое удаление опухолей в комплексе с лучевой и химиотерапией. Однако применение традиционных методов лечения часто приводит к снижению резистентности организма вследствие развития побочных реакций из-за образования в организме высокотоксичных продуктов [6]. В результате становится очевидной необходимость научно-обоснованного поиска и применения в комплексном лечении онкологических больных препаратов антибластомного действия на основе природных веществ, обладающих низкой токсичностью, выраженными регуляторными свойствами и возможностью их применения в течение длительного времени [1]. Среди этих средств значительное место занимают биологически активные вещества, обладающие антиоксидантной активностью [4].

На первых этапах опухолевого роста клеточная система антирадикальной защиты является фактором защиты клеточного генома от повреждающего действия свободных радикалов [5]. С другой стороны, высокая активность антирадикальных ферментов может являться одной из причин их устойчивости и служить фактором развития опухолей к терапевтическим воздействиям, в основе которых лежат свободнорадикальные механизмы [10]. Известно, что опухолевые клетки пребывают в состоянии так называемого «оксидативного стресса», уровень которого недостаточно высок, чтобы привести к их гибели, но достаточен для повреждения ДНК, способствующего высокой скорости мутации, не компенсируемой репарационными системами клетки [2, 9]. Другими словами, непосредственное применение антиоксидантов в таком случае может оказаться нежелательным. Поэтому особое внимание следует уделить препаратам, влияющим на тонкие механизмы внутриклеточной регуляции с целью снижения риска развития онкологических заболеваний и обеспечения выраженного положительного влияния на течение патологии. К таким средствам можно отнести препараты на основе экстрактов женьшеня, обладающие общеукрепляющей, адаптогенной, антиканцерогенной, иммуномодулирующей активностью [3, 7, 12]. Ранее были получены положительные результаты при использовании биоантиоксидантного комплекса на основе женьшеня «Неовитин®» (БАК) [8] на фоне образования радиогенных опухолей.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 380 белых беспородных мышах разведения ЦНИРРИ массой тела 20-24 г. Для моделирова-

ния опухолевого процесса использовали три штамма перевиваемых новообразований различного гистогенеза: карциномы Эрлиха, лимфомы ЛИО-1 и саркомы 37. Все штаммы опухолей поддерживались в асцитном варианте путём внутрибрюшинных перевивок опухолевыми клетками. Для экспериментальной терапии опухолей использованы солидные варианты новообразований, полученные путём подкожных трансплантаций $5,0 \cdot 10^6$ опухолевых клеток. На четвёртый день после перевивки опухолей мышей делили на контрольные и подопытные группы, каждая из которых состояла из 15 животных. Применение биоантиоксидантного комплекса в подопытной группе начинали на 5 день после трансплантации новообразований. К этому сроку опухоли легко определялись, и средний размер их составил 4,0 мм.

Лиофильно высушенный порошок БАК в ампулах растворяли перед употреблением в 0,9% растворе хлорида натрия и вводили мышам внутрибрюшинно в дозах 3,5 мг/кг или 7,0 мг/кг массы тела животного в течение 10 дней. Контрольным животным в те же сроки вводили внутрибрюшинно равные объёмы физиологического раствора.

Наблюдение за животными проводили до их гибели в результате развития опухолевого процесса. Об эффективности лечения судили, главным образом, по влиянию препарата на продолжительность жизни подопытных животных. Наряду с этим на протяжении первого месяца опыта проводили систематические измерения диаметра опухолей у животных в сравниваемых группах.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение.

1. Влияние биоантиоксидантного комплекса на опухолевый рост у мышей с карциномой Эрлиха.

Проведены три серии экспериментов на мышах с солидной (подкожной) опухолью Эрлиха. Изучена эффективность «Неовитина®» в двух дозах: 3,5 мг/кг и 7,0 мг/кг. Результаты исследования показали, что препарат в обеих дозировках обнаруживает отчётливое противоопухолевое действие, причём несколько более выраженное при введении биоантиоксидантного комплекса в дозе 3,5 мг/кг. На рис. 1 представлено влияние БАК на кинетику роста опухоли Эрлиха в сравниваемых группах. Так, на 7 день диаметр опухоли у животных подопытной группы составил $8,17 \pm 0,89$ мм, на 28 день – $22,60 \pm 2,30$ мм (в контроле $12,92 \pm 0,70$ мм и $31,80 \pm 2,70$ мм соответственно, $p < 0,01$). Таким образом, результаты исследования показали достоверное торможение роста опухоли Эрлиха под действием БАК «Неовитин®».

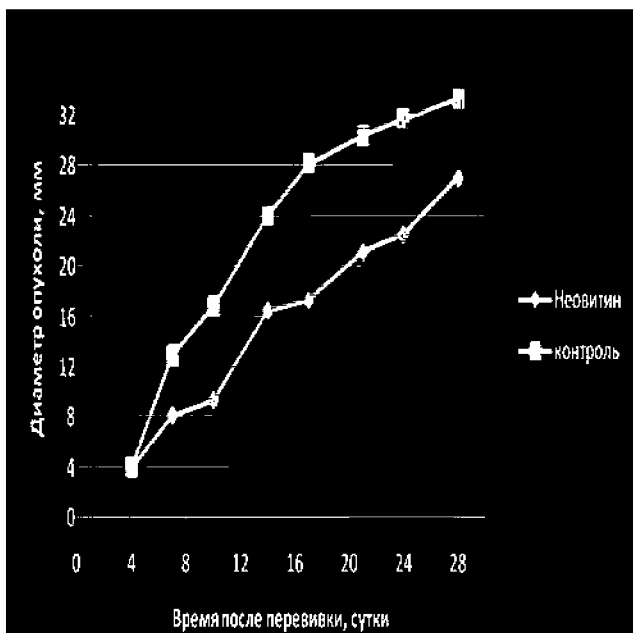


Рис. 1. Влияние БАК «Неовитин®» в концентрации 3,5 мг/кг на рост опухоли Эрлиха

На рис. 2 приведены данные по продолжительности жизни мышей-опухоленосителей в контрольной и подопытной группах. Контрольные мыши жили в среднем $26,3 \pm 1,35$ дня, а мыши, получавшие «Неовитин®», прожили в среднем $40,2 \pm 4,7$ дней ($p < 0,01$). Важно отметить, что последние 10% мышей подопытной группы прожили 68 дней, в то время как контрольные животные – только 36 дней.



Рис. 2. Влияние БАК «Неовитин®» в концентрации 3,5 мг/кг на выживаемость мышей с карциномой Эрлиха

Эти данные свидетельствуют о том, что БАК «Неовитин®» тормозит рост карциномы Эрлиха мышей и существенно увеличивает продолжительность жизни животных-опухоленосителей.

2. Влияние биоантиоксидантного комплекса на опухолевый рост у мышей с саркомой 37.

Как и в опытах на мышах с карциномой Эрлиха, эффективность БАК исследовали в двух дозах: 3,5 мг/кг и 7,0 мг/кг. Введение подопытным животным «Неовитина®» в дозе 7,0 мг/кг оказалось достаточно эффективным: как видно на рис. 3, наблюдалось достоверное торможение роста саркомы (диаметр опухоли у мышей подопытной группы на 22 день после перевивки составлял $6,30 \pm 1,23$ мм, а в контрольной группе – $20,00 \pm 0,92$ мм, $p < 0,01$) и существенное увеличение продолжительности жизни подопытных животных (рис. 4), которые жили в среднем $66,5 \pm 7,8$ дней, тогда как средняя продолжительность жизни контрольных животных составила $45,5 \pm 2,8$ дня. При этом продолжительность жизни последних 10% мышей в подопытной группе составила 120 суток, а в контрольной группе – 70 суток ($p < 0,01$).

Применение препарата в дозе 3,5 мг/кг оказалось менее эффективным: торможение роста опухоли было статистически недостоверным, не наблюдалось достоверного возрастания средней продолжительности жизни подопытных животных.

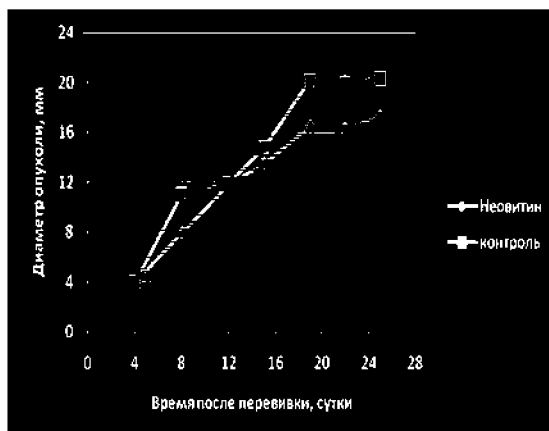


Рис. 3. Влияние БАК «Неовитин®» в концентрации 7,0 мг/кг на рост саркомы 37

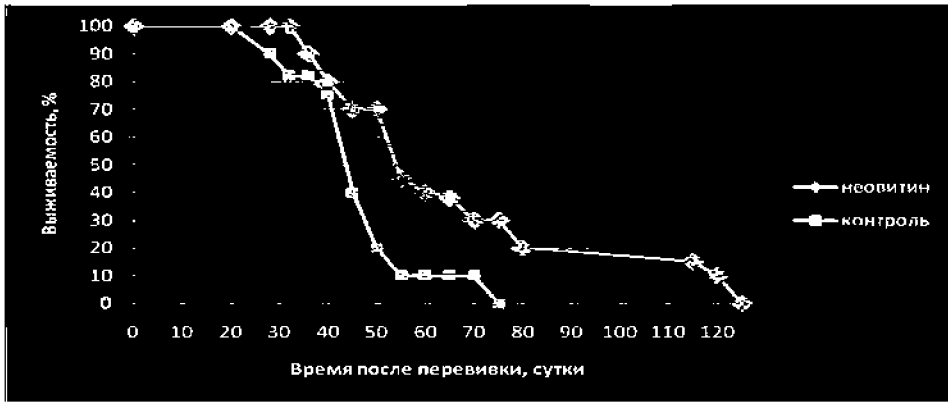


Рис. 4. Влияние БАК «Неовитин®» в концентрации 7,0 мг/кг на выживаемость мышей с саркомой 37

3. Влияние биоантиоксидантного комплекса на опухолевый рост у мышей с лимфомой ЛИО-1.

Результаты исследования в экспериментальной модели с перевиваемой лимфомой ЛИО-1 показали, что «Неовитин®» оказывает противоопухолевое действие лишь в дозе 3,5 мг/кг, в то время как в дозе 7,0 мг/кг препарат не эффективен. Как и в предыдущих опытах экспериментальной терапии новообразований, препарат был особенно активен по критерию продления жизни мышей-опухоленосителей: средняя продолжительность жизни мышей составила в контроле $35,6 \pm 4,7$ дня против $51,1 \pm 3,6$ дня для животных подопытной группы, получавших "Неовитин®" ($p < 0,01$), а максимальная продолжительность жизни – 55 и 95 дней соответственно (рис. 5).

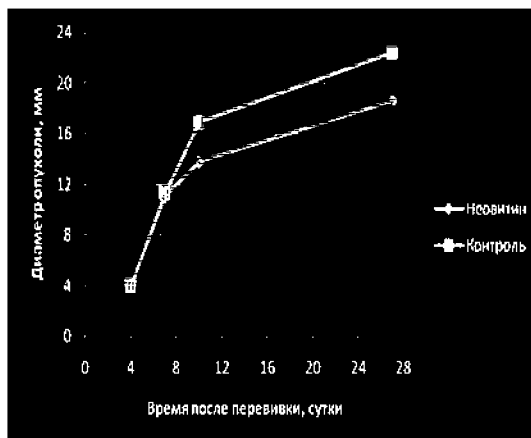


Рис. 4. Влияние БАК «Неовитин®» в концентрации 3,5 мг/кг на рост лимфомы ЛИО-1



Рис. 5. Влияние БАК «Неовитин®» в концентрации 3,5 мг/кг на выживаемость мышей с лимфомой ЛИО-1



Заключение. Результаты исследования показали универсальность противоопухолевого действия БАК «Неовитина®», так как антибластомный эффект имел место в экспериментах на мышах с опухолями различного гистогенеза (карциномой, саркомой, лимфомой). Однако наиболее эффективные дозировки биоантиоксидантного комплекса для разных штаммов опухолей отличались. В экспериментальной модели с саркомой 37 препарат более активен в дозе 7,0 мг/кг, тогда как в экспериментальной модели с лимфомой ЛИО-1 эффективной оказалась дозировка 3,5 мг/кг; для карциномы Эрлиха обе дозы давали сравнимый по эффективности эффект.

Таким образом, биоантиоксидантный комплекс «Неовитин®» обладает выраженной противоопухолевой активностью: препарат достоверно тормозит рост злокачественных новообразований и существенно увеличивает продолжительность жизни животных-опухоленосителей в экспериментальных моделях.

Литература

1. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. / В.Н. Анисимов. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Наука, 2008. – Т. 1. – С. 397-463.
2. Борунов, Е.В. Высокая активность антиокислительных ферментов как фактор избегания контроля иммунной системы/ Е.В. Борунов и др. // Бюл. экспер. биол. мед. – 1989. – Т.4. – С. 41-43.
3. Бочарова, О.А. Адаптогены как средства профилактической онкологии / О.А. Бочарова // Вестн. РАМН. – 1999. – №5. – С. 49-53.
4. Букин, Ю. Природные антиоксиданты в профилактике рака желудка/ Ю.Букин// Врач. – 1996. – №3, 4. – С. 29-53.
5. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров// Вестник Российской академии мед. наук. – 1998. – Т. 7. – С. 43-51.
6. Костылева, В.В. Гериатрические свойства биоантиоксидантного комплекса женьшеня в радиационной модели преждевременного старения / В.В Костылева и др.// Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22, вып. 3. – С. 459-462.
7. Костылева, В.В. Противорадиационное действие биоантиоксидантного комплекса экстракта женьшеня в модели радиационного старения на фоне образования радиогенных опухолей / В.В. Костылева // Успехи геронтол. – 2010. – Т. 23, вып 1. – С. 86-89.
8. Ланкин, В.З. Метаболизм перекисей липидов и его регуляция в процессе роста трансплантируемых и индуцированных химическими канцерогенами злокачественных опухолей / В.З. Ланкин, В.М. Поляков, С.М. Гуревич // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции. – М.: Наука. – 1977. – С. 93-103.
9. Шапот, В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста / В.С. Шапот. – М.: Медицина, 1975. – 304с.
10. Greenlee, R.T. Cancer statistics, 2000 / R.T. Greenlee, T. Murray, S. Boldin – CA: Cancer J Clinicians. – 2000. – №50. – Vol.7. – P. 33.
11. Kitts D.D. Efficacy and safety of ginseng / D.D. Kitts, C. Hu // Publ. Hlth Nutrition. Vol. 3 (4A). 2000. P. 473-485.

ACTIVITY OF BIOANTIOXIDANT COMPLEX OF A GINSENG ON MOUSE LIFESPAN IN MODEL OF INTERTWINED NEW GROWTHS VARIOUS HISTOGENESIS

V.V. Kostyleva¹

M.S. Borts²

E.G. Nikolaeva²

G.A. Ryzhak¹

¹The St.-Petersburg institute of bioregulation and gerontology of northwest branch of the Russian academy of medical sciences

²Chemical and biological association «Firm Vita», RAS Saint-Petersburg

e-mail: valerianka85@mail.ru

In the review it is proved increase of the mouse lifespan by antineoplastic action of bioantioxidant complex of a ginseng "Neovitin®" on growth of intertwined new growths various histogenesis: Ehrlich's ascites tumor, lymphoma LIO-1 and sarcomas 37. Universality of antineoplastic effect of the BAK depending on an optimum dosage is shown.

Key words: bioantioxidant complex of ginseng, tumors, Ehrlich's ascites tumor, lymphoma LIO-1, sarcomas 37, lifespan.