

ПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ КОДИРУЕМЫХ АМИНОКИСЛОТ НА РАЗВИТИЕ КУЛЬТУРЫ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ПРИСУТСТВИИ ЦИТОСТАТИКА

Н.И. Чалисова², В.К. Козлов¹,
А.Б. Мулик¹, Э.П. Зацепин¹,
Т.А. Кострова¹

¹ФГБУН «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического
агентства», 192019, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

²ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова Российской академии
наук», 199034, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Актуальной является проблема поиска веществ, способных оказывать протекторное действие при нарушениях синтеза и репарации ДНК, возникающих как результат побочного действия цитостатических препаратов, применяющихся при лечении онкологических заболеваний. Целью данной работы явилось исследование влияния 20 кодируемых аминокислот в присутствии Циклофосфана на развитие органотипической культуры ткани печени крыс. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при действии Циклофосфана, моделирующего действие подобных цитостатических веществ, в ткани печени происходит угнетение клеточной пролиферации. Также было установлено, что кодируемые аминокислоты, аспарагин, аргинин, глутаминовая кислота, устраняют ингибирующее действие Циклофосфана в культуре ткани печени. Зона роста эксплантатов после сочетанного воздействия Циклофосфана, (изолированное действие которого угнетало зону роста), и данных аминокислот значительно увеличивалась и достигала контрольных значений. Таким образом, полученные в экспериментах данные создают базу для разработки методов терапевтического использования трех исследованных аминокислот для снятия побочных эффектов при лечении цитостатическими препаратами.

Ключевые слова: токсическое действие; цитостатики; аминокислоты; пролиферация.

Цит: Н.И. Чалисова, В.К. Козлов, А.Б. Мулик, Э.П. Зацепин, Т.А. Кострова. Протекторное влияние кодируемых аминокислот на развитие культуры ткани печени в присутствии цитостатика. Токсикологический вестник. 2020; 2: 47–52

Введение. Создание новых медицинских препаратов для компенсаторно-восстановительных процессов, способных повышать защитные функции организма, управляя процессами клеточного цикла, является в настоящее время приоритетным направлением медицины и токсикологии. Исследование регуляторных механизмов многоклеточных систем дает возможность изучить механизмы дифференцировки клеток, принципы регуляции специализированных тканей, а также способы их защиты от повреждающего действия факторов химической природы. В этой связи актуальной является проблема поис-

ка веществ, способных оказывать протекторное действие при нарушениях синтеза и репарации ДНК, возникающих как результат побочного действия цитостатических препаратов, применяющихся при лечении онкологических заболеваний.

Цитостатический препарат Циклофосфан (ЦФ), так же, как иприт и ипритоподобные соединения, являющиеся ингибиторами синтеза ДНК [1, 2, 3, 4], содержит две хлорэтильные боковые цепи. Молекулярный механизм токсического действия Циклофосфана связан с его алкилирующими свойствами и, вследствие этого,

Чалисова Наталья Иосифовна (Chalisoval Natalia Iosifovna), доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник группы пептидной регуляции старения ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук», Санкт-Петербург, ni_chalisoval@mail.ru;

Козлов Виктор Константинович (Kozlov Victor Konstantinovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», kvk52@mail.ru;

Мулик Александр Борисович (Mulik Alexander Borisovich), доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», mulikab@mail.ru;

Зацепин Эдуард Павлович (Zatsepin Eduard Pavlovich), доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного информационно-аналитического отдела ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», institute@toxicology.ru;

Кострова Таисия Александровна (Kostrova Taisiya Alexandrovna), младший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», tasia.pcm.a.le4@mail.ru.

с его способностью вступать в связь с анионами фосфорных и карбоновых кислот, фенолов, а также с аминогруппами [5, 6]. Эти химические радикалы широко представлены в нуклеиновых кислотах, ферментах и структурных белках. В этой связи их цитостатический эффект начинается уже в фазе G1 клетки и содействует торможению в фазе S. Для их действия необходимо наличие в молекуле препарата 2-х алкилирующих групп, которые образуют в молекуле ДНК поперечные связи и, таким образом, блокируют репликацию ДНК и затем прекращают митозы в клетках, с чем связано также цитостатическое действие Циклофосфана [7, 8, 9, 10]. ЦФ отщепляет ион хлора с образованием электрофильного карбониевого иона, взаимодействующего с азотистыми основаниями ДНК – тиминном и гуанином [10, 11]. В результате между тиминном и гуанином образуются дополнительные связи, которые препятствуют прохождению по ДНК ДНК-полимеразы и ингибируют транскрипцию. Это приводит к остановке пролиферации любых типов клеток [3, 4, 5].

Наиболее адекватным методом для быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей и анализ зоны роста эксплантатов. Это связано с тем, что изменение количества клеток может служить критерием первичной интегральной оценки биологической активности веществ, а само изменение количества клеток быть результатом стимуляции или ингибирования клеточной пролиферации [12, 13].

Целью данной работы явилось исследование влияния 20 кодируемых аминокислот в присутствии Циклофосфана на развитие органотипической культуры ткани печени крыс.

Материалы и методы исследования. Органотипическое культивирование тканей проводили в стерильных условиях. В экспериментах использовано 900 фрагментов печени 3-месячных самцов крыс линии Вистар. Выделенные фрагменты печени разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед/мл), гентамицин (100 ед/мл). L-аминокислоты (фирма «Sigma» США) – глицин (Gly), аланин (Ala), аспарагин (Asp), гистидин (His), лизин (Lys), серин (Ser), глютамин (Gln), аргинин (Arg), пролин (Pro), аспарагиновая (Asp) и глутаминовая (Glu) кислоты, тирозин (Tyr), цистеин (Cys), валин (Val), треонин (Thr), метионин (Met), лейцин (Leu), изолейцин (Ile), фенилаланин (Phe), триптофан (Trp). В исследовании также исполь-

зовали цитостатик Циклофосфан (Cyclophosphamide), торговое название препарата: Эндоксан®. Регистрационный номер: П № 014446/02-2002. Фирма производитель: Бакстер Онкология ГмбХ, Германия. Серия: 8G166D. Дата производства: 07.2018. Годен до: 07.2021.

В предварительных экспериментах выявлено, что эффективной концентрацией для аминокислот (АК) была 0,05 нг/мл, для Циклофосфана 1 мкг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией препаратов, в чашки Петри с контрольными эксплантатами – 3 мл питательной среды, без добавления препаратов, таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C в условиях постоянного поступления 5% CO₂ и через 3 суток просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади (ИП) эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Результаты обрабатывались с помощью компьютерной программы СТАТИСТИКА 5.0.

Результаты и обсуждение. В 1-е сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на полилизиновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих гепатоцитов, фибробластов, составляющих зону роста от края эксплантата. Через 3 суток, если в эксперименте имелась стимуляция развития зоны роста в результате клеточной пролиферации, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях угнетения зоны роста, ИП эксплантатов понижался по сравнению с контролем.

Для изучения действия ЦФ на эксплантаты печени в органотипической культуре в питательную среду вводили ЦФ в концентрациях 0,1-10 мкг/мл. Обнаружено, что уже начиная с концентрации 0,1 мкг/мл начиналось частичное ингибирование зоны роста, что приводило к статистически достоверному уменьшению индекса площади на 21±3% (n=20, p<0,05), по сравнению с контрольными значениями (n=22). При дальнейших увеличениях концентраций рост эксплантатов затормаживался еще больше. При концентрации ЦФ 0,5 мкг/мл ИП эксплантатов уменьшался уже на 26±5% (n=21, p<0,05), по сравнению с индексом площади в контроле (n=23). При введении ЦФ

в культуральную среду в концентрации 1 мкг/мл всегда возникало статистически достоверное угнетение развития эксплантатов печени крыс, выразившееся в снижении ИП на 26-34% по сравнению с ИП контрольных эксплантатов.

В следующей серии экспериментов изучались эффекты кодируемых L-аминокислот в концентрации 0,05 нг/мл при изолированном введении в культуральную среду. Обнаружено, что аминокислоты аспарагин (Asn), аргинин (Arg), глутаминовая кислота (Glu) оказывают стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в ткани печени и ИП эксплантатов увеличивается на 20-37%, по сравнению с ИП контрольных эксплантатов (табл. 1).

При сочетанном введении Циклофосфана в культуральную среду в концентрации 1 мкг/мл с аминокислотами аргинином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами в эффективной концентрации 0,05 нг/мл, происходило устранение угнетающего эффекта на эксплантаты. При сочетанном действии ЦФ с аминокислотами отрицательные значения ИП становились меньше

тех, которые наблюдались при изолированном действии ЦФ на эксплантаты печени, на 9-33 % и ИП эксплантатов был сопоставим с контрольными значениями ИП (рис. 1, 2).

Выявлено, что наибольший эффект снятия угнетающего влияния ЦФ был при одновременном введении ЦФ и аминокислоты. При разновременном введении аминокислоты и ЦФ наибольшее устранение угнетающего влияния ЦФ наблюдалось, если аминокислота вводилась до введения ЦФ, однако эти показатели были меньше, чем при одновременном введении ЦФ и аминокислоты (табл. 2).

Выявлено, что при введении аспарагина, за 10 минут до ЦФ, уменьшение его токсического влияния составляло 5%, а при предварительном введении ЦФ за 10 минут до аспарагиновой кислоты 3%, в то время как при одновременном введении веществ составляло 12%. При введении аргинина за 10 минут до ЦФ, уменьшение его токсического влияния составляло 6%, а при предварительном введении ЦФ за 10 минут до аргинина 4%, в то время как при одновременном введении веществ

Таблица 1

Влияние аминокислот на рост эксплантатов печени крыс

Аминокислота	ИП
Gly	-35 ± 12*
Ala	-13 ± 7
Asn	+37 ± 9*
His	-22 ± 7*
Lys	+14 ± 6
Ser	-20 ± 10*
Gln	8 ± 3
Arg	+27 ± 9*
Pro	-39 ± 14*
Glu	+20 ± 8*
Asp	-30 ± 12*
Cys	-13 ± 7
Tyr	-20 ± 7*
Val	-35 ± 14*
Thr	-25 ± 11*
Met	-29 ± 7*
Leu	-30 ± 13*
Ile	-28 ± 11*
Phe	-28 ± 12*
Trp	-15 ± 9

Примечание. *p<0,05 по сравнению с индексом площади в контроле

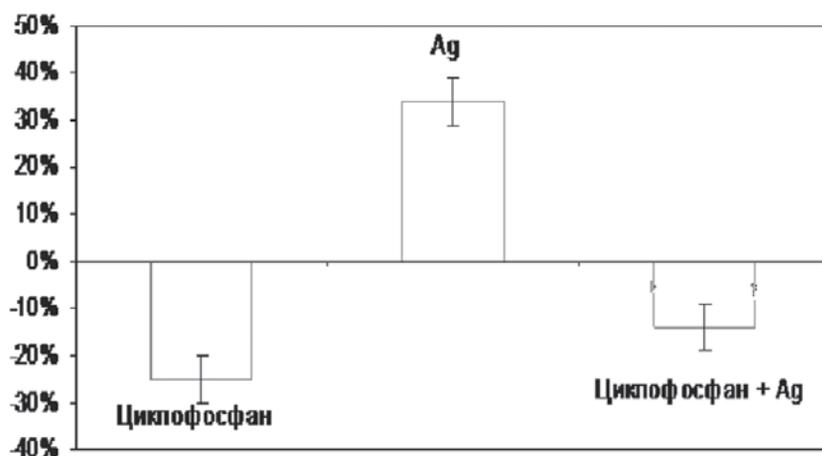


Рис. 1. Сочетанное действие Циклофосфана и аргинина. Нулевая линия – значения индекса площади (ИП) в контроле. Примечание * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

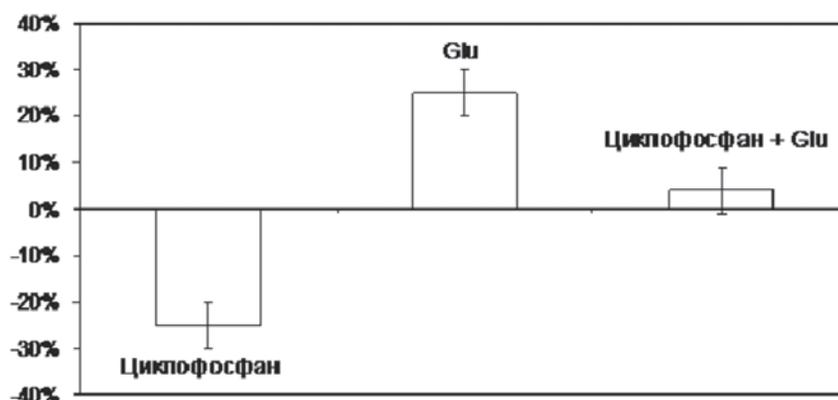


Рис. 2. Сочетанное действие Циклофосфана и глутаминовой кислоты. Нулевая линия – значения индекса площади (ИП) в контроле. Примечание * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

составляло 9%. Наибольший эффект наблюдался при введении глутаминовой кислоты. При введении этой аминокислоты за 10 минут до ЦФ уменьшение его токсического влияния составляло 11%, при предварительном введении ЦФ за 10 минут до глутаминовой кислоты 9%, в то время как при одновременном введении веществ составило 33%.

Таким образом, в случаях разновременного введения аминокислоты и ЦФ уменьшение токсического влияния снижалось на 3-11% и составляло в среднем 7%. Только при одновременном введении ЦФ и аминокислоты снижение ИП эксплантатов уменьшалось на 9-33%, в среднем на 16%, т.е. в 2-3 раза больше, чем при разновременном введении ЦФ и аминокислот. Одним из возможных объяснений этого факта является то, что при сочетанном введении Циклофосфана с аминокислотами, ЦФ связывается, прежде всего, именно с аминокислотами.

лот, тем самым теряя возможность связывания с другими химическими радикалами в клетках самой ткани. Проникновение аминокислот через мембраны клеток, свидетельствует о существовании активной транспортной системы, обеспечивающей перенос аминокислот, как через внешнюю плазматическую мембрану, так и через систему внутриклеточных мембран [14, 15, 16]. Быстрое связывание аминокислотами Циклофосфана, вследствие его алкилирующих свойств, способствует нейтрализации его цитостатического влияния на клетки ткани. Таким образом, исследованные аминокислоты могут служить протекторными веществами при действии циклофосфана и подобных ему цитостатических агентов.

Выводы.

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при действии Циклофосфана, моделирующего действие подобных цитостатических

Влияние аминокислот и Циклофосфана, при разновременном и одновременном применении, на индекс площади эксплантатов (ИП, %) печени крыс

	Аргинин	Циклофосфан	Аргинин, через 10 мин Циклофосфан	Циклофосфан, через 10 мин Аргинин	Одновремен-но Аргинин+ Циклофосфан
Индекс площади	+36±5*	-25±3*	-19±1*	-21±2*	-16±5
	Аспарагин	Циклофосфан	Аспарагин через 10 мин Циклофосфан	Циклофосфан, через 10 мин Аспарагиновая кислота	Одновремен-но Аспарагин + Циклофосфан
Индекс площади	+30±5*	-25±3*	-20±1*	-22±1*	-12±3
	Глутаминовая кислота	Циклофосфан	Глутамино-вая кислота, через 10 мин Циклофосфан	ЦФ, через 10 мин Глутаминовая кислота	Одновременно Глутамино-вая кислота + Циклофосан
Индекс площади	+27±5*	-28±3*	-17±1*	-19±3*	+5±1

Примечание * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

веществ, в ткани печени происходит угнетение клеточной пролиферации.

2. В данной работе установлено, что кодируемые аминокислоты, аспарагин, аргинин, глутаминовая кислота, устраняют ингибирующее действие Циклофосфана в культуре ткани печени. Зона роста эксплантатов после сочетанного воздействия Циклофосфана (изолированное действие которого угнетало зону роста), и данных аминокислот значительно увеличива-

лась и достигала контрольных значений.

3. Таким образом, полученные в экспериментах данные создают базу для разработки методов терапевтического использования трех исследованных аминокислот для снятия побочных эффектов при лечении цитостатическими препаратами, при отсутствии снижения противоопухолевой активности при совместном применении цитостатических препаратов с указанными аминокислотами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Масная Н.В., Чуринов А.А., Шерстобов Е.Ю., Борсуков О.С. Реакция клеток кроветворных и лимфоидных органов у мышей разных линий на введение тимусзависимого антигена и Циклофосфана. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005; S1: 42-7.
2. Beheshti J., Mark E., Akbaei H. Mustard lung secrets: Long term clinicopathological study following mustard gas exposure. Pathology, Research and Practice. 2006; 202 (10): 739-44.
3. Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Nature reviews. Clinical oncology. 2009; 6(11): 638-47.
4. Hefazi M., Maleki M., Malmoudi M. Delayed complications of sulfur mustard poisoning in the skin and the immune system of Iranian veterans 16-20 years after exposure. International journal of dermatology. 2006; 45(9): 1025-31.
5. Кашуро В.А. Система глутатиона и перикисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций Циклофосфаном: Автореф. дисс ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2003.
6. Головкин А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Луцки М.А. и др. Экстремальная токсикология. Санкт-Петербург; 2012.
7. Чалисова Н.И., Иванов М.Б., Аржавкина Л.Г., Пикалова Л.В., Смирнов А.В. Протекторное влияние пептидов и аминокислот на развитие культуры лимфоидной ткани в присутствии Циклофосфана. Токсикологический вестник. 2010; 4(103): 41-5.
8. Пикалова Л.В., Лелеза В.И., Иванов М.Б., Жаковко Е.Б. Экспериментальное исследование цитопротективного действия мелатонина при радиационном воздействии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 152(7): 83-5.
9. Пикалова Л.В., Иванов М.Б., Горбунов В.А. Антимутагенные эффекты мелатонина у крыс, отравленных циклофосфамидом. Токсикологический вестник. 2013; 4(121): 26-30.
10. Кашуро В.А., Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Аксенов В.В. и др. Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях Циклофосфаном. Токсикологический вестник. 2003; 4: 25-30.
11. Кашуро В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Глушкова Т.И., Минаева Л.В. и др. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении Циклофосфана. Нефрология. 2006; 10(4): 82-6.
12. Соловьев, А.Ю. Чалисова Н.И., Чернова И.А., Шатаева Л.К., Синячкин Д.А. Механизмы стимуляции клеточной пролиферации под влиянием L-аминокислот в культуре тканей молодых и старых крыс. Успехи геронтологии. 2013; 26(2): 242-51.
13. Чалисова Н.И. Концевая Е.А., Войцеховская М.А., Комашня А.В. Регуляторное влияние кодируемых аминокислот на основные клеточные процессы у молодых и старых животных. Успехи геронтологии. 2011; 24(2): 189-97.
14. Белокрылов Г.А. Деревнина О.Н., Попова О.Я. Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных и аминокислотных препаратов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1995; 118(2): 509-12.
15. Deval C., Chaveroux C., Maurin A.C. Amino acid limitation regulates the expression of genes involved in several specific biological processes through GCN2-dependent and GCN2-independent pathways. Federation of European Biochemical Societies journal. 2009; 276: 707-18.
16. Kimura M., Ogihara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes. European journal of pharmacology. 2005; 510(3): 167-80.

REFERENCES:

- Masnaya N.V., Churin A.A., Sherstoboev E.Yu., Borsuk O.S. The response of hematopoietic and lymphoid organ cells in mice of different lines to the administration of a thymus-dependent antigen and cyclophosphamide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; S1: 42-7 (in Russian).
- Beheshti J., Mark E., Akbaei H. Mustard lung secrets: Long term clinicopathological study following mustard gas exposure. *Pathology, Research and Practice*. 2006; 202(10): 739-44.
- Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2009; 6(11): 638-47.
- Hefazi M., Maleki M., Malmoudi M. Delayed complications of sulfur mustard poisoning in the skin and the immune system of Iranian veterans 16-20 years after exposure. *International journal of dermatology*. 2006; 45(9): 1025-31.
- Kashuro V.A. The glutathione system and lipid peroxidation in the pathogenesis of acute severe intoxication with cyclophosphamide. *Dr. med. sci. diss. St. Petersburg*; 2003 97 (in Russian).
- Golovko A.I., Ivanov MB, Reynyuk V.L., Vasilyev S.A., Batotsyrenov B.V., Lutsyk M.A. et al. *Extreme toxicology*. St. Petersburg; 2012 (in Russian).
- Chalisova NI, Ivanov MB, Arzhavkina L.G., Pikalova L.V., Smirnov A.V. The protective effect of peptides and amino acids on the development of lymphoid tissue culture in the presence of cyclophosphamide. *Toxicological Bulletin*. 2010; 4 (103): 41-5 (in Russian).
- Pikalova L.V., Legeza V.I., Ivanov M.B., Zhakovko E.B. An experimental study of the cytoprotective effect of melatonin under radiation exposure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 152 (7): 83-5 (in Russian).
- Pikalova L.V., Ivanov MB, Gorbunov V.A. Antimutagenic effects of melatonin in rats poisoned by cyclophosphamide. *Toxicological Bulletin*. 2013; 4 (121): 26-30 (in Russian).
- Kashuro V.A., Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpishchenko A.I., Novikova T.M., Aksenov V.V. et al. The state of the glutathione system in rat liver tissue during acute cyclophosphamide poisoning. *Toxicological Bulletin*. 2003; 4: 25-30 97 (in Russian).
- Kashuro V.A., Glushkov S.I., Karpishchenko A.I., Novikova T.M., Glushkova T.I., Minaeva L.V. et al. The state of the glutathione system in the tissues of the parenchymal organs of laboratory animals with repeated administration of cyclophosphamide. *Nephrology*. 2006; 10 (4): 82-6 97 (in Russian).
- Soloviev A.Yu., Chalisova N.I., Chernova I.A., Shataeva L.K., Sinyachkin D.A. The mechanisms of stimulation of cellular proliferation under the effect of L-amino acids in the tissue culture in young and old rats. *Advances in Gerontology*. 2013; 26(2): 242-51 (in Russian).
- Chalisova N.I., Kontsevaya E.A., Voytsekhovskaya M.A., Komashnya A.V. The regulated effect of the coded amino acids on the basic cellular processes in young and old animals. *Advances in Gerontology*. 2011; 24(2): 189-97 (in Russian).
- Belokrylov G.A. Derevnina O.N., Popova O.Ya. Differences in the immune response, phagocytosis and detoxifying properties under the influence of peptide and amino acid preparations. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1995; 118 (2): 509-12 (in Russian).
- Deval C., Chaveroux C., Maurin A.C. Amino acid limitation regulates the expression of genes involved in several specific biological processes through GCN2-dependent and GCN2-independent pathways. *Federation of European Biochemical Societies journal*. 2009; 276: 707-18.
- Kimura M., Ogiwara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes. *European journal of pharmacology*. 2005; 510(3): 167-80.

N.I. Chalisova², V.K. Kozlov¹, A.B. Mulik¹, E.P. Zatsepin¹, T.A. Kostrova¹

PROTECTIVE INFLUENCE OF CODED AMINO ACIDS ON THE DEVELOPMENT OF LIVER TISSUE CULTURE IN THE PRESENCE OF CYTOSTATIC

¹Institute of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

²Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation

An urgent problem is the search for substances that can provide a protective effect in cases of DNA synthesis and repair disorders that arise as a result of side effects of cytostatic drugs used in the treatment of cancer. The aim of this work was to study the effect of 20 encoded amino acids in the presence of Cyclophosphane on the development of organotypic culture of rat liver tissue. The results obtained indicate that Cyclophosphane, which simulates the action of such cytostatic substances, inhibits cell proliferation in the liver tissue. It was also found that the encoded amino acids: asparagine, arginine, and glutamic acid, eliminate the inhibitory effect of Cyclophosphane in liver tissue culture. The growth zone of explants after combined exposure to Cyclophosphane (whose isolated action suppressed the growth zone) and these amino acids increased significantly and reached control values. Thus, the experimental data create the basis for the development of methods for the therapeutic use of the three studied amino acids for the removal of side effects in the treatment with cytostatic drugs.

Keywords: toxic effects, cytostatics, amino acids, proliferation.

Quote: N.I. Chalisova, V.K. Kozlov, A.B. Mulik, E.P. Zatsepin, T.A. Kostrova. Protective influence of coded amino acids on the development of liver tissue culture in the presence of cytostatic. *Toxicological Review*. 2020; 2: 47-52.

Материал поступил в редакцию 13.04.2020 г.

