ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ РАСТЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Е. А. Сафонова[1], Т. Г. Разина[1], Е. П. Зуева[1], К. А. Лопатина[1], Л. А. Ефимова[1], А. М. Гурьев[2], О. Ю. Рыбалкина[1], Ю. С. Хотимченко[3]

В обзоре представлены экспериментальные данные о фармакологических свойствах растительных полисахаридов, их влиянии на развитие злокачественных новообразований. Приводятся результаты собственных исследований по изучению водорастворимых полисахаридов, выделенных из корневищ аира болотного (*Acorus calamus L.*). Показана возможность их использования в качестве средства, повышающего эффективность химиотерапии перевиваемых опухолей и снижающего побочное действие цитостатического лечения на систему крови, печень и эпителий тонкого кишечника животных.

Ключевые слова: полисахариды; цитостатики; перевиваемые опухоли

Наряду с лучевой терапией и хирургическим вмешательством химиотерапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований [15]. Известно, что стандартная химиотерапия, как и применение противоопухолевых средств в высоких дозах приводят к адекватному ответу на лечение, увеличению вероятности ремиссии, повышению выживаемости пациентов с онкологической патологией. В то же время цитостатические препараты помимо опухолевых клеток поражают здоровые ткани организма. Отмечаются угнетение кроветворения, поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и других тканей с высокой регенеративной активностью, вторичный иммунодефицит, снижение детоксикационной функции печени и т.д. [1, 4]. В ряде случаев выраженное побочное действие цитостатических агентов требует медикаментозного лечения, отсрочки и даже прекращения химиотерапии, поэтому важным является разработка новых средств, способных одновременно повышать эффективность специфического лечения и уменьшать токсичность цитостатиков. Перспективными в этом плане являются полисахариды (ПС) растительного происхождения, обладающие широким спектром фармакологических эффектов.

Существуют данные о непосредственном влиянии растительных ПС на пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток. Установлено, что водорастворимые ПС растительного происхождения способны ингибировать рост перевиваемых опухолей животных. Так, ПС из растения *Achyranthes bidentata* подавляют развитие карциномы легких Льюис мышей линии C57BL/6 [37], ПС черной смородины — аденокарциномы Эрлиха [48], а ПС, выделенные из пыльцы капусты *Brassica tapus* L., угнетают рост меланомы B-16 [53]. ПС паслена (*Solanum nigrum L.*) способствуют торможению роста цервикального рака мышей U-14, запуская апоптоз опухолевых клеток [40]. Сульфатированные ПС риса подавляют развитие аденокарциномы Эрлиха, меланомы B-16, саркомы 180 мышей, индуцируя процесс апоптоза опухолевых клеток и активируя NK. Кроме того, эти полисахариды увеличивают уровень TNF-α и TNF-γ в крови животных [39, 50]. Установлено, что ПС ангелан из *Angelica nakai* угнетает рост и метастазирование меланомы B-16, увеличивает функциональную активность макрофагов, обладает антидиабетическим действием. У сульфатированных ПС анжелики выявлены антиоксидантные свойства [32, 36, 38].

Как показали исследования [31], ПС из *Lagenaria siceraria* обладает цитотоксической активностью в отношении клеток аденокарциномы человека MCF-7. В эксперименте на крысах обнаружено, что выделенные из бобов *Phaseolus vulgaris L*. ПС способны подавлять рак кишечника [29]. Под воздействием ПС сои рост раковых клеток простаты человека замедлялся благодаря усилению процесса апоптоза [49]. При использовании ПС из семян мимозы количество опухолевых клеток HeLa *in vitro* значимо уменьшалось [43]. ПС из астрагала проявляют противоопухолевые свойства *in vitro* по отношению к раковым клеткам желудка. Кроме того, они оказывают защитное действие на печень у крыс с хроническим гепатитом, уменьшая уровень аминотрансфераз в сыворотке крови животных [41, 26].

При введении мышам выделенного из женьшеня ПС гинзана выявлено повышение продолжительности жизни мышей с опухолями. Под его влиянием уменьшается масса основного опухолевого узла и количество метастазов в легких. Совместное использование гинзана с циклофосфаном приводит к более быстрому

[1] Лаборатория онкофармакологии (зав. — проф. Е. П. Зуева) ФГБУ НИИ фармакологии СО РАМН, 634028, Томск, пр. Ленина, 3.

[2] Кафедра фармацевтической химии (зав. — проф. Е. В. Ермилова) ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, Томск.

[3] Школа Биомедицины Дальневосточного Федерального Университета, 690091, Владивосток, ул. Суханова, 8.

© 2012 Коллектив авторов

восстановлению клеточности костного мозга и количества нейтрофилов в периферической крови мышей, чем у получавших монохимиотерапию животных. Существуют данные о том, что ПС женьшеня стимулируют гуморальный иммунитет мышей путем повышения уровня IgG, они восстанавливают функциональную активность макрофагов и NK, увеличивают уровень IL-12 на фоне вызванной циклофосфаном иммуносупрессии [46, 28].

Существуют экспериментальные данные о влиянии некрахмальных полисахаридов растительного происхождения на развитие перевиваемых опухолей животных и повышении эффективности цитостатического лечения [23]. В экспериментах на мышах с аденокарциномой Эрлиха установлено, что введение мышам гидролизата альгината натрия, фракции альгината натрия, высокомолекулярного альгината натрия, выделенных из бурой водоросли семейства *Pheophyta*, а также пектата кальция, извлеченного из корочек цитрусовых, приводило к достоверному торможению роста опухоли [9]. Совместное применение циклофосфана с пектином цитрусовых у животных способствовало увеличению противоопухолевой активности цитостатика, при этом торможение роста аденокарциномы повышалось до 66 % против 42 % в группе мышей, получавших только противоопухолевый препарат. Аналогичный эффект наблюдался при использовании низкомолекулярного пектина на фоне химиотерапии: показатель торможения роста опухоли возрастал до 58 %, тогда как у мышей, получавших только циклофосфан, он составил 23 %. При сочетанном назначении гидролизата альгитаната натрия и циклофосфана также отмечалось статистически значимое повышение противоопухолевого эффекта цитостатика [24]. В экспериментах продемонстрирована возможность ингибирования развития опухолей и процесса метастазирования при введении мышам с перевиваемыми аденокарциномой Эрлиха и карциномой легких Льюис сульфатированного фукоидана из морской бурой водоросли *Laminaria japonica*. Отмечено повышение антиметастатического действия циклофосфана при включении фукоидана в схему лечения. Выявлено самостоятельное противоопухолевое и антиметастатическое действие фукоидана на рост и метастазирование карциносаркомы Уокер-256 у крыс, наблюдалась тенденция к подавлению диссеминации опухоли.

Многие ученые связывают иммуномодулирующие свойства растений и фитопрепаратов с ПС [10, 14]. По данным [52] ПС пижмы *Tanacetum vulgare L*. повышают функциональную активность нейтрофилов и выработку TNF-α макрофагами человека.

ПС растения *Bletilla striata* уменьшают пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов и выделение эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), а также повышают уровень NO и таких цитокинов, как TNF-α и IL-1 макрофагами мышей [27]. ПС из *Salicornia herbacea* обладают иммуномодулирующей активностью: они ускоряют дифференцировку моноцитов в макрофаги, увеличивают уровень NO, TNF-α и IL-1 в сыворотке крови мышей [34].

Хорошо известное иммуностимулирующее действие эхинацеи пурпурной большинство авторов связывают с наличием ПС. ПС эхинацеи активируют фагоцитоз макрофагов, индуцируют продукцию ими интерферонов, стимулируют выработку В-лимфоцитами антител, угнетают активность стрептококковой гиалуронидазы, увеличивают секрецию TNF-α [3, 44].

Помимо иммуномодулирующей и противоопухолевой активности ПС растительного происхождения способны оказывать защитное действие на печень, обладают регенераторным эффектом, подавляют ангиогенез в опухолевой ткани. Показано, что эти вещества из растения *Salvia miltiorrhiza* снижают уровень аминотрансфераз в сыворотке крови, восстанавливают морфофункциональное состояние печени мышей при токсическом гепатите [47]. ПС *Acemannan из Aloe vera* обладает регенераторным действием на слизистую оболочку желудка крыс за счет увеличения количества фибробластов, эндотелиального фактора роста сосудов и коллагена I типа. ПС из корня *Hedysari* восстанавливают проводимость седалищного нерва крыс при его повреждении [35, 51], а из травы *Nerium indicum* - подавляют ангиогенез в опухолевой ткани [33].

В работе [21] исследованы ПС донника желтого и установлена их способность повышать неспецифическую резистентность организма животных, стимулировать процессы гемопоэза, оказывать противовоспалительное действие, ускоряя созревание макрофагов, моноцитов и увеличивая их функциональную активность. ПС нормализуют клеточный и биохимический состав крови, стимулируя клетки моноцитарно-макрофагальной системы, увеличивая в них количество РНК и синтез молекул-регуляторов (гликопротеинов, протеогликанов, гликозаминогликанов). Установлена способность этих веществ стимулировать гемопоэз при анемии, частичном и полном облучении средними дозами гамма-лучей, способствуя увеличению числа эритробластических островков костного мозга и селезенки, клеточности этих органов и их массы, количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Кроме того показано, что ПС донника восстанавливают структуру костного мозга и селезенки крыс, увеличивая количество лимфоидных фолликулов, клеточность Т- и В-зон белой пульпы при облучении животных [22].

В ФГБУ НИИ фармакологии СО РАМН Томска в течение ряда лет проводится исследование возможности использования ПС растительного происхождения в комплексной терапии экспериментальных опухолей. К. А. Лопатиной [11] проведено скрининговое исследование по изучению влияния водорастворимых ПС, выделенных из официнального сырья 11 растений (корневищ аира болотного, побегов багульника болотного, цветков липы сердцевидной, корней солодки го-

лой, корней родиолы розовой, корней одуванчика лекарственного, цветков календулы лекарственной, листьев мать-и-мачехи обыкновенной, корней левзеи сафлоровидной, листьев подорожника большого, цветков эхинацеи пурпурной), на развитие карциномы легких Льюис у мышей как при изолированном их применении, так и в условиях терапии циклофосфаном. Как наиболее перспективные для дальнейшего углубленного изучения выбраны ПС, выделенные из корневищ аира болотного (*Acorus calamus L.*). В экспериментах на различных моделях перевиваемых опухолей (карцинома легких Льюис, меланома В-16, рак легкого-67 и карциносаркома Уокера-256) и разных видах лабораторных животных (мыши и крысы) показано повышение эффективности цитостатической терапии при добавлении в схему лечения ПС аира [8, 13]. Так, сочетанное применение алкилирующего агента циклофосфана и изучаемых ПС у мышей с карциномой легких Льюис приводило к достоверному снижению массы опухоли (в 1,3 раза), частоты метастазирования, количества и площади метастазов (в 3,1 и 2,8 раза соответственно) по сравнению с этими показателями у получавших только цитостатик мышей [7]. В экспериментах на этой же модели, проведенных с использованием других по механизму действия противоопухолевых средств — антиметаболита 5-фторурацила и препарата растительного происхождения паклитаксела также показано повышение их антиметастатического действия с помощью ПС аира. В то время как изолированное введение этих цитостатиков достоверно не влияло на количество метастазов в легких животных, совместное назначение цитостатиков с ПС аира приводило к уменьшению этого показателя в 3,7 и 2,4 раза соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными значениями.

Повышение антиметастатического эффекта противоопухолевых средств с помощью ПС аира показано и в экспериментах на мышах с меланомой В-16. Так, уменьшение количества и площади метастатических узлов в легких мышей (в 1,5 и 2,5 раза соответственно) группы сочетанной терапии паклитакселом и ПС аира носило характер тенденции. В то же время, если после лечения мышей паклитакселом частота метастазирования достоверно не изменялась по сравнению с контролем, то добавление в схему лечения ПС аира приводило к снижению этого показателя до 30 % (при 100 % в группе нелеченых животных, $p < 0,01$), индекс ингибирования метастазирования был равен 88 %. Введение циклофосфана мышам не вызывало уменьшения площади метастатического поражения легочной ткани, тогда как использование ПС на фоне цитостатика приводило к достоверному снижению этого показателя (в 4,1 раза) по сравнению с таковым у нелеченных животных.

В эксперименте на мышах с солидным раком легкого-67 при совместном назначении ПС аира и циклофосфана выявлено повышение противоопухолевого действия цитостатика: масса основного опухолевого узла в группе комбинированного лечения оказалась в 1,4 раза меньше ($p < 0,01$) таковой у получавших монохимиотерапию мышей. Сочетанное применение циклофосфана и ПС аира болотного у крыс с карциносаркомой Уокера-256 приводило к полному подавлению развития гематогенных метастазов [17].

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение в схемы химиотерапии ПС аира болотного приводит к повышению эффективности цитостатического лечения.

Известно, что основной путь реализации терапевтических эффектов веществ полисахаридной природы связан с активацией клеток иммунной системы. В связи с этим, для выяснения возможных механизмов повышения противоопухолевого и антиметастатического действия химиотерапии с помощью ПС аира болотного в дальнейших исследованиях оценивали иммуномодулирующие свойства этих веществ. Выявлена способность ПС аира болотного стимулировать функциональную активность клеток лимфоузлов по отношению к опухолевым клеткам как при изолированном введении, так и на фоне вызванной циклофосфаном иммунодепрессии [12]. Клетки лимфоузлов, как известно, на 70 % состоят из Т-лимфоцитов, участвующих в развитии специфического противоопухолевого иммунного ответа [2]. Кроме того, установлено, что ПС аира болотного стимулируют трансформацию незрелых лимфоцитов периферической крови в Т- и В-клетки, которые в дальнейшем способны обеспечить иммунный ответ организма на опухоль [11].

Рост злокачественного новообразования сопровождается подавлением Th1 типа иммунного ответа и развитием Th2 типа, для которого характерна гиперпродукция Т-лимфоцитами трансформирующего фактора роста-β и интерлейкина-10, являющихся одними из ключевых иммунорегуляторных цитокинов, участвующих в противоопухолевой защите организма. Макрофаги под действием различных цитокинов, выделяемых Т-хелперами, также поляризуются в клетки фенотипа М1 или М2, приобретая воспалительные или противовоспалительные свойства и способность поддерживать Th1 или Th2 тип иммунного ответа соответственно [42]. Показано, что отличительной чертой клеток М1 является высокая продукция окиси азота и ИЛ-12, в то время как для клеток с фенотипом М2 свойственна повышенная экспрессия аргиназы и выработка ИЛ-10. При бластомогенезе макрофаги приобретают фенотип М2: не проявляют противоопухолевой активности, не вырабатывают токсических медиаторов, усиливают ангиогенез, способствуют опухолевой прогрессии и метастазированию. Преобладание статуса М2 у макрофагов при злокачественных новообразованиях коррелирует с супрессией противоопухолевых Т- и NK-клеток и является неблагоприятным прогностическим признаком [25, 30].

В работах М. Г. Данилец и соавт. (2011) показано, что при введении мышам в подушечки задних лап смеси сингенных спленоцитов, полученных от иммунизированных БЦЖ животных, и ПС аира, развивалась более выраженная локальная воспалительная реакция, чем при введении вместо ПС изотонического раствора NaCl. Воспалительная реакция, индуцированная лимфоцитами мышей, иммунизированных овальбумином, практически полностью подавлялась в присутствии ПС аира. Это свидетельствует о том, что исследуемые ПС противоположным образом влияют на разные типы иммунологических реакций, способствуя протеканию реакций Th1 типа и подавляя реакции Th2 типа. Это согласуется с данными, полученными на модели Th1 типа иммунного ответа, индуцированного эритроцитами барана: курсовое введение ПС аира приводило к усилению гиперергической реакции замедленного типа и увеличению числа антителообразующих клеток. Известно, что преобладание макрофагальных клеток в статусе М2 способствует поддержанию Th2 типа ответа, росту опухолевого очага и диссеминации трансформированных клеток. Показано, что ПС способны поляризовать макрофаги в М1 фенотип (с выраженными противоопухолевыми свойствами) и поддерживать Th1 тип иммунного ответа, а также повышать продукцию ИЛ-12 и снижать — ИЛ-10 [45]. При исследовании влияния ПС аира *in vitro* на секрецию этих ключевых монокинов установлено, что стимулированная липополисахаридом продукция ИЛ-10 не изменялась, а продукция ИЛ-12 возрастала. Это согласуется с данными, полученными при изучении влияния ПС на активность нитроксидсинтазы и аргиназы перитонеальных макрофагов: ПС сдвигали баланс нитроксидсинтазы/аргиназы в сторону первой [5]. Следовательно, ПС аира способствуют преимущественной активации макрофагов — переходу в статус М1. Проведенные экспериментальные исследования позволяют утверждать, что ПС аира замедляют рост первичного опухолевого узла и метастазирования за счет активации клеток фенотипа М1 и переключения Th реакций в сторону эффективного противоопухолевого Th1 иммунного ответа.

Наряду с проблемой повышения эффективности специфического лечения в настоящее время чрезвычайно актуальным остается уменьшение выраженности повреждающего влияния противоопухолевых препаратов на здоровые органы и ткани, так как побочное действие цитостатиков ограничивает их применение и служит показанием к снижению дозы лекарства, прерыванию и даже прекращению лечения [1, 4, 16].

Наиболее частым побочным эффектом химиотерапии является гематологическая токсичность, проявляющаяся угнетением всех ростков кроветворения. Одним из опасных осложнений при этом является нейтропения, развитие которой резко ослабляет противоинфекционную защиту организма и в ряде случаев приводит к гибели пациентов с онкологической патологией. Применение в сопроводительной терапии средств, ослабляющих гематотоксичность цитостатиков — один из путей улучшения качества жизни и повышения выживаемости больных со злокачественными новообразованиями [4, 16]. В экспериментах по изучению корректорных свойств ПС аира болотного на систему крови показано, что использование этих веществ у мышей с карциномой легких Льюис препятствует опустошению костного мозга и стимулирует процесс восстановления гранулоцитарного и эритроидного ростков гемопоэза, пораженных цитостатическим воздействием. Так, введение животным паклитаксела приводило к развитию выраженной нейтропении и анемии, которые выявлялись на 4-е и на 7-е сутки после использования противоопухолевого препарата. У мышей, леченных паклитакселом совместно с ПС аира как на 4-е, так и на 7-е сутки после инъекции цитостатика, повышенным оказалось число сегментоядерных нейтрофилов (в 4,2 и 1,7 раза соответственно, $p < 0,01$), по сравнению с таковым у животных группы монохимиотерапии. Кроме того, на 4-е сутки после введения цитостатика мышам группы комбинированного лечения такие показатели красной крови как, уровень гемоглобина, количество эритроцитов и показатель гематокрита превышали таковые у мышей, получавших только паклитаксел, и оказались на уровне нелеченого контроля. Картине периферической крови соответствовало состояние костномозгового кроветворения. На 4-е и 7-е сутки после инъекции противоопухолевого препарата у животных, получавших комбинированную терапию, общее количество миелокариоцитов было достоверно выше (в 1,7 и 1,4 раза соответственно) за счет повышенного содержания незрелых и зрелых нейтрофильных гранулоцитов по сравнению с таковым у леченных паклитакселом мышей. Кроме того, на 4-е сутки после введения цитостатика количество эритрокариоцитов в костном мозге животных, получавших паклитаксел с ПС, было выше в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно этих данных у мышей группы монохимиотерапии. Стоит отметить, что гемостимулирующий эффект ПС аира на гранулоциты оказался сравним с таковым у препарата рекомбинантного колониестимулирующего фактора — нейпогена [20].

Гастроинтестинальная токсичность цитостатических агентов связана с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Возникающие вследствие этого осложнения (тошнота, рвота, диарея, мукозиты) значительно отягощают состояние пациентов и требуют медикаментозной коррекции. При оценке корректорных свойств ПС на эпителий тонкого кишечника установлено, что однократное внутрибрюшинное введение паклитаксела мышам с карциномой легких Льюис приводило к уменьшению количества эпителиальных клеток на ворсинках, митотический индекс снизился в 2,7 раза ($p < 0,01$), число энтероцитов в криптах оставалось на уровне контроля. У жи-

вотных, получавших паклитаксел совместно с ПС аира болотного, количество клеток в криптах превысило таковое у леченных только цитостатиком и даже превосходило контрольный уровень, при этом зафиксировано достоверное увеличение количества клеток на ворсинках и повышение митотического индекса в 2,1 раза ($p < 0{,}01$) относительно этих показателей у животных группы монохимиотерапии. Результаты проведенного эксперимента доказывают, что ПС аира болотного оказывают защитное действие на слизистую оболочку тонкого кишечника мышей с карциномой легких Льюис при ее повреждении паклитакселом, нормализуя процессы клеточного обновления [19].

С появлением в клинической практике высокодозовой химиотерапии нарушение функционального состояния печени наряду с угнетением кроветворения и поражением эпителия желудочно-кишечного тракта стало распространенным осложнением противоопухолевого лечения. Нередко повреждение этого органа может диагностироваться лишь при углубленном обследовании и часто уже в отдаленные сроки, так как гепатотоксичность антибластомных средств имеет длительное латентное бессимптомное течение, проявляясь изолированным повышением активности сывороточных трансаминаз. Экспериментальные данные, полученные при оценке корректорных свойств ПС на функциональное состояние печени, доказывают, что эти вещества снижают активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс с карциносаркомой Уокер-256, повышенную в результате введения циклофосфана. Применение ПС аира болотного на фоне алкилирующего агента эффективно предупреждало развитие цитолитического и холестатического синдрома у животных уже на 3-и сутки после введения цитостатика: достоверно сниженным оказался уровень АлАТ, АсАТ (в 1,6 раза), ЩФ (в 1,5 раза) по сравнению с таковым у леченных только циклофосфаном крыс. На 6-е сутки активность АлАТ достоверно уменьшалась в 1,4 раза, АсАТ — в 1,5 раза, ЩФ — в 1,5 раза по сравнению с этими значениями у получавших только цитостатик крыс. Выявленный эффект ПС аира на функциональное состояние печени превосходил таковой у известного гепатопротектора эссенциале Н [18].

Таким образом, анализ литературных данных и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что полисахариды растительного происхождения, в частности, полисахариды аира болотного могут использоваться в схемах химиотерапии для повышения эффективности специфического лечения и снижения токсического действия цитостатиков на здоровые ткани и органы. Отсутствие токсичности у этой группы соединений позволит использовать эти средства длительно с целью повышения качества жизни пациентов с онкологической патологией в процессе химиотерапии. Учитывая наличие большой сырьевой базы для выделения полисахаридов аира болотного и низкую себестоимость производства, экспериментальные данные, отображенные в обзоре, могут служить основой для углубленного изучения этих веществ с целью создания новых препаратов-корректоров цитостатической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Богуш, Е. А. Богуш, А. А. Степанов, *Антибиот. и химиотер.*, **45**(1), 32 – 38 (2000).
2. Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун, *Иммунология злокачественного роста*, Наукова думка, Киев (2005).
3. Е. С. Васфилова, Р. И. Багаутдинова, *Растит. ресурсы*, № 1, 107 – 115 (2005).
4. М. Л. Гершанович, *Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции*, Санкт-Петербург, 25 – 31 (2004).
5. М. Г. Данилец, А. М. Гурьев, Н. В. Бельская и др., *Бюл. экспер. биол.*, Прил. № 2, 63 – 68 (2008).
6. М. Г. Данилец, Ю. П. Бельский, Н. В. Бельская и др., *Тихоокеанский мед. журн.*, № 1, 44 – 47 (2011).
7. Е. П. Зуева, К. А. Лопатина, Т. Г. Разина и др., *Рос. биотерапевтич. журн.*, **6**(1), 33 (2007).
8. Е. П. Зуева, К. А. Лопатина, Т. Г. Разина, А. М. Гурьев, *Полисахариды в онкологии*, Печатная мануфактура, Томск (2010).
9. Е. П. Зуева, Т. Г. Разина, Е. Н. Амосова и др., *Тихоокеанский мед. журн.*, № 2, 82 – 84 (2010).
10. А. А. Кузьмина, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, СПб (2000).
11. К. А. Лопатина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Томск (2007).
12. К. А. Лопатина, А. М. Гурьев, Т. Г. Разина и др., *Сибирский онкологический журн.*, **19**(3), 59 – 63 (2006).
13. К. А. Лопатина, Е. А. Сафонова, Т. Г. Разина и др., *Вестн. новых мед. технологий*, **16**(1), 83 – 84 (2009).
14. Т. И. Мельникова, В. О. Николаев, *Фармация в XXI веке: инновации и традиции*, СПб (1999), с. 179.
15. Н. И. Переводчикова, *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*, *Практическая медицина*, Москва (2011).
16. В. В. Птушкин, *Практическая онкология*, **5**(3), 223 – 230 (2005).
17. Е. А. Сафонова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Томск (2011).
18. Е. А. Сафонова, К. А. Лопатина, Т. В. Ветошкина и др., *Бюл. сиб. мед.*, № 1, 70 – 75, (2011).
19. Е. А. Сафонова, К. А. Лопатина, Т. Г. Разина и др., *Рос. биотерапевтич. журн.*, **2**(9), 19 – 23 (2010).
20. Е. А. Сафонова, Т. Г. Разина, К. А. Лопатина и др., *Сибирский онкологический журн.*, **2**(9), 42 – 46 (2010).
21. И. А. Сычев, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, Москва, (2008).
22. И. А. Сычев, Г. В. Порядин, В. М. Смирнов, *Бюл. экспер. биол.*, **141**(5), 530 – 533 (2006).
23. Ю. С. Хотимченко, В. В. Ковалев, М. Ю. Хотимченко и др., *Итоговая конференция по результатам выполнения мероприятий за 2009 г. в рамках приоритетного направления "Живые системы" ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007 – 2012 годы"*, 195 – 196 (2009).
24. Ю. С. Хотимченко, *Биология моря*, **36**(6), 399 – 409 (2010).
25. A. Budhu, M. Forgues, Q. H. Ye, et al., *Cancer Cell*, **10**, 99 – 111 (2006).

26. S. S. Dang, X. Zhang, X. L. Jia, et al. *Chin. Med. J. (Engl)*, **11**(121), 1010 – 1014 (2008).
27. H. Diao, X. Li, J. Chen, et al., *Biosci. Bioeng*, **2**(105), 85 – 89 (2008).
28. X. F. Du, C. Z. Jiang, C. F. Wu, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **9**(31), 1153 – 1159 (2008).
29. A. A. Feregrino-Pérez, L. C. Berumen, G. Garcéa-Alcocer, et al., *J. Agric. Food. Chem.*, **18**(56), 8737 – 8744 (2008).
30. J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo, et al., *Science*, **313**, 1960 – 1964 (2006).
31. K. Ghosh, K. Chandra, A. K. Ojha, et al., *Carbohydr. Res.*, **5**(344), 693 – 698 (2009).
32. S. B. Han, C. W. Lee, M. R. Kang, et al., *Cancer Lett.*, **2**(243), 264 – 273 (2006).
33. K. Hu, Q. Liu, S. Wang, et al., *Carbohydr. Res.*, **2**(344), 198 – 203 (2009).
34. S. A. Im, K. Kim, C. K. Lee, *Int. Immunopharmacol.*, **9**(6), 1451 – 1458 (2006).
35. S. Jettanacheawchankit, S. Sasithanasate, P. Sangvanich, et al., *J. Pharmacol. Sci*., **4**(109), 525 – 531 (2009).
36. M. Jia, T. H. Yang., X. J. Yao, et al., *Zhong Yao Cai.*, **2**(30), 185 – 188 (2007).
37. L. Q. Jin, Z. J. Zheng, Y. Peng, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **5**(7), 568 – 577 (2007).
38. H. M. Kim, J. S. Kang, S. K. Park, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **11**(31), 1489 – 1496 (2008).
39. H. Y. Kim, J. H. Kim, S. B. Yang, et al., *J. Med. Food*, **1**(10), 25 – 31 (2007).
40. J. Li, Q. Li, T. Feng, et al., *Phytother. Res.*, **9**(21), 832 – 840 (2007).
41. X. N. Liu, C. Y. Zhang, X. D. Jin, et al., *World J. Gastroenterol.*, **48**(13), 6506 – 6511 (2007).
42. D. M. Mosser, *J. Leukocyte Biology*, **73**, 209 – 212 (2003).
43. G. R. Noleto, C. L. Petkowicz, A. L. Mercê, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **5**(103), 749 – 757 (2009).
44. S. Pillai, C. Pillai, L. A. Mitscher, et al., *J. Altern. Complement Med.*, **6**(13), 625 – 634 (2007).
45. I. A. Schepetkin, M. T., *Int. Immunopharmacol.*, **6**, 317 – 733 (2006).
46. J. Y. Shim, Y. Han, J. Y. Ahn, et al., *J. Immunopathol. Pharmacol.*, **3**(20) 487 – 497 (2007).
47. Y. H. Song, Q. Liu, Z. P. Lv, et al., *J. Biol. Macromol.*, **2**(43), 170 – 175 (2008).
48. R. Takata, T. Yanai, R. Yamamoto, et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **5**(71), 1342 – 1344 (2007).
49. R. L. Vinall, K. Hwa, P. Ghosh, et al., *Clin. Cancer Res.*, **20**(13), 6204 – 6216 (2007).
50. J. Wang, F. Wang, Q. Zhang, et al., *J. Biol. Macromol.*, **5**(44), 379 – 384 (2009).
51. S. Y. Wei, P. X. Zhang, N. Han, *Am. J. Chin. Med.*, **1**(37), 57 – 67 (2009).
52. G. Xie, I. A. Schepetkin, M. T. Quinn, *Int. Immunopharmacol.*, **13**(7), 1639 – 1650 (2007).
53. X. Yang, D. Guo, J. Zhang, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **4**(7), 427 – 434 (2007).

Поступила 21.03.12

PROSPECTS FOR THE USE OF PLANT POLYSACCHARIDES IN COMPLEX TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

E. A. Safonova[1], T. G. Razina[1], E. P. Zueva[1], K. A. Lopatina[1], L. A. Efimova[1], A. M. Gur'ev[2], O. Yu. Rybalkina[1], and Yu. S. Khotimchenko[3]

[1] Institute of Pharmacology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, prosp. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia;

[2] Siberian State Medical University, Moskovskii Trakt 2, Tomsk, 634050, Russia;

[3] School of Biomedicine, Far-Eastern Federal University, ul. Sukhanova, Vladivostok, 690091, Russia

The pharmacological properties of plant polysaccharides are reviewed and original experimental data on the properties of water-soluble polysaccharides isolated from *Acorus calamus* L. are presented. The possibility of using plant (in particular, *Acorus calamus*) polysaccharides to increase the effectiveness of anticancer treatment of transferred tumors and to reduce the toxic effects of cytostatic treatment on the normal cells of blood, liver, and epithelium of thin intestine in experimental animals has been demonstrated.

Key words: Polysaccharides, cytostatics, transplanted tumors