

Е.В. Бочаров<sup>2</sup>, Р.В. Карпова<sup>1</sup>, И.В. Казеев<sup>1</sup>, В.Г. Кучеряну<sup>2</sup>, О.А. Бочарова<sup>1</sup>

## **Исследование радиозащитной активности мультифитоадаптогена в эксперименте на мышах**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, Москва, 115478, Каширское ш., 24

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии Российской академии медицинских наук, Москва, 125315, Балтийская ул., 8

*В работе изучена радиозащитная активность мультифитоадаптогена (МФА) на мышах при различных условиях  $\gamma$ -облучения и применения препарата. В условиях облучения в дозе 7,5 Гр эффективность МФА выявлена при профилактическом, лечебно-профилактическом и лечебном вариантах применения (выживаемость мышей составила 66,7; 66,4 и 40,2% соответственно). В условиях облучения в дозе 11,0 Гр эффективность профилактического, а также лечебно-профилактического применения МФА составила 75 и 76,9% соответственно. При этом выживаемость мышей контрольных групп составила в среднем 23% при дозе облучения 7,5 Гр и 48% при дозе облучения 11 Гр. Результаты позволяют полагать, что МФА обладает радиозащитным эффектом, вероятно, обусловленным его иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. МФА увеличивал продолжительность жизни животных, улучшал их общее состояние без побочных эффектов.*

**Ключевые слова:** ионизирующая радиация, мультифитоадаптоген, радиозащитная активность

E.V. Bocharov<sup>2</sup>, R.V. Karpova<sup>1</sup>, I.V. Kazeev<sup>1</sup>, V.G. Kucheryanu<sup>2</sup>, O.A. Bocharova<sup>1</sup>

## **Investigation of multiphytoadaptogene anti-radiation activity in mice**

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

*The aim of the work was to elucidate the radioprotective activity of multiphytoadaptogene (MPA) in mice in various conditions of gamma radiation and MPA application. Males of CBA x C57BL/6 F1 mice were given 15% MPA solution with drinking water 2 weeks before the radiating (preventive application), 2 weeks before and 2 weeks after the radiating (preventive and therapeutic application) and also 2 weeks after the radiating only (therapeutic application). Animals of control groups received radiation or were given 5% ethanol solution in drinking water in the same application schemes. MPA increased the mice survival in preventive, preventive and therapeutic as well as therapeutic applications after 7.5 Gy radiation (66.7; 66.4 and 40.2% correspondingly). After 11.0 Gy radiation MPA increased the mice survival in preventive as well as preventive and therapeutic applications (75.0 and 76.9% correspondingly). MPA administration improved the somatic state, weight of animals, quality of life. MPA has no side effects. The data suggest the radioprotective activity of MPA.*

**Key words:** ionizing radiation, multiphytoadaptogen, anti-radiation activity

Возрастающее использование источников ионизирующего излучения в промышленности и медицине определяет актуальность вопросов теоретического и экспериментального обоснования защиты организма от лучевых поражений, а также поиска препаратов, обладающих радиозащитной активностью [7]. Перспективными в этом направлении являются растительные адаптогены. Они повышают неспецифическую сопротивляемость организма к вредным воздействиям различной природы, в том числе к радиации [9], способствуют повышению эффективности лучевой терапии онкологических больных, а также комплексной терапии лучевой болезни [13, 14]. Важным для

проявления радиозащитного эффекта являются антимуtagenные, антиоксидантные, иммуномодулирующие свойства фитоадаптогенов [1, 10, 11, 12, 15].

Мультифитоадаптоген (МФА) представляет собой препарат на основе компонентов экстрактов сорока растений, включенных в Госфармакопею РФ, в том числе известных адаптогенов женьшеня, родиолы, элеутерококка, лимонника, заманихи и аралии. Разработаны способы его биологической и химической стандартизации [2, 8]. В предыдущих исследованиях показаны антиоксидантные, антимуtagenные, противоопухолевые, иммуномодулирующие свойства МФА [5].

*Цель работы* — изучение радиозащитной активности МФА на мышах при различных условиях  $\gamma$ -облучения и применения препарата.

**Для корреспонденции:** Кучеряну Валериан Григорьевич,  
д. мед. наук, гл. научн. сотр. ФГБУ «НИИ ОПП» РАМН.  
E-mail: VKucheryanu@mail.ru

Радиозащитное действие мультифитоадаптогена в опытах на мышах в условиях пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 7,5 Гр

| № группы (условия эксперимента) | Кол-во мышей в группе | Кол-во выживших мышей | Выживаемость мышей*, %  | СПЖ погибших мышей (сут.)   |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|---|---|
| 1. (МФА + O)                    | 15                    | 10                    | 66,7  | 16,4±0,9  |
| 2. (МФА + O + МФА)              | 15                    | 10                    | 66,4  | 16,2±1,2  |
| 3. (O + МФА)                    | 15                    | 6                     | 40,2  | 13,9±1,4  |
| 4. (S + O)                      | 15                    | 4                     | 26,8  | 12,5±1,0  |
| 5. (S + O + S)                  | 15                    | 4                     | 26,8  | 12,4±1,1  |
| 6. (O + S)                      | 15                    | 2                     | 13,4  | 12,0±0,8  |
| 7. (Контроль)                   | 31                    | 8                     | 25,7  | 11,7±0,7  |
| p                               |                       |                       | p <sub>1-4</sub> < 0,05<br>p <sub>2-5</sub> < 0,05<br>p <sub>3-6</sub> < 0,01 | p <sub>1-4</sub> = 0,02<br>p <sub>2-5</sub> = 0,05<br>p <sub>3-6</sub> > 0,05 |

Примечание. МФА — применение препарата; S — применение 5% раствора этанола; O — облучение; \* — наблюдение в течение 30 дней; достоверность различий оценивали с использованием критерия  $\chi^2$

### Методика

Исследование проводили на 252 мышах-самцах гибридах  $F_1$  (CBA x C57BL/6) весом  $21,0 \pm 0,8$  г. Животных подвергали общему пролонгированному  $\gamma$ -облучению в дозе 7,5 Гр на цезиевой установке ИГУР ( $^{137}\text{Cs}$ ) с мощностью дозы 2,0 сГр/мин и в дозе 11,0 Гр на установке ГУБ-1 ( $^{137}\text{Cs}$ ) с мощностью дозы 1,0 сГр/мин. По предварительным испытаниям выбранные дозы  $\gamma$ -облучения близки к  $\text{LD}_{50/30}$ . Время облучения мышей для дозы 7,5 Гр составило 6,3 ч, для 11 Гр — 18,3 ч. Животных всех групп содержали в одинаковых условиях.

Животные были разделены на 7 групп. Опытные группы: 1 — мыши, подвергшиеся  $\gamma$ -облучению и получавшие МФА в профилактическом режиме в течение 2 недель до облучения; 2 — мыши, подвергшиеся  $\gamma$ -облучению и получавшие МФА в лечебно-профилактическом режиме в течение 2 недель до и 2 недель после облучения; 3 — мыши, подвергшиеся  $\gamma$ -облучению и получавшие МФА в лечебном режиме в течение 2 недель после облучения. Контрольные группы 4, 5, 6 — мыши, подвергшиеся  $\gamma$ -облучению и получавшие в качестве питья 5% раствор этанола в тех же режимах; 7 — мыши, подвергшиеся  $\gamma$ -облучению, получавшие в качестве питья воду.

Мыши опытных групп получали МФА в виде 15% раствора, исходя из эффективной дозы, определенной в предыдущих исследованиях [2, 3].

Основными критериями радиозащитного действия МФА являлись выживаемость облученных мышей, а также средняя продолжительность жизни погибших мышей (СПЖ). Дополнительно оценивали общее состояние животных, а также динамику веса.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Анализ выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера с определением статистической достоверности различия между группами с использованием критерия F-Кокса и  $\chi^2$ .

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Анализ выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера с определением статистической достоверности различия между группами с использованием критерия F-Кокса и  $\chi^2$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты работы показали, что в условиях облучения в дозе 7,5 Гр применение 5% раствора этанола в разных режимах не оказывало радиозащитного действия. Применение МФА в опытных группах 1 и 2 увеличило выживаемость мышей на 40%, в группе 3 — на 27%. СПЖ погибших мышей 1 и 2 опытных групп достоверно увеличилась в 1,3 раза (табл. 1).

Анализ кривых выживаемости мышей (рис. 1) с использованием критерия F-Кокса выявил статисти-

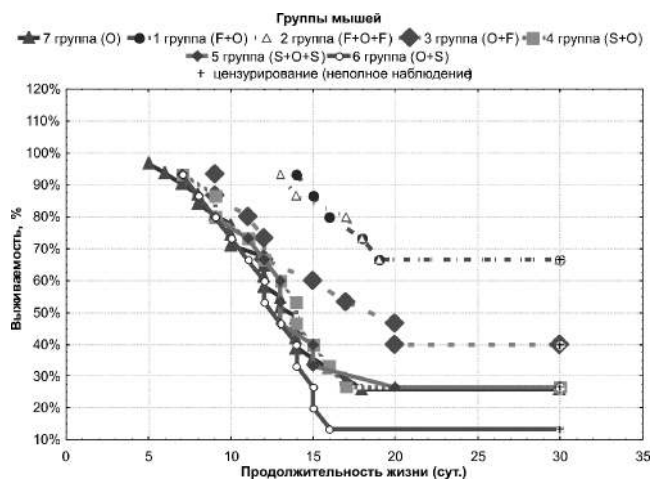


Рис. 1. Кривые выживаемости мышей при разных вариантах применения мультифитоадаптогена в условиях пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 7,5 Гр (метод Каплана—Мейера):  $p_{1-4} < 0,01$ ;  $p_{2-5} < 0,01$ ;  $p_{3-6} < 0,05$  (по критерию F-Кокса)

чески значимые различия между опытными и соответствующими контрольными группами ( $p_{1.4} < 0,01$ ;  $p_{2.5} < 0,01$ ;  $p_{3.6} < 0,05$ ).

Из табл. 2 следует, что в условиях общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 11,0 Гр выживаемость мышей в опытных группах имела тенденцию повышения по сравнению с соответствующими «спиртовыми» контролями. Вместе с тем с использованием критерия F-Кокса было выявлено, что расхождение кривых выживаемости (рис. 2) статистически значимо между объединенными данными опытных групп 1 (МФА+О), 2 (МФА+О+МФА) и объединенными данными соответствующих контрольных групп 4 (S+O) и 5 (S+O+S). СПЖ погибших мышей из всех опытных групп имела тенденцию увеличения.

У мышей, принимавших МФА в профилактическом режиме до облучения в дозе 7,5 Гр, вес тела снизился незначительно и только в первую неделю после облучения, но быстро восстановился, а к концу наблюдения превысил исходный вес на 10%. При использовании МФА в лечебно-профилактическом режиме вес животных не снизился, а к концу эксперимента увеличился на 20% по отношению к исходному. В остальных группах наблюдали незначительное снижение веса у мышей, который до конца эксперимента не восстановился.

В условиях облучения в дозе 11 Гр снижение веса животных, не восстановившееся к концу наблюдения, было отмечено в контрольных группах мышей. Во всех опытных группах вес животных через 30 сут. после облучения превышал исходный уровень на 10%.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют, что мультифитоадаптоген обладает противолучевыми свойствами при пролонгированном  $\gamma$ -облучении при дозе, близкой к  $LD_{50/30}$ . Максимальная эффективность наблюдалась при ис-

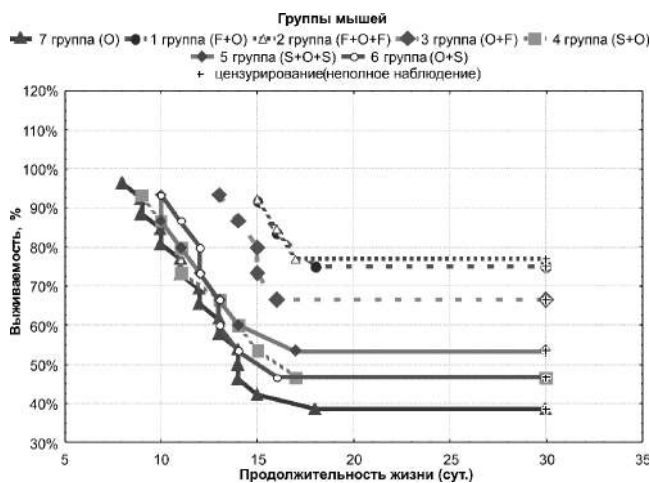


Рис. 2. Кривые выживаемости мышей при разных вариантах применения мультифитоадаптогена в условиях пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 11,0 Гр (метод Каплана—Мейера): различие по кривым выживаемости достоверны между группами 1(МФА + О) + 2(МФА + О + МФА) и 4(S + О) + 5(S + О + S) ( $p < 0,05$ ) (по критерию F-Кокса)

пользовании препарата в профилактическом и лечебно-профилактическом режимах. Мультифитоадаптоген увеличивал выживаемость и продолжительность жизни облученных животных, улучшал общее состояние мышей, не обладал побочными действиями.

Радиозащитное действие мультифитоадаптогена, вероятно, обусловлено его иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Вместе с тем можно отметить, что полученные эффекты радиозащитного действия являются клиническим проявлением и косвенным доказательством антимуtagenности МФА [5]. В связи с этим препарат может не только способствовать повышению эффективности лучевой терапии, но обладать профилактическими свойствами в отношении заболеваний, вызываемых мутациями.

Таблица 2

Радиозащитная эффективность мультифитоадаптогена в опытах на мышах в условиях пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 11,0 Гр

| № группы (условия эксперимента) | Кол-во мышей в группе | Кол-во выживших мышей | Выживаемость мышей*, % | СПЖ погибших мышей (сут.)            |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|
| 1. (МФА + О)                    | 12                    | 9                     | 75,0                   | 16,3±0,9                             |
| 2. (МФА + О + МФА)              | 13                    | 10                    | 76,9                   | 16,0±0,6                             |
| 3. (О + МФА)                    | 15                    | 10                    | 66,7                   | 14,6±0,5                             |
| 4. (S + О)                      | 15                    | 7                     | 46,7                   | 12,5±1,0                             |
| 5. (S + О + S)                  | 15                    | 8                     | 53,3                   | 12,4±0,9                             |
| 6. (O + S)                      | 15                    | 8                     | 53,3                   | 12,6±0,7                             |
| 7. (Контроль)                   | 26                    | 10                    | 38,5                   | 12,1±0,7                             |
| p                               |                       |                       |                        | $p_{1-4} = 0,05$<br>$p_{2-5} = 0,05$ |

Примечание. МФА — применение препарата; S — применение 5% раствор этанола; O — облучение; \* — наблюдение в течение 30 дней; достоверность различий оценивали с использованием критерия  $\chi^2$

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.

### Список литературы

1. Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Полещук В.В., Кучеряну В.Г., Горожанская Э.Г., Сандалов Ю.Г., Бочарова О.А. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона // Патогенез — 2012. — №2. — С. 11-14.
2. Бочарова О.А., Лысенкова М.А., Куренная О.Н. и др. Способ биологического контроля комплексного фитоадаптогена // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2003. — Т. 136, №12. — С. 694-696.
3. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Карпова Р.В. и др. Коррекция клинических и иммунобиологических показателей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы фитоадаптогеном // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 2006. — Т. 141, №5. — С. 555-559.
4. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии (на примере изучения Фитомикса-40). — М.: МИА. — 2008. — 218 с.
5. Бочарова О.А., Давыдов М.И., Клименков А.А. и др. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 2009. — Т. 148, №7. — С. 96-99.
6. Бочков Н.П., Бочарова О.А., Аксенов А.А. и др. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 15-19.
7. Васин М.В. Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкол. — 1999. — Т. 29, №2-3. — С. 212-222.
8. Шейченко О.П., Бочарова О.А., Крапивкин Б.А. и др. Исследование комплексного фитоадаптогена методом ВЭЖХ // Вопр. биол. мед. фарм. химии. — 2012. — №10. — С. 52-59.
9. Arora R., Gupta D., Chawla R. et al. Radioprotection by plant products: present status and future prospects // Phytother. Res. — 2005. — Vol. 19, №1. — P. 1-22.
10. Chae S., Kang K., Youn U. et al. Comparative Study of the Potential Antioxidant Activities of Ginsenosides // J. Food Biochem. — 2010. — Vol. 34. — P. 31-43.
11. Goel H., Bala M., Prasad J. et al. Radioprotection by *Rhodiola imbricata* in mice against whole-body lethal irradiation // J. Med. Food. — 2006. — Vol. 9, №2. — P. 154-160.
12. Lee T., O'Brien K., Wang W. et al. Radioprotective effect of American ginseng on human lymphocytes at 90 minutes postirradiation: A study of 40 cases // J Altern. Complement. Med. — 2010. — Vol. 16. — P. 561-567.
13. Qi F., Li A., Inagak Y. et al. Chinese herbal medicines as adjuvant treatment during chemo- or radio-therapy for cancer // Biosci Trends. — 2010. — Vol. 4, №6. — P. 297-307.
14. Verma P., Sharma P., Parmar J. et al. Amelioration of radiation-induced hematological and biochemical alterations in Swiss albino mice by *Panax ginseng* extract // Integr. Cancer Ther. — 2011. — Vol. 10, №1. — P. 77-84.
15. Yuan C., Wang C., Wicks S., Qi L. Chemical and pharmacological studies of saponins with a focus on American ginseng // J. Ginseng Res. — 2010. — Vol. 34, №3. — P. 160-167.

Поступила 04.06.13

### Сведения об авторах:

Бочаров Евгений Валерианович, канд. мед. наук, старш. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ НИИОПП РАМН

Карпова Регина Васильевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотр. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Казеев Илья Владимирович, канд. техн. наук, старш. науч. сотр. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Кучеряну Валериан Григорьевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ НИИОПП РАМН

Бочарова Ольга Алексеевна, д-р биол. наук, зав. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН