

УДК 615.31:547.587.52].015.25:615.273.3

## ВЛИЯНИЕ КИСЛОТЫ ФЕРУЛОВОЙ НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЦИКЛОФОСФАМИДА

© 2010 Л.Е. Назарова, М.А. Оганова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 27.09.2010

Проведено изучение влияния кислоты феруловой на динамику изменения лейкоцитарной формулы при введении высоких доз циклофосфамида. Установлено, что изучаемое соединение ускоряет регенерацию клеток костного мозга, стимулирует гранулоцитарный и моноцитарный ростки лейкопоза.

Ключевые слова: циклофосфамид, кислота феруловая, лейкоцитарная формула

Одним из наиболее выраженных побочных токсических эффектов при химиотерапии онкологических заболеваний является значительное угнетение костномозгового кроветворения. Известно, что разные группы лекарственных средств значительно отличаются степенью воздействия на ростки кроветворения. В частности, циклофосфамид в большей степени угнетает лимфо- и моноцитарные ростки лейкопоза [1, 3]. Ранее экспериментально доказано, что кислота феруловая, как вещество с выраженными антиоксидантными свойствами, способствует ускорению восстановления общего количества лейкоцитов и миелокариоцитов после апластических состояний, вызванных введением цитостатиков [2].

**Цель работы:** изучение влияния кислоты феруловой на механизм восстановления лейкоцитарной формулы периферической крови после воздействия циклофосфамида.

Опыты проводили на крысах линии Wistar массой 180-200 г. Животные были разделены на 5 групп. Животные контрольной группы получали циклофосфамид в дозе 200 мг/кг. В первой опытной группе животные получали кислоту феруловую в дозе 50 мг/кг (ФК 50), во второй – в дозе 100 мг/кг (ФК 100), в третьей – в дозе 200 мг/кг (ФК 200). В первой группе сравнения животные получали мексидол (50 мг/кг), во второй – деринат (5 мг/кг). Животные группы биологического контроля получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Кислоту феруловую и

мексидол вводили профилактически за 30 мин до введения циклофосфамида, а деринат через 24 часа. Все вещества вводили однократно внутривенно.

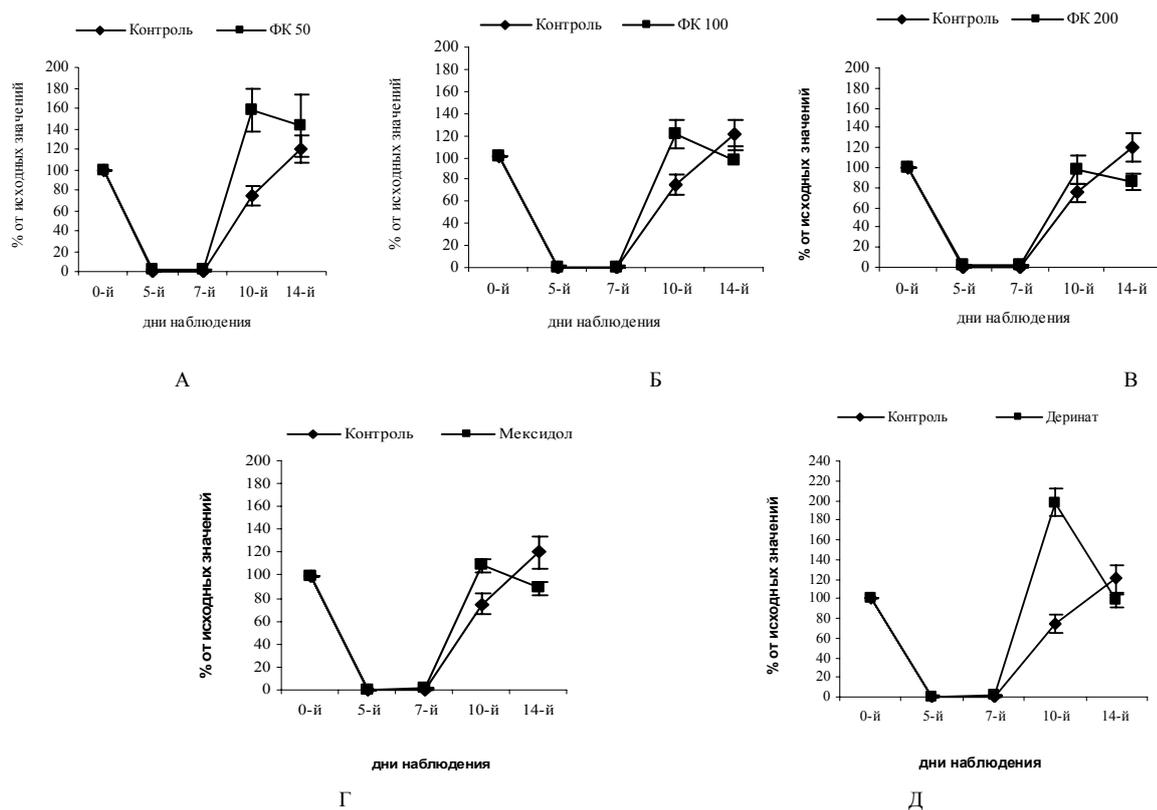
Изучение мазков крови вели на 5-й, 7-й, 10-й и 14-й дни эксперимента. В мазках крови определяли количество сегментоядерных (СЯ) и палочкоядерных (ПЯ) нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Данные представлены в процентах от исходных значений. Статистическую обработку данных вели с использованием t-критерия Стьюдента.

Под влиянием циклофосфамида в контрольной, опытных и группах сравнения на 5-й и 7-й дни эксперимента наблюдалась максимальная депрессия СЯ и ПЯ нейтрофилов и моноцитов. В приготовленных мазках данные виды лейкоцитов не обнаруживались (рис. 1, 2).

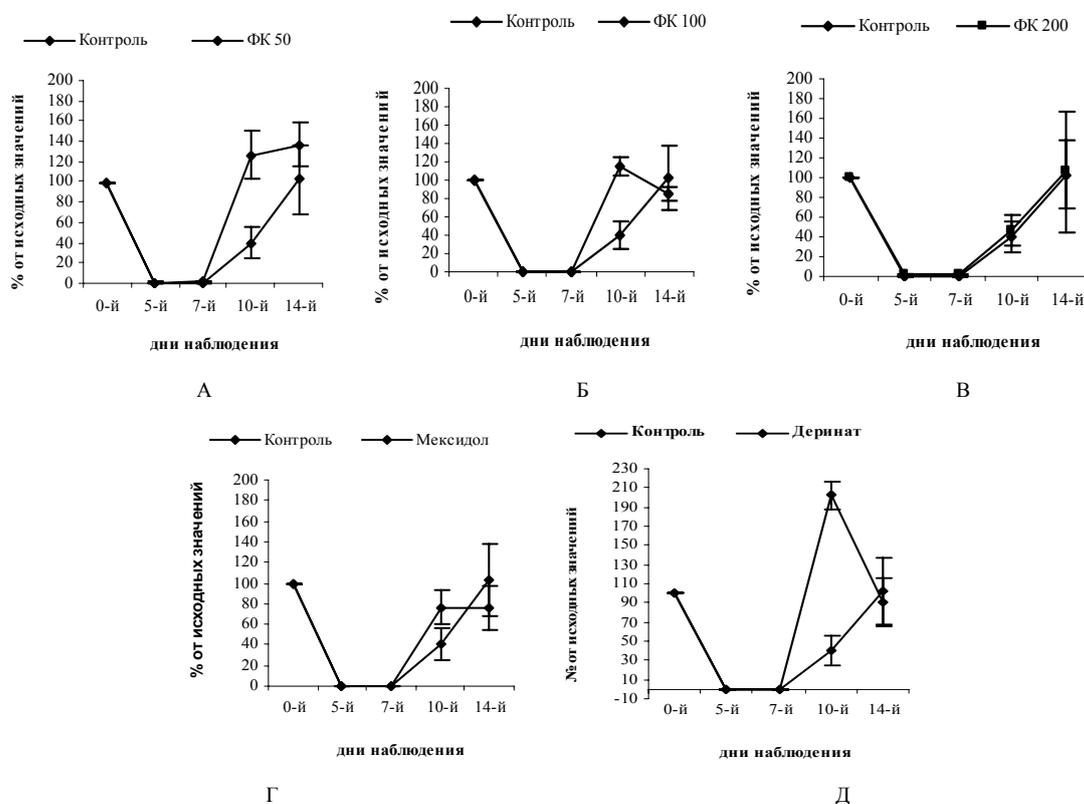
На 10-й день эксперимента в контрольной, опытных и группах сравнения количество СЯ и ПЯ нейтрофилов начало возрастать. В группе контроля количество СЯ и ПЯ достигло значений  $75,0 \pm 9,46\%$  и  $40,2 \pm 15,07\%$  от исхода, соответственно. В опытных группах ФК 50 и ФК 100 количество СЯ нейтрофилов достоверно превышало контрольные значения и составило  $157,9 \pm 20,99\%$  ( $P < 0,02$ ) и  $120,9 \pm 13,29\%$  ( $P < 0,05$ ) от исхода, соответственно (рисунок 1 А, Б). Содержание ПЯ форм составило в группе ФК 50 –  $120,3 \pm 23,4\%$  ( $P < 0,05$ ), а в группе ФК 100 –  $115,4 \pm 10,60\%$  ( $P < 0,05$ ) от исхода, что достоверно превышает контрольные значения (рис. 2 А, Б). Количество СЯ нейтрофилов в группе ФК 200 достигло  $98,5 \pm 14,4\%$ , а ПЯ форм  $46,9 \pm 15,95\%$  от исхода, что не имеет достоверных отличий от контроля (рис. 1 В, рис. 2 В). В группе сравнения, получавшей мексидол, содержание СЯ нейтрофилов на 10-й день эксперимента составило  $108,3 \pm 5,84\%$ , что не имеет достоверных отличий от исхода и достоверно превышает контроль ( $P < 0,05$ ) (рис. 1 Г).

*Назарова Любовь Ефимовна, кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой биологии, физиологии и патологии.*

*Оганова Марина Альбертовна, кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры биологии, физиологии и патологии. E-mail: marina-oganova@yandex.ru*



**Рис. 1.** Влияние кислоты феруловой на динамику изменения содержания сегментоядерных нейтрофилов периферической крови при введении циклофосфида в сравнении с мексидолом и деринатом: А – кислота феруловая (50 мг/кг); Б – кислота феруловая (100 мг/кг), В – кислота феруловая (200 мг/кг), Г – мексидол (50 мг/кг); Д – деринат (5 мг/кг) (n=6)



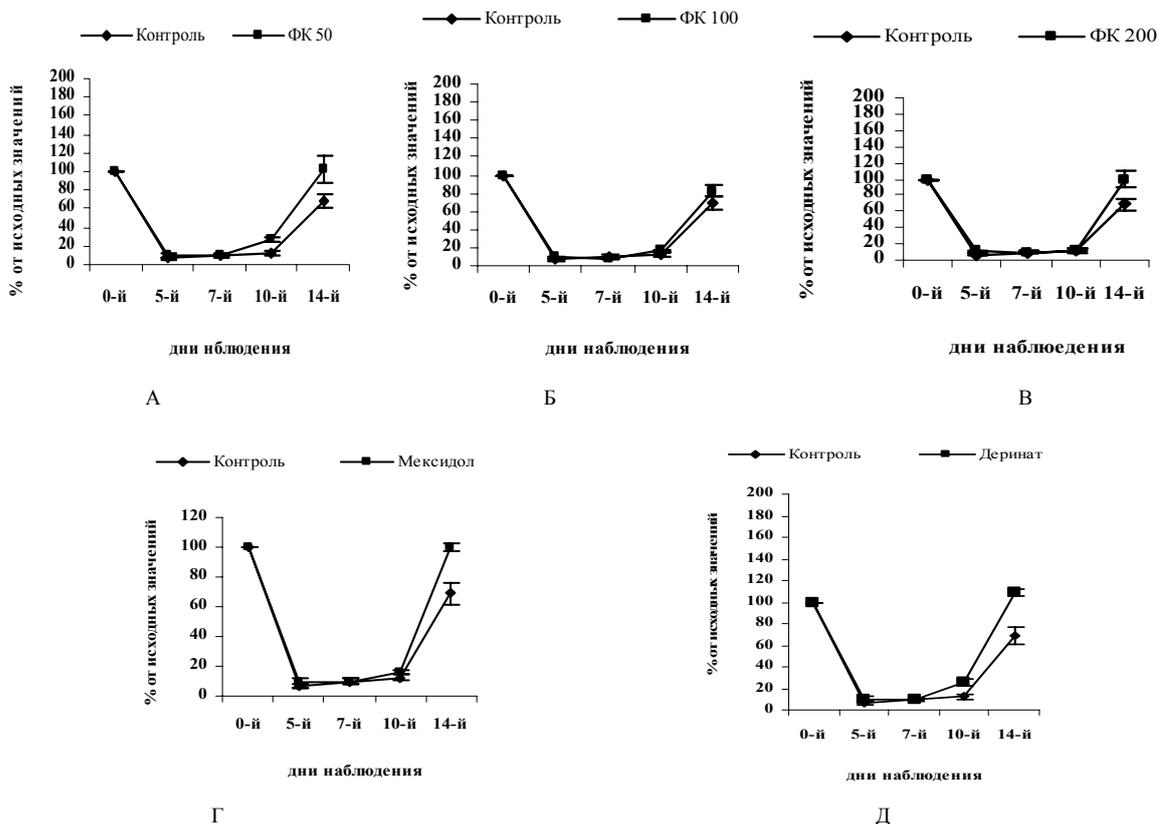
**Рис. 2.** Влияние кислоты феруловой на динамику изменения содержания палочкоядерных нейтрофилов периферической крови при введении циклофосфида в сравнении с мексидолом и деринатом: А – кислота феруловая (50 мг/кг); Б – кислота феруловая (100 мг/кг); В – кислота феруловая (200 мг/кг); Г – мексидол (50 мг/кг); Д – деринат (5 мг/кг) (n=6)

Относительно групп опыта ФК 100 и ФК 200 в группе сравнения, получавшей мексидол, содержание СЯ нейтрофилов на 10-й день достоверно не отличалось, а относительно группы опыта ФК 50 полученные результаты были достоверно сниженными ( $P < 0,05$ ). Содержание ПЯ нейтрофилов в группе сравнения, получавшей мексидол, на 10-й день эксперимента достоверно от контроля и опытных групп не отличалось и составило  $76,2 \pm 16,69\%$  (рис. 2 Г).

В группе сравнения, получавшей деринат, содержание СЯ нейтрофилов на 10-й день эксперимента составило  $197,3 \pm 14,0\%$ , что значительно превышало значения, наблюдаемые в контроле ( $P < 0,001$ ) и группах опыта ФК 100 ( $P < 0,01$ ) и ФК 200 ( $P < 0,01$ ) (рис. 1Д). Достоверных отличий содержания СЯ нейтрофилов от группы опыта ФК 50 на 10-й день эксперимента не наблюдалось ( $P > 0,05$ ). Содержание ПЯ нейтрофилов в группе, получавшей деринат,

на 10-й день наблюдения составило  $202,5 \pm 14,9\%$  от исходных значений, что достоверно выше контроля ( $P < 0,001$ ) и значений, полученных в группах ФК 100 и ФК 200 ( $P < 0,01$ ), достоверных различий с группой ФК 50 не зафиксировано (рис. 2 Д).

На 14-й день содержание СЯ и ПЯ нейтрофилов в опытных, контрольной и группах сравнения достоверно от исходных значений не отличалось. Динамика изменений общего количества лимфоцитов в исследуемых группах опыта и контроля в целом имела одинаковую тенденцию. Так, в группе контроля количество лимфоцитов на 5-й, 7-й, 10-й дни было достоверно снижено относительно исходных значений ( $P < 0,001$ ). На 14-й день абсолютное число лимфоцитов повысилось до  $68,7 \pm 7,38\%$ , но все еще оставалось достоверно сниженным относительно исхода ( $P < 0,01$ ) (рис. 3).



**Рис. 3.** Влияние кислоты феруловой на динамику изменения содержания лимфоцитов периферической крови при введении циклофосамида в сравнении с мексидолом и деринатом:

А – кислота феруловая (50 мг/кг), Б – кислота феруловая (100 мг/кг), В – кислота феруловая (200 мг/кг);

Г – мексидол (50 мг/кг); Д – деринат (5 мг/кг) (n=6)

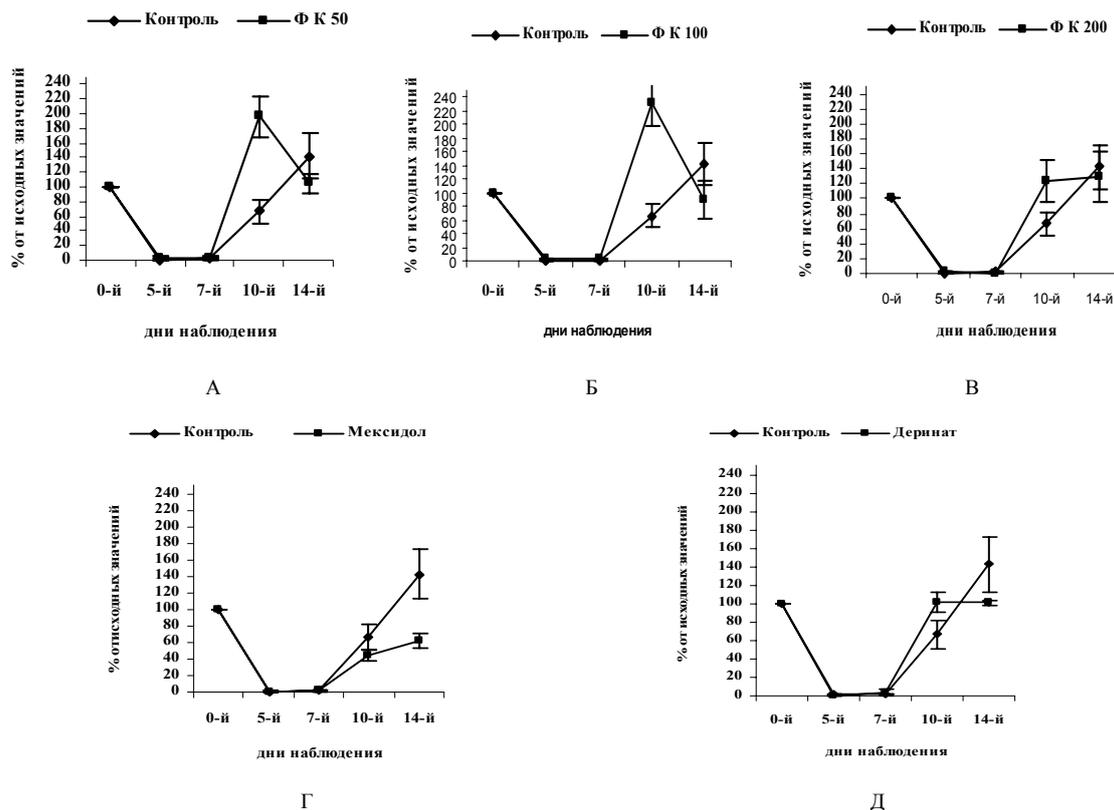
Достоверное повышение содержания лимфоцитов в группе ФК 50 было зафиксировано на 10-й день опыта и составило  $26,3 \pm 3,00\%$  относительно исхода ( $P < 0,02$ ). В опытной группе ФК 100 достоверных отличий по содержанию лимфоцитов не наблюдалось

на всем протяжении эксперимента. В группе ФК 200 содержание лимфоцитов достигло  $99,6 \pm 9,7\%$  от исхода на 14-й день, что достоверно выше значений контроля ( $P < 0,05$ ), а от исходных значений достоверно не отличалось (рис. 3 А, Б, В). В группе сравнения, получавшей

мексидол, на 5-й, 7-й и 10-й дни содержание лимфоцитов не имело достоверных отличий от контрольных значений. На 14-й день наблюдения содержание лимфоцитов периферической крови восстановилось до исходных значений и составило  $100,0 \pm 3,30\%$  от исхода, что достоверно превышало контроль ( $P < 0,01$ ). Достоверных отличий от групп опыта на 14-й день не наблюдалось (рис. 3 Г). В группе сравнения, получавшей деринат, содержание лимфоцитов на 10-й и 14-й дни было достоверно выше контрольных значений и составило  $26,2 \pm 3,40\%$

( $P < 0,02$ ) и  $108,8 \pm 10,20\%$  ( $P < 0,01$ ), соответственно. Относительно групп опыта ФК 100 и ФК 200 полученные результаты на 10-й день наблюдения были достоверно выше ( $P < 0,05$ ), а от группы ФК 50 достоверных отличий не наблюдалось (рис. 3 Д).

Восстановление содержания моноцитов в контрольной группе наблюдалось на 10-й день и составило  $66,3 \pm 15,56\%$  от исхода. К 14-му дню содержание моноцитов в контрольной группе полностью восстановилось и достигло  $142,3 \pm 30,45\%$  от исхода (рис. 4).



**Рис. 4.** Влияние кислоты феруловой на динамику изменения содержания моноцитов периферической крови при введении циклофосфамида в сравнении с мексидолом и деринатом:

А – кислота феруловая (50 мг/кг); Б – кислота феруловая (100 мг/кг), В – кислота феруловая (200 мг/кг); Г – мексидол (50 мг/кг); Д – деринат (5 мг/кг) (n=6)

Различия по сравнению с контролем достигли максимальной величины в группах ФК 50 и ФК 100 на 10-й день опыта, когда содержание моноцитов при этом составило  $195,9 \pm 28,46\%$  и  $231,0 \pm 34,20\%$  от исхода, соответственно, что достоверно относительно значений, наблюдаемых в этот период в контрольной группе ( $P < 0,01$ ). В группе ФК 200 на 10-й день достоверных различий от контроля не зафиксировано. Во всех опытных группах на 14-й день количество моноцитов возвращалось к исходным значениям (рисунок 4 А, Б, В). В группе сравнения, получавшей мексидол, содержание моноцитов на 10-й день было достоверно ниже наблюдаемого в группах ФК 50

( $P < 0,001$ ), ФК 100 ( $P < 0,001$ ) и ФК 200 ( $P < 0,05$ ) и составило  $44,4 \pm 6,98\%$  от исхода. На 14-й день эксперимента достоверных отличий от значений, полученных в контрольной и опытных группах, не наблюдалось (рис. 4 Г). В группе сравнения, получавшей деринат, количество моноцитов достоверно от контроля не отличалось на протяжении всего периода наблюдения (рис. 4 Д).

**Выводы:** профилактическое введение кислоты феруловой в целом не противоречит закономерностям восстановления лейкоцитарной формулы, наблюдаемым после воздействия циклофосфамида. Следует однако отметить, что кислота феруловая в дозах 50 и 100

мг/кг вызывает выраженную стимуляцию гранулоцитарного и моноцитарного звеньев лейкопоза, о чем свидетельствует увеличение абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов. Согласно данным литературы, это может быть связано с цитопротекторной активностью в отношении стволовых клеток костного мозга и увеличением выработки соответствующих колониестимулирующих факторов клетками микроокружения [4]. Мексидол в данном режиме применения демонстрировал схожую как качественно, так и количественно динамику восстановления лейкоцитарной формулы при введении циклофосфида. Деринат способствовал регенерации гранулоцитов периферической крови, что соответствует литературным данным о механизме гемостимулирующего действия данного препарата. Необходимо отметить, что результаты, полученные при профилактическом применении кислоты феруловой в дозе 50 мг/кг, достоверно не отличаются от таковых в группе, получавшей деринат, по

критерию воздействия на гранулоцитарное и лимфоцитарное звенья лейкопоза. Восстановление моноцитарного звена на фоне действия кислоты феруловой стимулируется достоверно более выраженно.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дыгай, А.М. Гемостимулирующие свойства пантогематогена в условиях миелосупрессии, вызванной цитостатиками / А.М. Дыгай и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. 2000. Т.63, №6. С. 34-36.
2. Гершанович, М.П. Осложнения химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей / М.П. Гершанович. – М.: Медицина, 1982. 224 с.
3. Гольдберг, Д.И. Гематология животных / Д.И. Гольдберг, Е.Д. Гольдберг Томск, 1973. 213 с.
4. Пат. 4687761 США, МКИ Ф 61 К 31/705. Pharmaceutical composition for immunity and decreasing side effects of anticancer chemotherapy // Liu J. (США). – № 468776: заявл. 09.05.85; опубл. 18.08.87. – 10 с.

## INFLUENCE OF FERULIC ACID ON DYNAMICS OF CHANGE THE LEUKOCYTIC FORMULA AT CYCLOPHOSPHAMIDE INJECTION

© 2010 L.E. Nazarova, M.A. Oganova

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

Studying influence of ferulic acid on dynamics of change the leukocytic formula at injection of high doses of cyclophosphamide is lead. It is established, that studied compound accelerates regeneration of bone marrow cells, stimulates granulocytical and monocytic growth of leukopoiesis.

Key words: cyclophosphamide, ferulic acid, leukocytic formula