

© О. В. Неупокоева,
О. Л. Воронова, Е. П. Федорова,
М. В. Филонова, Л. А. Ермолаева,
Т. И. Фомина, А. А. Чурин

НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга

На паклитаксел-индуцированной модели генотоксичности в костном мозге мышей и в соматических клетках *Drosophila melanogaster* выявлены генопротекторные эффекты экстракта из волосатых трансгенных корней, полученных в результате трансформации *Agrobacterium rhizogenes* шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) как при однократном, так и при его курсовом применении на ранних и отдаленных сроках исследования. На модели цитостатической миелосупрессии, вызванной паклитакселом, у крыс было показано стимулирующее действие экстракта шлемника байкальского на гранулоцито- и эритропоэз.

✿ **Ключевые слова:** паклитаксел; экстракт корней шлемника байкальского; клетки костного мозга; абберации; *Drosophila melanogaster*.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕНО- И МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА ЭКСТРАКТОМ ИЗ КУЛЬТУРЫ HAIRY ROOT ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших направлений решения проблемы фармакологического лечения онкологических больных является поиск препаратов — корректоров нежелательных последствий противоопухолевой химиотерапии (таких как развитие миелосупрессии или генетические нарушения, способствующие возникновению вторичных опухолей у пролеченных пациентов (Резцова, 2007; Voivin, 1990). Фармакологические корректоры позволяют снизить токсические эффекты цитостатиков и защитить генетические структуры. Важным представляется и то, чтобы корректоры не уменьшали терапевтическую активность используемых препаратов в клинике. Сравнительно недавно в клинической практике появился противоопухолевый препарат паклитаксел, который используется при раке яичников, раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких, плоскоклеточном раке головы и шеи, переходноклеточном раке мочевого пузыря, раке пищевода, лейкозе, саркоме Капоши у больных СПИДом (Корман, 2006). На сегодняшний день паклитаксел является одним из наиболее активных препаратов 2-й линии химиотерапии у больных с прогрессированием после ранее проведенного лечения с включением производных платины (Ганьшина, Сельчук, 2004; Adamo et al., 2004). Механизм цитотоксического антимиелотоксического действия паклитаксела обусловлен его способностью связываться с β -тубулином, что активирует сборку микротрубочек и стабилизирует их (Rowinsky, 1995). В механизме действия препарата также показано его апоптозиндуцирующее действие (Blagosklonny et al., 1996). Препараты, полученные биотехнологическим путем, не уступают по качеству своим аналогам природного происхождения, поэтому их использование в медицине перспективно. Промышленный способ выращивания изолированных культур, таких как *Scutellaria baicalensis* Georgi, за счет контролируемых условий дает возможность за короткий срок 30–45 суток получать значительный объем ценного лекарственного сырья (Tiwari et al., 2008).

Цель: провести моделирование гено- и гематотоксичности противоопухолевым препаратом паклитакселом и изучить возможность коррекции, выявленных эффектов экстрактом трансформированных корней шлемника байкальского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены на самцах и самках мышей линии СВА/СаЛас и аутбредных крысах-самках. Паклитаксел (Митотакс®, Dr. Reddy's, Индия) вводили мышам однократно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе (МПД) 40 мг/кг, крысам однократно внутривенно в МПД — 5 мг/кг. Для снижения токсичности животным внутрижелудочно вводили экстракт корней шлемника байкальского (ЭШБ) однократно в дозе 200 мг/кг и 5-дневным курсом в дозе 40 мг/кг. Экстракт высушенных корней шлемника байкальского, выращенных *in vitro*, получали обработкой измельченного растительного сырья 70 % этанолом на водяной бане с обрат-

Поступила в редакцию 19.04.2015
Принята к публикации 07.12.2015

ным холодильником при соотношении 1 : 20, температуре 80–85 °С в течение 1,5 ч. Выход экстракта от растительного сырья составляет 20 % (Неупокоева и др., 2013). Материал для получения экстракта (высушенная культура hairy root) был любезно предоставлен к. б. н. И. Н. Кузовкиной, Институт физиологии растений РАН, г. Москва (Кузовкина и др., 2014).

Для оценки цитогенетических нарушений исследовали состояние хромосом метафазных пластинок костного мозга (содержание поврежденных метафаз, число aberrантных хромосом, полиплоидных клеток — учитывают по 100 метафаз от 1 животного, в экспериментальных группах и контроле по 5 животных, поэтому по 500 клеток на каждую точку) по модифицированному методу Форда (Москва, 2012). В тест-системе соматического мозаицизма (SMART-тест) (Москва, 2012) использовали селектированную мутантную линию самцов *Dr. melanogaster* генотипа wsp^3/Y (w — white — белая окраска глаз, sn^3 — singed — извитая, скрученная форма щетинок; оба гена рецессивные) и мутантную линию самок генотипа yellow (y/y , y -рецессивный ген, обуславливающий развитие желтой окраски тела и щетинок), полученные с кафедры цитологии и генетики Биологического института НИ ТГУ, г. Томск. Спонтанный уровень мутаций и рекомбинаций в данном тесте для данных линий *Dr. melanogaster* колеблется от 0,2 до 1,1 % (Москва, 2012). Девственных самок линии yellow в количестве 2 особей помещали вместе с 2 самцами линии wsp^3 во флаконы, содержащие 5 мл стандартной питательной среды (Медведев Н.Н., 1968). Через 48 ч родителей пересаживали в пробирки со свежей питательной средой, а в прежние пробирки добавляли индуктор мутагенеза паклитаксел в концентрации 0,005 %. Для защиты структур наследственности через 2 ч после паклитаксела в питательную среду вводился ЭШБ в концентрации 0,08 %. В случае возникновения генных или хромосомных нарушений на голове, тораксе и скутеллюме самок дрозофил регистрировали мутантные пятна и щетинки (макрохеты) фенотипа yellow или singed. Отмечали общее количество просмотренных самок (1000), число самок с одиночными (y , sn^3) и двойными пятнами ($y; sn^3$). Значимость различий для показателя частоты появления самок с мутациями при статистической обработке данных оценивали по критерию χ^2 с поправкой Йейтса (Трухачева, 2012). Изучение показателей костного мозга у крыс проводили стандартными гематологическими методами (Гольдберг, 1992). Цитологические препараты костного мозга окрашивали комбинированно фиксатором-красителем Май-Грюнвальда и азур-II-эозином по Нохту (Гольдберг, 1992). Статистический анализ проводился программой StatPlus 2009. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (X), ошибку среднего арифметического (m). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью стандартизованных коэффициентов асимметрии и эксцесса. При несоответ-

ствии распределения нормальному закону использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Уровень значимости критериев задавали равным 1 и 5 %. Для 5%-го уровня значимости критическое значение χ^2 составляет 3,84 (Трухачева, 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однократное введение паклитаксела в дозе 40 мг/кг приводило к образованию геномных и структурных нарушений в клетках костного мозга (ККМ) мышей. Максимальное количество aberrантных хромосом было выявлено через 24 ч (у самцов этот показатель составил $7,5 \pm 0,7$ %, а у самок $13,2 \pm 1,5$ %, это достоверно выше, чем в контроле у самцов: $0,7 \pm 0,3$ % и самок — $1,0 \pm 0,1$ %, при $p < 0,01$). Это, вероятно, связано с повышением интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и является следствием неспецифического токсического действия цитостатиков, в данном случае паклитаксела, и накоплением токсических продуктов его метаболизма (Ветошкина и др., 1998; Ермолаева, 2008). Через 48 ч после введения цитостатика в нашем исследовании выявлено максимальное количество клеток с геномной патологией — полиплоиды ($19,9 \pm 2,5$ %), в контроле такой патологии не выявлено (0 %). Учет aberrаций в метафазных пластинках костного мозга позволяет регистрировать клетки с кратно увеличенным набором хромосом. Через 3 месяца после применения паклитаксела на препаратах костного мозга мышей-самцов выявлены полиплоидные метафазы ($1,2 \pm 0,2$ %) и структурные повреждения генетического материала ($3,9 \pm 0,4$ %), представленные в основном одиночными делециями (рис. 1 А, В).

У самок *Dr. melanogaster* первого поколения, развивавшихся в питательной среде с добавлением паклитаксела в концентрации 0,005 %, было отмечено появление одиночных пятен фенотипа y и sn , количество которых в 12 раз превышало число таковых у самок в контроле ($0,5 \pm 0,03$ % в контро-

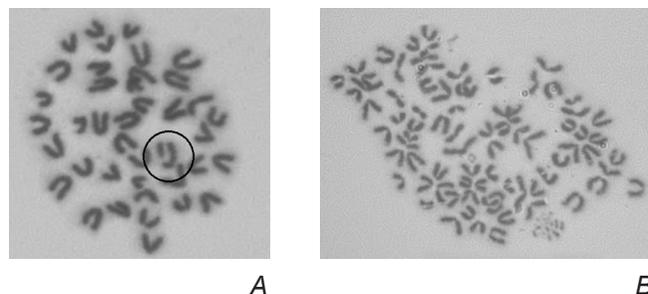


Рис. 1. А — одиночный фрагмент (разрыв хроматиды, одиночная делеция) и В — геномное нарушение (полиплоидная клетка) в костном мозге мышей линии СВА/СаLac через 24 ч после однократного введения паклитаксела в МПД 40 мг/кг, окраска азур-II-эозином, увеличение $\times 1350$ (Микмед-5)

ле и $4,7 \pm 0,03\%$ в опыте, значение χ^2 по сравнению с контролем составило 34,5, что больше критического табличного значения 3,84).

Однократное и курсовое использование ЭШБ приводило к снижению повышенного при введении паклитаксела количества аберрантных клеток. Курсовое применение ЭШБ на паклитаксел-индуцированной модели оказывало более выраженное генопротекторное действие. Так, доля метафаз со структурными нарушениями после однократного применения ЭШБ и паклитаксела составила — $3,26 \pm 0,24\%$ (по сравнению с группой паклитаксела — $6,3 \pm 0,9\%$), а после курсового — $1,8 \pm 0,5\%$, что соответствовало контрольному значению. У самок после курсового применения ЭШБ выявлено $3,9 \pm 0,5\%$ аберрантных метафаз по сравнению с $11,97 \pm 1,66\%$ при использовании паклитаксела без корректора. Предварительное применение экстракта не вызывало снижения количества полиплоидных клеток в ККМ мышей-самцов и самок, что косвенно указывает на то, что ЭШБ не изменяет механизм действия паклитаксела. Спустя 3 месяца после применения экстракта и инъекции цитостатика число аберрантных метафаз и полиплоидных клеток нормализовалось ($1,5 \pm 0,5\%$ и $0,5 \pm 0,1\%$ соответственно при $p < 0,05$). У *Dr. melanogaster* в SMART-тесте применение ЭШБ способствовало тому, что мозаичных самок было зафиксировано в 1,7 раза меньше, чем в группе паклитаксела ($2,6 \pm 0,04\%$, χ^2 по сравнению с цитостатиком составил 4,98).

Исследование влияния паклитаксела на генетические структуры ККМ соответствовало полученным данным по миелотоксичности препарата (Чурин и др., 2008; Федорова, 2011). Так, введение паклитаксела в МПД в ранние сроки у крыс вызывало развитие гипоплазии костного мозга: снижение содержания незрелых ($5,3 \pm 0,7$ контроль и $2,2 \pm 0,2$ опыт) показатели 10^6 /бедро крыс через 24 ч после введения) и зрелых гранулоцитов, эритронобластов ($29,2 \pm 4,7$ контроль и $8,3 \pm 0,9$ опыт) и лимфоцитов. Курсовое 5-дневное введение ЭШБ способствовало увеличению общего количества миелокариоцитов (до $143,4 \pm 7,6 \cdot 10^6$ /бедро крыс, по сравнению с $110,6 \pm 12$ в группе паклитаксела) за счет повышения зрелых и незрелых нейтрофилов ($3,7 \pm 1,0$) и эритроидных клеток костного мозга ($53,0 \pm 9,6$) на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, в основе мутагенеза, индуцированного паклитакселом, лежат как общие механизмы (вызванные свободнорадикальными процессами), так и специфические, обусловленные «микротрубочковым» механизмом действия препарата. Соответственно, наблюдаемые мутагенные эффекты были представлены «специфической» геномной аномалией — полиплоидией в ККМ мышей самцов и самок — и одиночными разрывами хроматид (результат окислительного повреждения) как неспеци-

фического последствия действия цитостатика (Карпова и др., 2007). Кроме того, активация процессов ПОЛ приводит к повреждению клеточных мембран, снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов (Семенов и др., 1994). Это приводит к нарушению структуры и функций, а в конечном счете, к гибели клетки. При этом наблюдалось угнетение всех ростков кроветворения, сопровождающееся развитием гипоплазии костного мозга (Чурин и др., 2008; Федорова, 2011). Применение ЭШБ не оказывало влияния на количество полиплоидных клеток, это косвенно указывает на то, что ЭШБ не влияет на механизм действия паклитаксела, а снижает его побочное кластогенное действие на структуру хромосом. Основной механизм действия паклитаксела заключается в сборке аномальных микротрубочек, что препятствует прохождению митоза, а так как в нашем исследовании выявлено, что введение ЭШБ не увеличивало и не уменьшало количества полиплоидов, было сделано предположение, что сборка аномальных микротрубочек не зависит от присутствия флавоноидов ЭШБ. Эти результаты могут оказаться существенным фактором для клинической практики. ЭШБ, содержащий флавоноиды вагонин и байкалин, проявляет антиоксидантные свойства и нейтрализует свободные радикалы и активные формы кислорода, образующиеся в результате ПОЛ, которые повреждают клетки и запускают механизм запрограммированной гибели клетки (Chan et al., 2000; Gao et al., 2001). Антиоксидантные свойства ЭШБ способствовали снижению токсического влияния паклитаксела на генетический аппарат клетки и систему костного мозга в целом. Кроме того, известны иммуностимулирующие свойства ЭШБ, что, вероятно, способствовало нормализации цитогенетических показателей на отдаленных сроках исследования (Дыгай и др., 2008; Ильинских и др., 1992). После введения ЭШБ из костного мозга мышей исчезали мультиаберрантные клетки, вероятно, за счет активации системы репарации ДНК. Воздействие на эту мишень препятствовало переходу первичных повреждений ДНК в видимые aberrации, что также способствовало нормализации цитогенетических показателей на отдаленных сроках исследования. Соответствующая картина наблюдалась в костном мозге крыс. Таким образом, экстракт трансформированных корней шлемника байкальского при внутрижелудочном введении значительно снижает паклитаксел-индуцированные нарушения в костном мозге мышей и крыс, а также в соматических клетках *Drosophila melanogaster*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Тимина Е.А. и др. (1998). Механизм гепатотоксического действия противопухолевого препарата вепезида. Экспериментальная и клиническая фармакология. № 1: 54–56.

2. Ганьшина И. П., Сельчук В. Ю. (2004). Использование таксола в клинической практике. Русский медицинский журнал. № 12 (19): С. 1108–1112.
3. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Шахов В. П. (1992). Методы культуры ткани в гематологии. Томск.
4. Дыгай А. М., Жданов В. В., Удуд Е. В. (2009). Фармакологическая регуляция эритропоэза. М.: Издательство РАМН.
5. Ермолаева Л. А. (2008). Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03, 14.03.06 / Ермолаева Любовь Александровна. Томск: ГУ НИИ Фармакологии СО РАМН — 21 с.
6. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н., Бочаров Е. Ф. (1986). Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: изд-во «Наука».
7. Карпова Г. В., Фомина Т. И., Воронова О. Л. и др. (2007). Миелотоксичность паклитаксела (митотакс). Экспериментальная и клиническая фармакология. Т. 70 (4): С. 39–43.
8. Корман Д. Б. (2006). Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина.
9. Кузовкина И. Н., Прокофьева М. Ю. (2014). Использование объектов коллекции генетически трансформированных корней в фундаментальных и прикладных исследованиях. Информационный бюллетень «Клеточные культуры», Т. 30: С. 33–41.
10. Медведев Н. Н. (1968). Практическая генетика: учебно-методическое пособие. М.: Наука.
11. Неупокоева О. В., Воронова О. Л., Чурин А. А. и др. (2013). Коррекция цитогенетических эффектов паклитаксела и цисплатина экстрактом корней шлемника байкальского. Экспериментальная и клиническая фармакология. Т. 76 (12): С. 24–27.
12. Резцова, В. В. (2007). Роль повреждений ДНК в регрессии опухолей после химиотерапии. Вопросы онкологии. Т. 53 (3): С. 262–268.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая/Под общей редакцией А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012.
14. Семенов В. В., Студенцова И. А., Дурнев А. Д. (1994). Антимутагены как модификаторы циклазной системы клетки. Вопросы медицинской химии. № 3: С. 48–51.
15. Трухачева Н. В. (2012). Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica: книга для студентов, аспирантов и преподавателей медицинских колледжей и вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа.
16. Федорова Е. П. (2011). Миелотоксичность противоопухолевого препарата паклитаксела и ее фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03, 14.03.06/Федорова Елена Павловна. Томск: НИИ Фармакологии СО РАМН, 25 с.
17. Чурин А. А., Гольдберг В. Е., Карпова Г. В. и др. (2008). Реакции костномозгового кроветворения на токсическое воздействие паклитаксела. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Т. 145 (2): С. 173–177.
18. Adamo V., Ferraro G., Pergolizzi S. et al (2004). Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncology. V. 40: P. 525–531.
19. Blagosklonny M. V., Schulte T., Nguyen P. et al. (1996). Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway. Cancer Res. N 56: P. 1851–1854.
20. Boivin I.-F. (1990). Second cancers and other late side effects of cancer treatment. Cancer (Philad.). V. 65: P. 770–775.
21. Chan F. L., Choi H. L., Chen Z. Y. et al. (2000). Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by a flavonoid, baicalin. Cancer Lett. V. 160 (2): P. 219–228.
22. Gao Z., Huang K., Xu H. (2001). Protective effects of flavonoids in the roots of *Scutellaria Baicalensis* Georgi against hydrogen peroxide induced oxidative stress in HS-SY5Y cells. Pharmacological Research. V. 43 (2): P. 173–178.
23. Rowinsky E. K., Donehower R. C. (1995). Paclitaxel (Taxol). New England Journal of Medicine. V. 332: P. 1004–1014.
24. Tiwari R. K., Trivedi Z.-C., Guang G.-Q. et al. (2008). Agrobacterium rhizogenes mediated transformation of *Scutellaria baicalensis* and production of flavonoids in hairy roots. Biologia Plantarum. V. 52 (1): P. 26–35.

PHARMACOLOGIC CORRECTION OF PACLITAXEL-INDUCED GENE- AND MYELOTOKSICITY WITH EXTRACT OF SCUTELLARIAE BAICALENSIS HAIRY ROOTS CULTURE

Neupokoeva O. V., Voronova O. L., Fedorova E. P., Filonova M. V., Ermolaeva L. A., Fomina T. I., Churin A. A.

✳ **SUMMARY:** Gene protection effects of *Scutellariae baicalensis* hairy transgenic roots extract on paclitaxel-induced genotoxic model of mice bone marrow and *Drosophila melanogaster* somatic cells were exposed in once and course administration during the early and late periods of investigation. Granulocytic- and erythrocytopoiesis stimulation effects of *Scutellariae baicalensis* hairy roots extract on paclitaxel-induced rats myelosuppression were demonstrated. *Materials and methods.* Experiments were performed on male and female CBA/CaLac mice and outbred female rats. Paclitaxel (Mitotax®, Dr. Reddy's, India) was administered once in the maximum tolerated dose (MTD): to mice — intraperitoneally, 40 mg/kg, to rats — intravenously, 5 mg/kg. To reduce cytostatic toxicity *Scutellariae baicalensis* hairy transgenic roots extract was injected per os once at a dose of 200 mg/kg or in 5-day course of 40 mg/kg per day. The state of bone marrow chromosome metaphase plates was ex-

amined by the Ford modified method. In the somatic mosaicism test system was used male mutant line, genotype w^{sn^3}/Y and female mutant line, genotype yellow of *Dr. melanogaster*. There were examined 1000 females and marked of number females with single (y, sn^3) and double (ysn^3) spots. The rat bone marrow was investigated using standard hematological methods. *Results*. It was shown, that single paclitaxel injection in MTD led to generation of genomic and structural disorders in mice bone marrow. In *Dr. Melanogaster* females, which were grown in nutrient medium with 0,005 % of paclitaxel, appearance of single spots phenotype «y» and «sn» were demonstrated. Paclitaxel injection to rats caused bone marrow hypoplasia in the early periods of investigation. Extract of *Scutellaria baicalensis* hairy transgenic roots considerably decreased the paclitaxel-induced disorders in mice and rats bone marrow and in *Drosophila melanogaster* somatic cells.

✿ **KEYWORDS:** paclitaxel; extract of *Scutellaria baicalensis*; mice and rats bone marrow; aberrations; *Dr. melanogaster*.

✿ **REFERENCES (TRANSLITERATED)**

- Vetoshkina T.V., Dubskaya T. Yu., Timina E. A. i dr. (1998). Mekhanizm gepatotoksicheskogo deystviya protivopukholevogo preparata vepezida [The hepatotoxic mechanism of action of antitumor drug Vepeside]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. N 1: S. 54–56.
- Gan'shina I.P., Sel'chuk V. Yu. (2004). Ispol'zovanie taksola v klinicheskoy praktike [The use of Taxol in clinical practice]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. N 12 (19): S. 1108–1112.
- Gol'dberg E. D., Dygay A. M., Shakhov V. P. (1992). *Metody kul'tury tkani v gematologii* [Methods of tissue culture in Hematology]. Tomsk.
- Dygay A. M., Zhdanov V. V., Udut E. V. (2009). *Farmakologicheskaya regulyatsiya eritropoeza* [Pharmacological regulation of erythropoiesis]. M.: Izdatel'stvo RAMN.
- Ermolaeva L. A. (2008). *Gepatotoksichnost' protivopukholevykh preparatov rastitel'nogo proiskhozhdeniya paklitaksela i etopozida i ee farmakologicheskaya korrektsiya* [Hepatotoxicity of antineoplastic agents phytogenic paclitaxel and etoposide and its pharmacological correction]; avtoref. dis... kand. med. nauk: 14.03.03, 14.03.06 / Ermolaeva Lyubov' Aleksandrovna. Tomsk: GU NII Farmakologii SO RAMN — 21 s.
- Il'inskikh N. N., Il'inskikh I. N., Bocharov E. F. (1986). *Tsitogeneticheskiy gomeostaz i immunitet* [Cytogenetic homeostasis and immunity]. Novosibirsk: izd-vo «Nauka».
- Karpova G. V., Fomina T. I., Voronova O. L. i dr. (2007). *Mielotoksichnost' paklitaksela (mitotaks)* [The myelotoxicity of paclitaxel (mitotax)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. T. 70 (4): S. 39–43.
- Korman D. B. (2006). *Osnovy protivopukholevoy khimioterapii* [Fundamentals of cancer chemotherapy]. M.: *Prakticheskaya meditsina*.
- Kuzovkina I. N., Prokof'yeva M. Yu. (2014). *Ispol'zovanie ob'ektov kolleksii geneticheski transformirovannykh korney v fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniyakh* [The use of the objects in the collection of genetically transformed roots in basic and applied research]. *Informatsionnyy byulleten' "Kletochnye kul'tury"*, T. 30: S. 33–41.
- Medvedev N. N. (1968). *Prakticheskaya genetika* [Practical genetics]: uchebno-metodicheskoe posobie. M.: Nauka.
- Neupokoeva O. V., Voronova O. L., Churin A. A. i dr. (2013). *Korrektsiya tsitogeneticheskikh effektov paklitaksela i tsisplatina ekstraktom korney shlemnika baykal'skogo* [Correction of the cytogenetic effects of cisplatin and paclitaxel extract of roots of *Scutellaria baicalensis*]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. T. 76 (12): S. 24–27.
- Reztsova, V. V. (2007). *Rol' povrezhdeniy DNK v regressii opukholey posle khimioterapii* [The role of DNA damage in the regression of tumors after chemotherapy]. *Voprosy onkologii*. T. 53 (3): S. 262–268.
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [A guide to preclinical testing of medicines]. *Chast' pervaya/Pod obshchey redaktsiyey Mironova A. N. M.: Grif i K, 2012.*
- Semenov V. V., Studentsova I. A., Durnev A. D. (1994). *Antimutageny kak modifikatory tsiklaznoy sistemy kletki* [The antimutagens as modifiers cyclase system cells]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. N 3: S. 48–51.
- Trukhacheva N. V. (2012). *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical statistics in biomedical studies with application of Statistica]: kniga dlya studentov, aspirantov i prepodavateley meditsinskikh kolledzhey i vuzov. M.: GEOTAR-Media.
- Fedorova E. P. (2011). *Mielotoksichnost' protivopukholevogo preparata paklitaksela i ee farmakologicheskaya korrektsiya* [Myelotoxicity of anticancer drug paclitaxel and its pharmacological correction]; avtoref. dis... kand. med. nauk: 14.03.03, 14.03.06 / Fedorova Elena Pavlovna. Tomsk: NII Farmakologii SO RAMN, 25 s.
- Churin A. A., Gol'dberg V. E., Karpova G. V. i dr (2008). *Reaktsii kostnomozgovogo krovetvoreniya na toksicheskoe vozdeystvie paklitaksela* [Reaction of bone marrow hematopoiesis to the toxic effects of paclitaxel]. *Byulleten' ekspierimental'noy biologii i meditsiny*. T. 145 (2): S. 173–177.
- Adamo V., Ferraro G., Pergolizzi S. et al (2004). *Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma*. *Oral Oncology*. V. 40: P. 525–531.
- Blagosklonny M. V., Schulte T., Nguyen P. et al. (1996). *Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a nov-*

- el c-Raf-1 signal transduction pathway. *Cancer Res.* N 56: P. 1851–1854.
20. Boivin I.-F. (1990). Second cancers and other late side effects of cancer treatment. *Cancer (Philad.)*. V. 65: P. 770–775.
21. Chan F. L., Choi H. L., Chen Z. Y. et al. (2000). Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by a flavonoid, baicalin. *Cancer Lett.* V. 160 (2): P. 219–228.
22. Gao Z., Huang K., Xu H. (2001). Protective effects of flavonoids in the roots of *Scutellaria Baicalensis* Georgi against hydrogen peroxide induced oxidative stress in HS-SY5Y cells. *Pharmacological Research*. V. 43 (2): P. 173–178.
23. Rowinsky E. K., Donehower R. C. (1995). Paclitaxel (Taxol). *New England Journal of Medicine*. V. 332: P. 1004–1014.
24. Tiwari R. K., Trivedi Z.-C., Guang G.-Q. et al. (2008). *Agrobacterium rhizogenes* mediated transformation of *Scutellaria baicalensis* and production of flavonoids in hairy roots. *Biologia Plantarum*. V. 52 (1): P. 26–35.

✿ Информация об авторах

Неупокоева Оксана Владимировна — м. н. с., отдел лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: repaov@mail.ru.

Neupokoeva Oksana Vladimirovna — Junior Research, Drug toxicology department. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: repaov@mail.ru.

Федорова Елена Павловна — к. м. н., отдел лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: fedorova-elen@mail.ru.

Fedorova Elena Pavlovna — Research Scientist, Drug toxicology department. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: fedorova-elen@mail.ru.

Ермолаева Любовь Александровна — к. м. н., отдел лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: ermolaeva_la@mail.ru.

Ermolaeva Lyubov Aleksandrovna — Research Scientist, Drug toxicology department. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: ermolaeva_la@mail.ru.

Филонова Мария Васильевна — аспирант, кафедра физиологии растений и биотехнологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: maria-caurus7@yandex.ru.

Filonova Maria Vasilievna — graduate, Dep. of Plant Physiology and Biotechnology. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: maria-caurus7@yandex.ru.

Чурин Алексей Александрович — в. н. с., д. м. н., отдел лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: toxicology_lab@mail.ru.

Churin Aleksey Aleksandrovich — DmS, Drug toxicology department. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: toxicology_lab@mail.ru.

Воронова Ольга Леонидовна — с. н. с., к. б. н., отдел лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: toxicology_lab@mail.ru.

Voronova Olga Leonidovna — Senior Researcher, Cand. of biological Sciences, Drug toxicology depart. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: toxicology_lab@mail.ru.

Фомина Татьяна Ивановна — с. н. с., к. б. н., отдел лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, Томск, ул. Ленина, д. 3. E-mail: toxicology_lab@mail.ru.

Fomina Tatyana Ivanovna — Senior Researcher, Cand. of biological Sciences, Drug toxicology depart. RI of P and RM named after E. D. Goldberg. 634028, Tomsk, Lenina St., 3, Russia. E-mail: toxicology_lab@mail.ru.