

## ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ СРЕДСТВА

### ВЛИЯНИЕ НАСТОЙКИ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ (*Echinacea purpurea* L) И ЕЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛИ

Т. Г. Разина, К. А. Лопатина, Е. П. Зуева, А. М. Гурьев,  
С. Г. Крылова, Е. Н. Амосова<sup>1</sup>

В экспериментах на мышах линии С57ВL/6 с перевиваемой карциномой легких Льюис показано повышение эффективности цитостатического лечения водорастворимым полисахаридным комплексом эхинацеи пурпурной.

**Ключевые слова:** цитостатическая терапия, настойка эхинацеи пурпурной, водорастворимые полисахариды

#### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лекарственные растения находят все большее применение в терапии различных патологических процессов. Препараты растительного происхождения, как правило, малотоксичны, обладают широким спектром регулирующих эффектов, а также высокой биологической доступностью. Многочисленные данные указывают на возможность усиления с помощью средств растительного происхождения, в частности, полисахаридов (лентинан, шизофиллан, крестин, грифолан) эффективности цитостатической терапии опухолей и существенного снижения ее токсичности [1, 9, 11].

Препараты эхинацеи пурпурной оказывают лечебное действие при различных патологических процессах за счет повышения естественных защитных сил организма [3]. Так, они используются при состояниях, связанных с ослаблением функции иммунной системы, вызванных хроническими воспалительными заболеваниями, воздействием ионизирующей радиации, ультрафиолетовых лучей, химиотерапевтических препаратов, длительной терапией антибиотиками [3, 8, 9]. Этим препаратам присущи антибактериальные, противовирусные и противомикотические свойства. Указанные лекарственные средства нашли свое применение при начальных стадиях гипертрофии простаты, при аденомэктомии в послеоперационный период [4]. В настоящее время в ряде стран выпускают настойки эхинацеи пурпурной, разработан таблетированный препарат из эхинацеи.

В медицинской практике используют соцветия (корзинки), траву и корни с корневищами. Все части растения содержат эфирное масло, а в корнях обнаружены гликозид эхинакозид, бетаин, смолы, органические

кислоты (пальмитиновая, линолевая, церотиновая), фитостерины, инулин, глюкоза. Основные действующие вещества, обладающие иммуностимулирующей активностью — полисахариды эхинацеи. Растительные полисахариды в последние десятилетия привлекают внимание исследователей. Так, в эксперименте и клинике показано, что полисахариды из грибов, водорослей, лишайников и высших растений наряду с иммуностимулирующими, ранозаживляющими, радиозащитными, антиоксидантными, антисклеротическими свойствами обладают и противоопухолевой активностью [8, 11]. Они, как правило, нетоксичны, хорошо растворимы в воде, не кумулируют, повышают растворимость и всасывание других веществ.

Цель настоящей работы — изучить влияние настойки эхинацеи пурпурной и ее водорастворимого полисахаридного комплекса на развитие карциномы легких Льюис у мышей и эффективность химиотерапевтического лечения.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах использовали официальную настойку эхинацеи пурпурной (“Галено Фарм”) с содержанием полисахаридов по гравиметрической методике количественного определения [5] —  $32,04 \pm 0,29$  % от массы сухого остатка; водорастворимые полисахариды (ВРПС) из надземной части эхинацеи, полученные по методике фракционного выделения полисахаридов из сырья. При определении спектрофотометрическим методом [5] общее содержание полисахаридов во фракции ВРПС составило  $99,8 \pm 0,91$  %. По данным разных исследователей, в составе полисахаридного комплекса эхинацеи пурпурной содержатся фруктаны и кислые полисахариды: 4-О-метилглюкуроноарабинозилан, основная цепочка которого состоит из (1→4)-β-D-ксилозы; арабинозилан и нейтральный фукогалактоксилоглюкан [6].

<sup>1</sup> НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

Животным вводили цитостатический препарат циклофосфан, выпускаемый промышленностью в виде стерильного порошка, помещенного в герметически закрытые флаконы по 0,2 г.

Эксперименты выполнены на 80 мышах-самках линии C57BL/6 разведки лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (сертификат имеется). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), в стандартных условиях вивария в пластиковых клетках (не более 10 особей в каждой) с мелкой древесной стружкой. Животные получали гранулированный корм ПК 120 – 3. Трансплантацию солидной карциномы легких Льюис (3LL) проводили гомогенатом опухолевой ткани  $5 \cdot 10^6$  опухолевых клеток внутримышечно в объеме 0,1 мл в стерильном физиологическом растворе.

Настойку эхинацеи пурпурной вводили зондом в желудок в дозе 1 мл/кг; полисахариды из корневищ — внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 12 суток, начиная с 6-х суток развития опухоли. Циклофосфан вводили однократно внутрибрюшинно (через 4 ч после внутрибрюшинного введения полисахаридов) на 14-е сутки развития опухоли в дозе 125 мг/кг.

По окончании экспериментов мышей умерщвляли, соблюдая “Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных”, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Определяли массу первичной опухоли, подсчитывали количество и

площадь метастазов в легких, вычисляли процент торможения роста опухоли, частоту метастазирования и индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) в процентах [7].

Обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона — Манна — Уитни (U) и углового преобразования Фишера (φ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2-х сериях экспериментов на мышах-самках линии C57BL/6 с карциномой легких Льюис показано, что циклофосфан в указанном режиме не повлиял на рост основного опухолевого узла. Практически на уровне контроля оказался и такой показатель диссеминации опухоли, как частота метастазирования. Достоверно различалась с контролем лишь площадь метастатического поражения легких и количество метастазов. Добавление в схему лечения настойки эхинацеи не изменило противоопухолевого и противометастатического эффекта циклофосфана, на уровне тенденций к уменьшению оказалась площадь метастатического поражения легких (в 2,3 раза) и количество метастазов (в 1,9 раза) по сравнению с этим показателем у мышей, получавших химиотерапию (таблица). Если же цитостатик вводили совместно с полисахаридами эхинацеи, масса опухоли у животных отличалась от уровня контроля и группы леченных только цитостатиком с высокой степенью достоверности, при этом торможение роста опухоли в группе комбинированного лечения составило 22 %. Кроме того, у мышей, получав-

**Влияние настойки эхинацеи пурпурной и водорастворимого полисахаридного комплекса на развитие карциномы легких Льюис у мышей-самок линии C57BL/6 и эффективность лечения циклофосфаном (ЦФ),  $X \pm t$**

Группа наблюдения	Доза препарата × число введенных	Масса опухоли, г	Торможение либо стимуляция (+) роста опухоли, %	Частота метастазирования, %	Количество метастазов на 1 мышшь	Площадь метастазов на 1 мышшь, мм <sup>2</sup>	ИИМ, %
<i>1 серия</i>							
1. Контроль (10)	—	4,12 ± 0,15	—	100	17,80 ± 3,50	16,36 ± 4,99	—
2. ЦФ (12)	125 мг/кг × 1	4,23 ± 0,19	+ 3	83	5,83 ± 1,82 $p_{1-2} < 0,01$	1,14 ± 0,40 $p_{1-2} < 0,01$	73
3. ЦФ+настойка эхинацеи (8)	“	4,20 ± 0,28	+ 2	75 $p_{1-3} < 0,05$	3,13 ± 1,20 $p_{1-3} < 0,01$	0,49 ± 0,34 $p_{1-3} < 0,01$	87
4. Настойка эхинацеи (10)	1,0 мл/кг × 12	4,82 ± 0,25 $p_{1-4} < 0,05$	+ 17	100	18,10 ± 2,20	15,02 ± 3,22	0
<i>2 серия</i>							
1. Контроль(10)	—	6,58 ± 0,17	—	100	19,20 ± 2,35	20,42 ± 4,19	—
2. ЦФ (10)	125 мг/кг × 1	6,06 ± 0,24	8	86	8,33 ± 1,78 $p_{1-2} < 0,01$	4,40 ± 1,00 $p_{1-2} < 0,01$	61
3. ЦФ+полисахариды эхинацеи (10)	“	5,14 ± 0,32 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	22	86	5,86 ± 1,44 $p_{1-3} < 0,01$	1,56 ± 0,54 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	74
4. Полисахариды эхинацеи (10)	10 мг/кг × 12	5,80 ± 0,27	12	100	20,22 ± 2,80	32,30 ± 8,43	0

**Примечание.** В скобках — количество животных. ИИМ — индекс ингибирования метастазирования.

ших химиотерапию в сочетании с полисахаридным комплексом, обнаружено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение площади метастазов по сравнению с контролем (в 13,1 раза) и группой “циклофосфан” (в 2,8 раза). Отмечена тенденция к уменьшению количества метастазов по сравнению с этим показателем в группе животных, леченных только цитостатиком (в 1,4 раза); индекс ингибирования метастазирования составил 74 % против 61 % в группе “циклофосфан” (таблица).

Изолированное применение настойки эхинацеи пурпурной привело к стимуляции роста первичной опухоли (15 %) и не повлияло на развитие метастатического процесса, тогда как при использовании полисахаридного комплекса обнаружилась тенденция к уменьшению массы первичного опухолевого узла, но не изменилась интенсивность диссеминации (таблица).

Таким образом, в экспериментах на мышах C57BL/6 с карциномой легких Льюис не выявлено влияния настойки эхинацеи на эффективность цитостатической терапии. Более того, при изолированном введении препарата отмечена достоверная стимуляция роста первичного опухолевого узла. В то же время обнаружена способность водорастворимого полисахаридного комплекса надземной части эхинацеи пурпурной при его внутрибрюшинном введении увеличивать эффективность лечения циклофосфаном. Можно предположить, что полисахариды исследуемого растения нивелируют иммунотоксическое действие цитостатика путем влияния как на функциональную активность клеток-эффекторов системы естественной резистентности, так и секрецию ими медиаторов иммунного ответа. Это подтверждается литературными сведениями о том, что полисахариды эхинацеи пурпурной усиливают цитотоксичность макрофагов мышей по отношению к опухолевым клеткам, а также секрецию ими ИЛ-1 — эффекторной молекулы, опосредующей уничтожение опухолевых клеток макрофагами [10]. Кроме того, известно, что полисахариды из культуры клеток

эхинацеи пурпурной стимулируют спонтанную подвижность полиморфноядерных лейкоцитов [8].

## ВЫВОДЫ

1. На модели перевиваемой карциномы легких Льюис не выявлено изменений эффективности терапии циклофосфаном под влиянием настойки эхинацеи при введении последней в желудок животных.

2. Настойка эхинацеи при изолированном введении животным с карциномой легких Льюис не влияет на развитие процесса метастазирования и стимулирует рост первичной опухоли.

3. Водорастворимый полисахаридный комплекс эхинацеи пурпурной внутрибрюшинно повышает противоопухолевое и противометастатическое действие циклофосфана.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Н. Амосова, Е. П. Зуева, Т. Г. Разина и др., *Бюл. экспер. биол.*, Прил. 2, 24 – 35 (2003).
2. Е. В. Гублер, *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*, Медицина, Ленинград (1978).
3. Л. К. Кислова, *Антибиотики и химиотерапия*, Вып. 48, № 9, 41 – 42 (2003).
4. В. Б. Куваев, В. М. Жуков, А. Б. Николаев, *Растит. ресурсы*, Вып. 4, XXIV(3), 615 – 621 (1988).
5. *Методы исследования углеводов*, пер. с англ. В. А. Несмеянова, Мир, Москва (1975).
6. Г. Ф. Моисеева, В. Г. Беликов, *Фармация*, № 3, 79 – 84 (1992).
7. З. П. Софьина и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
8. И. А. Шепеткин, *Антибиотики и химиотерапия*, 49(1), 35 – 42 (2004).
9. I. B. Keith and N. M. Mark, *Integrative Cancer Therapies*, 2(3), 247 – 267 (2003).
10. S. P. Wasser, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 60, 258 – 274 (2002).

Поступила 10.10.05

## EFFECT OF *Echinacea Purpurea* TINCTURE AND ITS POLYSACCHARIDE COMPLEX ON THE EFFICACY OF CYTOSTATIC THERAPY OF TRANSFERRED TUMORS

T. G. Razina, K. A. Lopatina, E. P. Zueva, A. M. Gur'ev, S. G. Krylova and E. N. Amosova

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

Experiments on C57LB/6 mice with transplanted Luis lung carcinoma showed that the officinal *Echinacea purpurea* preparation did not influence the efficacy of cytostatic therapy. This echinacea preparation did not change the development of metastases and even stimulated the tumor growth. In contrast, a hydrophilic polysaccharide complex isolated from echinacea increased the antitumor and antimetastatic activity of cyclophosphamide.