

О. М. Пясковська, Г. В. Горбик, Ю. Р. Якшибасва,
Н. К. Родіонова, В. Я. Момот, Г. І. Соляник

Корекція пухлино-асоційованої анемії поліфенолами винограду

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ*

*Ключові слова: пухлино-асоційована
анемія, карцинома легені Льюїс,
поліфеноли винограду*

Прогрес наукових знань, особливо останніми роками, показав, що розуміння механізмів неконтрольованого росту та прогресії неоплазми неможливе без вивчення та глибокого аналізу взаємодії пухлинних і нормальних клітин організму. Така взаємодія відіграє критичну роль у процесах, що зумовлюють інвазію та метастазування злоякісних пухлин. Вплив пухлини на організм призводить до значних порушень у структурі нормальних тканин, які супроводжуються системними функціональними змінами. Така дія пухлини на організм сприяє формуванню паранеопластичного синдрому (ПНС), який характеризується неметастатичними системними проявами в організмі, та супроводжує розвиток пухлинного процесу [1, 2].

ПНС опосередкований гуморальними факторами, що продукуються як пухлиною, так і ефекторними клітинами імунної системи.

Слід зазначити, що ПНС характеризується широким спектром симптомів, які ускладнюють перебіг основного захворювання, а часто навіть представляють загрозу для життя онкологічних хворих [3, 4]. Традиційно корекція проявів ПНС базується на проведенні ефективної протипухлинної терапії [5, 6]. Таку терапію, на жаль, не можна провести у випадку резистентних форм злоякісних новоутворень. Отже, для поліпшення якості життя онкологічних хворих з резистентними пухлинами необхідно шукати підходи до лікування симптомів

ПНС із використанням пухлино-неспецифічних агентів.

Найтяжчі форми ПНС, такі як порушення гемопоєзу, ураження печінки й нирок, є протипоказанням для проведення протипухлинної терапії. Яскравим прикладом такої форми ПНС є анемія, зумовлена розвитком пухлинного процесу [7, 8]. Близько 30 % первинних онкологічних хворих страждають на анемію, причому в половині з них на момент встановлення діагнозу рівень гемоглобіну є нижчим 90 г/л, що не дозволяє почати протипухлинну хімотерапію (ХТ) і променеву терапію [9]. Для корекції паранеопластичної анемії у світі широко використовуються еритропоетини [10, 11]. На жаль, аналіз результатів їхнього клінічного застосування показав досить високий ризик стимуляції пухлинного процесу [12].

Тому пошук пухлино-неспецифічних агентів, що забезпечують корекцію паранеопластичної анемії, є актуальною проблемою сучасної експериментальної та клінічної онкології.

Сьогодні велика увага приділяється поліфенолам винограду, багато з яких проявляють широкий спектр фармакологічної активності (антиоксидантну, протизапальну, кардіопротекторну та ін.) і характеризуються досить низькою токсичністю [13, 14]. У деяких дослідженнях була показана здатність поліфенольних сполук вибірково відновлювати функціональну активність лімфоцитів і проявляти протекторну дію на еритропоез [15, 16]. Так, наприклад, резвератрол демонструє антианемічні властивості внаслідок його здатності інгібувати оксидативний стрес в еритроцитах, індукований протипухлинними агентами [17]. Раніше

нами було показано, що поліфеноли винограду проявляють здатність суттєво знижувати токсичні прояви традиційної цитотоксичної протипухлинної терапії [18, 19]. Незважаючи на достатньо велику кількість наукових публікацій стосовно протекторної дії поліфенольних сполук, майже не досліджувалась їхня здатність коригувати прояви паранеопластичного синдрому. *Мета дослідження* – вивчення впливу поліфенолів винограду на розвиток анемії, зумовленої паранеопластичним синдромом.

Матеріали та методи. Здатність поліфенолів винограду коригувати паранеопластичну анемію досліджували з використанням харчового концентрату «Еноант» (еноант), який розроблено Національним інститутом винограду та вина Української аграрної академії наук з сорту винограду Каберне-Совіньон у 2004 році (виробник МЧП «РЕССФУД») та рекомендовано для використання в 2010 році. Загальна концентрація поліфенолів в еноанті становить 18–20 г/дм³, серед яких кверцетин, катехін та резвератрол реєструються в достатньо високих концентраціях.

Оскільки потенційні модифікатори проявів ПНС можуть збільшувати ризик пухлинної прогресії, пошук таких агентів неможливий без використання метастатичних експериментальних пухлинних моделей з різними проявами паранеопластичної симптоматики. У своїй роботі ми використовували варіант карциноми легені Льюїс (LLC/R9), ріст якої в організмі мишей лінії C57/Bl супроводжується формуванням ПНС [20]. Симптоматика ПНС включає виражену анемію (значне зменшення змісту еритроцитів, рівня гемоглобіну й гематокриту) на тлі розвитку екстремедулярного гемопоєзу (спленомегалії, гепатомегалії) та інволюції тимуса.

Дослідження проведено на мишах самицях лінії C57Bl вагою 18–23 г, віком 2,0–2,5 міс, розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України. Пухлинні клітини лінії LLC/R9 культивували в

середовищі RPMI-1640 у присутності 10 % ембріональної сироватки бика, 2 мМ L-глутаміну та гентаміцину (40 мкг/мл) при +37 °С в атмосфері 5 % CO₂ та перещеплювали мишам у кількості 1·10⁶ клітин на тварину. Після інокуляції пухлинних клітин тварин було розподілені на три групи (по 10–12 мишей у кожній). Тваринам експериментальної групи вводили еноант per os один раз на один день, п'ять разів на один тиждень, протягом трьох тижнів, починаючи з другої доби після перещеплення клітин. Сумарна доза складала 0,03 мл/г ваги тварини. Мишам контрольної групи у відповідному режимі вводили дистильовану воду. Для порівняння третій групі тварин вводили у відповідному режимі резвератрол (Sigma, США), як один з важливих поліфенольних компонентів еноанту, в сумарній дозі 0,02 мг/г ваги тварини.

Вимірювання розміру пухлини проводили кожну третю добу росту пухлин починаючи з 10 доби після її перещеплення. Для цього за допомогою штангенциркуля проводили визначення діаметра пухлини в кожній тварини, після чого вираховували об'єм пухлини за формулою:

$$V = \frac{3,14 (d)^3}{6},$$

де d – діаметр пухлини (мм).

Після закінчення терапії (21 доба росту пухлин) тварин декапітували під легким ефірним наркозом, видаляли легені, підраховували кількість метастазів та визначали їхній діаметр (з використанням біокулярного мікроскопа та міліметрової шкали), розраховували об'єм метастазів.

Аналізували гемограму та лейкограму периферичної крові, мієлограму кісткового мозку, визначали вагу та клітинність селезінки, печінки, тимуса.

Статистичний аналіз одержаних результатів дослідження проводили з використанням описативних методів, t-критерію та u-критерію.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження показано, що еноант не стимулює ріст

карциноми легені Льюїс LLC/R9 (рис. 1). Більше того, на 18 добу (тобто на кінець терапії еноантом) спостерігали незначне, але статистично достовірне пригнічення росту пухлини на 20 % ($p < 0,05$). Протиопухлинний ефект був короткостроковий і вже через 2 доби після закінчення введення еноанту об'єми пухлин експериментальної та контрольної груп не відрізнялись. Уведення резвератролу зумовлювало наприкінці терапії тенденцію до стимуляції росту LLC/R9, яка на 21 добу носила характер статистично достовірного збільшення об'єму пухлини на 25,6 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (показником тварин, що отримували воду).

При цьому ні еноант, ні резвератрол не впливали на метастазування експериментальної пухлини. Як видно з рисунка 2, відсутня достовірна різниця між досліджуваними групами як за кількістю легеневих метастазів, так і за їхнім об'ємом.

Терапія еноантом призводила до корекції анемії, яка виражалася в статистично достовірному підвищенні кількості еритроцитів (на 31 %, $p < 0,05$), умісту гемоглобіну і гематокриту (на 54,4 % та 66,8 % відповідно; $p < 0,01$) до рівня цих показників у інтактних тварин (табл. 1). Аналіз показників периферичної крові мишей з LLC/R9 після введення резвератролу показав, що здатність еноанту коригувати паранеопластичну анемію лише частково зумовлена присутністю в цьому концентраті резвератролу. Після терапії резвератролом спостерігалася лише

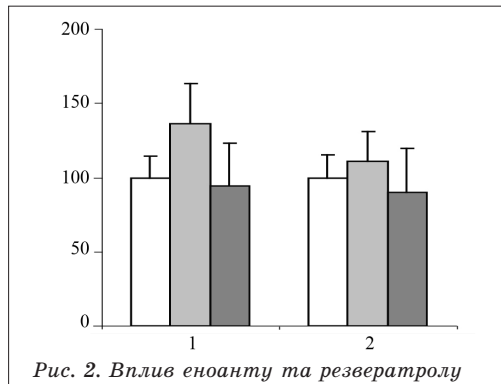


Рис. 2. Вплив еноанту та резвератролу на кількість легеневих метастазів (1) та об'єм метастатичного ураження легені (2).

Дані представлені у відсотках до відповідних показників мишей контрольної групи.

Позначення такі самі, як на рисунку 1.

тенденція до збільшення кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, а підвищення рівня гематокриту (на 40 %, $p < 0,05$) було статистично достовірним.

Одним з проявів паранеопластичного синдрому в мишей з LLC/R9 є зниження кількості тромбоцитів на 48 % ($p < 0,05$) порівняно з відповідним показником інтактних тварин (табл. 1). Уведення еноанту призводило до підвищення кількості тромбоцитів більш ніж на 116 % ($p < 0,001$). Скоріш за все така властивість еноанту зумовлена наявністю в його складі саме резвератролу, тому що введення лише його самого призводило до підвищення рівня тромбоцитів на 151 % ($p < 0,001$).

На відміну від значного впливу еноанту (та до деякої міри й резвератролу)

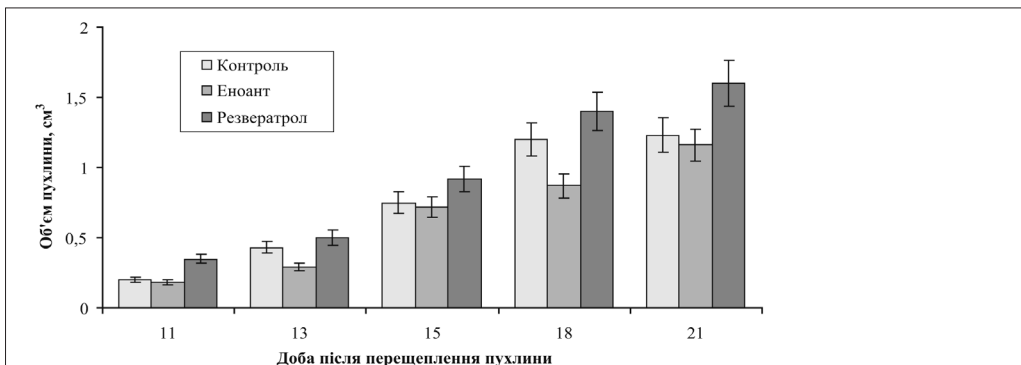


Рис. 1. Вплив еноанту та резвератролу на кінетику росту LLC/R9

Примітка. *Достовірно до показника контролю.

Вплив еноанту та резвератролу на показники периферичної крові мишей з LLC/R9

Показник гемограми	Група тварин			
	Інтактні миші	Миші з LLC/R9, яким вводили:		
		воду	еноант	резвератрол
RBC · 10 ⁶ /мкл	10,3 ± 0,2	6,8 ± 0,8 [#]	8,9 ± 0,4 [*]	7,2 ± 0,95
Hgb, г/дл	13,3 ± 0,3	7,9 ± 1,1 [#]	12,2 ± 0,7 [*]	110 ± 0,9
Ht, %	43,7 ± 1,2	23,5 ± 2,7 [#]	39,2 ± 1,5 [*]	32,8 ± 2,1 [*]
MCV, фл	42,1 ± 0,9	41,90 ± 0,3	44,1 ± 2,4	45,8 ± 2,9
MCH, пг	12,8 ± 0,2	13,92 ± 0,2	14,5 ± 0,7	15,3 ± 0,7
MCHC, г/дл	30,5 ± 0,3	33,20 ± 0,8	32,9 ± 0,5	33,4 ± 0,6
RDW, %	17,9 ± 0,6	26,77 ± 1,10 [#]	19,6 ± 1,6 [*]	24,6 ± 2,9
PLT, ·1000/мкл	198,3 ± 28,4	102,0 ± 22,5 [#]	219,6 ± 15,2 [*]	256,0 ± 44,0 [*]

Примітка. 1) RBC – кількість еритроцитів, Hgb – уміст гемоглобіну, Ht – гематокрит, MCV – об'єм еритроциту, MCH – уміст гемоглобіну в еритроцитах, MCHC – концентрація гемоглобіну в еритроцитах, RDW – ширина розподілу еритроцитів, PLT – кількість тромбоцитів. 2) Тут і в табл. 2–4: [#]достоєрно до показників інтактних мишей, ^{*}достоєрно до показників тварин з пухлинами, що отримували воду.

Таблиця 2

Вплив еноанту та резвератролу на лейкограму мишей з LLC/R9

Показник лейкограми (абсолютна кількість, · 1000/мкл)	Група тварин			
	Інтактні миші	Миші з LLC/R9, яким вводили:		
		воду	еноант	резвератрол
WBC	6,8 ± 0,6	11,2 ± 1,0 [#]	10,3 ± 0,5	12,1 ± 2,7
LY	5,4 ± 0,5	8,2 ± 0,9 [#]	7,6 ± 0,4	8,06 ± 1,60
Mo	0,8 ± 0,1	1,5 ± 0,1 [#]	1,3 ± 0,3	1,00 ± 0,05 [*]
Gr	0,60 ± 0,01	1,5 ± 0,3 [#]	1,1 ± 0,2	3,1 ± 1,1

Примітка. WBC – загальна кількість лейкоцитів, LY – лімфоцити, Mo – моноцити, Gr – гранулоцити.

на червоний ристок крові не виявлено суттєвого впливу цих поліфенольних агентів на білий ристок крові.

Як видно з таблиці 2, терапія еноантом та резвератролом не впливає на виражений лейкоцитоз у тварин з пухлинами. Слід зауважити, що при аналізі даних кістковомозкового кровотворення на 21 добу росту пухлин статистично достовірних відмінностей відносного вмісту клітин окремих рядів кровотворення між контрольними тваринами та мишами, що отримували еноант, не виявлено, що в значній мірі обумовлено суттєвою індивідуальною варіабельністю показників (табл. 3).

Між тим виявлено збільшення загальної кількості мієлокаріоцитів на 32 % ($p < 0,001$) після введення еноанту (табл. 4), що вказує на існування

позитивного впливу еноанту на кістковомозкове кровотворення, яке передує корекції показників периферичної крові наприкінці терапії. Одним з механізмів корекції анемії еноантом може бути зниження цитотоксичного впливу пухлини LLC/R9 на систему кровотворення за рахунок його антиоксидантних властивостей [21].

Частково такий висновок підтверджується результатами аналізу впливу еноанту на вагу та клітинність селезінки. Препарат (на відміну від резвератролу) статистично достовірно ($p < 0,05$) знижує як вагу (на 43 %), так і клітинність (41 %) селезінки, зумовлюючи нормалізацію цих показників до рівня інтактного контролю (рис. 3).

Слід зауважити, що еноант позитивно впливає на такі прояви ПНС, як гепатомегалія та інволюція тимуса. Як

Показники кісткового мозку мишей з LLC/R9 за впливу еноанту

Показник мієлограми	Інтактні миші	Миші з пухлинами, які отримували:	
		воду	еноант
Недиференційовані бласти (%)	0,83 ± 0,17	0,80 ± 0,35	1,30 ± 0,48
Нейтрофільні (%): мієлобласти	0,83 ± 0,44	2,40 ± 0,90	1,30 ± 0,58
промієлоцити	2,00 ± 0,76	5,60 ± 0,58 [#]	5,52 ± 1,35
мієлоцити	4,50 ± 1,61	11,80 ± 2,11 [#]	10,50 ± 3,36
метамієлоцити	7,33 ± 1,92	9,80 ± 2,31	6,83 ± 1,55
паличкоядерні	19,67 ± 3,17	12,50 ± 3,10	9,80 ± 4,33
сегментоядерні	23,00 ± 1,61	6,33 ± 0,33 [#]	5,20 ± 1,25
Еозинофільні (%): про- та мієлоцити	0,50 ± 0,29	0,70 ± 0,19	1,00 ± 0,38
метамієлоцити	0,33 ± 0,33	1,80 ± 0,58	1,50 ± 0,48
паличко- та сегментоядерні	0,50 ± 0,29	1,90 ± 1,1	1,80 ± 0,67
Усі гранулоцити (%), у тому числі:	62,33 ± 8,90	46,90 ± 2,11 [#]	48,10 ± 3,36
диференціюючі, %	18,50 ± 6,66	31,70 ± 4,52 [#]	32,20 ± 4,52
зрілі, %	43,83 ± 2,24	15,20 ± 1,92 [#]	16,10 ± 3,27
Усі еритроїдні (%), у тому числі:	26,83 ± 7,51	31,10 ± 5,70	35,60 ± 5,48
еритробласти	0,67 ± 0,17	0,71 ± 0,50	0,80 ± 0,56
пронормобласти	3,50 ± 1,26	0,94 ± 0,36 [#]	1,20 ± 0,86
нормобласти базофільні	3,50 ± 1,04	6,60 ± 1,73	4,30 ± 0,96
нормобласти поліхроматофільні	7,50 ± 2,75	14,20 ± 2,90 [#]	16,70 ± 3,36
нормобласти оксифільні	10,83 ± 3,37	8,70 ± 2,10	12,60 ± 4,13
Мієло-еритроїдне співвідношення	3,47 ± 1,10	1,22 ± 0,22 [#]	2,58 ± 0,94
Лімфоцити, %	8,00 ± 1,00	14,60 ± 5,20	9,60 ± 2,59
Мегакаріобласти, -цити (%)	0,33 ± 0,17	0,60 ± 0,29	0,50 ± 0,01
Загальний мітотичний індекс (MI) (‰)	5,67 ± 1,20	11,40 ± 2,80 [#]	13,67 ± 2,41
MI червоного ряду (‰)	1,67 ± 1,20	7,50 ± 2,60 [#]	9,33 ± 1,72
MI білого ряду (‰)	4,00 ± 0,58	3,60 ± 0,77	4,67 ± 1,03

видно на рисунку 4, введення еноанту мишам з LLC/R9 обумовлює тенденцію до нормалізації ваги та клітинності

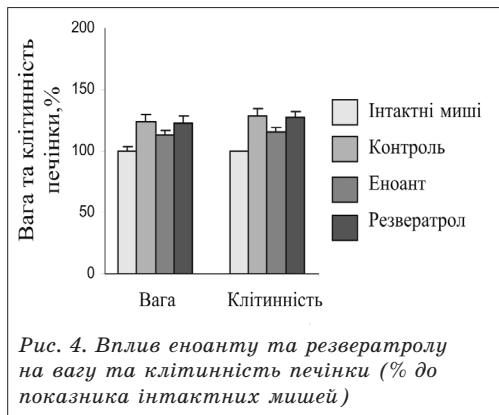
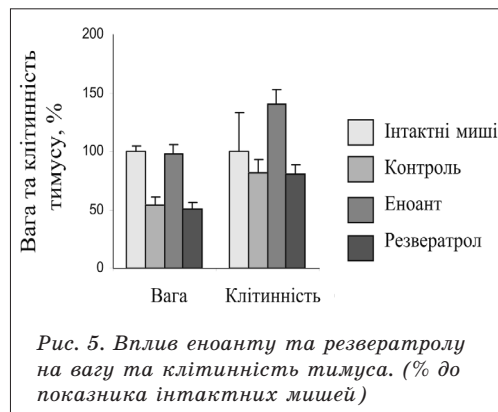
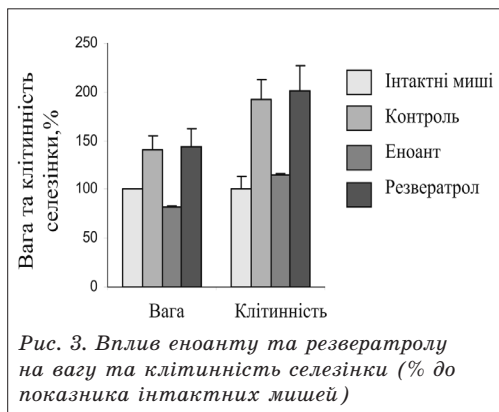
Таблиця 4

Вплив еноанту на клітинність кісткового мозку мишей з LLC/R9

Група тварин		Кількість мієлокаріоцитів ($\bullet 10^6$ /кістку)
Інтактні миші		19,6 ± 0,4
Миші з LLC/R9	Контроль	9,4 ± 0,4 [#]
	Еноант	12,4 ± 1,2 [*]

печінки, при цьому зменшення клітинності цього органа (на 10 %) порівняно з відповідним показником у мишей без терапії еноантом статистично достовірне ($p < 0,05$).

Більш виражений вплив еноант проявляє на вагу та клітинність тимуса. Ріст та метастазування карциноми легені Льюїс обумовлює значну інволюцію тимуса (рис. 5). Введення еноанту статистично достовірно збільшує вагу та клітинність цього органу на 45 % та 60 % ($p < 0,05$) відповідно в порівнянні з показниками мишей без терапії еноантом.



гематологічну симптоматику ПНС супроводжувалася також нормалізацією ваги та клітинності селезінки, печінки та тимуса. Отримані результати вказують на перспективність застосування поліфенолів винограду для корекції проявів ПНС.

Висновки

1. Еноант – харчовий концентрат поліфенолів винограду за умов перорального курсового введення мишам протягом 3 тижнів проявляв здатність до корекції паранеопластичної анемії та тромбоцитопенії: підвищувалася кількість еритроцитів, тромбоцитів та рівень гемоглобіну в крові тварин з перещепленим варіантом карциноми легені Льюїс LLC/R9.

2. Резвератрол (курсове введення мишам протягом 3 тижнів) не впливав на еритропоез, однак достовірно підвищував кількість тромбоцитів у периферичній крові тварин з пухлиною.

3. Позитивний вплив еноанту на гематологічну симптоматику ПНС у мишей супроводжувався нормалізацією ваги та клітинності селезінки, печінки та тимуса.

4. На фоні корекції проявів паранеопластичного синдрому еноант не стимулював ріст та метастазування злоякісної пухлини.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження показали, що застосування поліфенолів винограду позитивно впливає на еритроцитарну ланку периферичної крові, зумовлює корекцію анемії, асоційованої з ростом та метастазуванням карциноми легені Льюїс LLC/R9. Після введення еноанту кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну хоча й були трохи нижчими, ніж в інтактному контролі, але вірогідно перевищували показники мишей, які не отримували препарат. Уведення еноанту призводило також до корекції тромбоцитопенії (яка формувалася в мишей у процесі росту карциноми LLC/R9), рестрували суттєве підвищення вмісту тромбоцитів до рівня інтактного контролю. Здатність еноанту позитивно впливати на

1. Finora K. Common paraneoplastic syndromes / K. Finora // Clin. Tech. Small Anim. Pract. – 2003 – V. 18, № 2 – P. 123–126.
2. Paraneoplastic symptoms: Cachexia, polycythemia, and hypercalcemia are, respectively, related to vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in renal clear cell carcinoma / G. X. Ding, C. C. Feng, N. H. Song [et al.] // Urol. Oncol. – 2013 – V. 31, № 8. – P. 1820–1825.
3. Mechanisms of paraneoplastic syndromes in mice bearing a spontaneous lung adenocarcinoma / M. Parma, M. Diament, K. Garcia [et.al.] // Tumour Biol. – 1999 – V. 20, № 6. – P. 304–311.

4. *Tarin D.* Update on clinical and mechanistic aspects of paraneoplastic syndromes. / D. Tarin // *Cancer Metastasis Rev.* – 2013 – V. 20.
5. *Thomas L.* Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer / L. Thomas, Y. Kwok, M. J. Edelman // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2004. V. 5, № 1. – P. 51–62.
6. *Rosenfeld M. R.* Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurologic Disorders / M. R. Rosenfeld, J. Dalmau // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2013. – V. 31.
7. *Puthenparambil J.* Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature / J. Puthenparambil, K. Lechner, G. Kornek. // *Wien Klin Wochenschr.* – 2010. – V. 122, № (7–8). – P. 229–236.
8. *Cella D.* Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue / D. Cella // *Seminars in Oncology.* – 1998. – V. 25. – P. 43–46.
9. *Schwartz R. N.* Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols / R. N. Schwartz // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2007. – V. 64. – S. 5–S. 13.
10. *Glaspay J. A.* Erythropoiesis-stimulating agents in oncology / J. A. Glaspay // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2008. – № 6. – P. 565–575.
11. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer / M. Aapro, W. Jelkmann, S. N. Constantinescu [et al.] // *Br. J. Cancer.* doi:10.1038/bjc.2012-42.
12. *Henke M.* Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? / M. Henke, D. Mattern, M. J. Pepe // *Clin Oncol.* – 2006 – V. 24. – P. 4708–4713.
13. *Curin Y.* Polyphenols as potential therapeutic agents against cardiovascular diseases / Y. Curin, R. Andriantsitohaina // *Pharmacological Reports.* – 2005. – V. 57. – P. 97–107.
14. *Brisdelli F.* Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties / F. Brisdelli, G. D'Andrea, A. Bozzi // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – № 1. – P. 530–546.
15. Therapeutic use of quercetin in the control of infection and anemia associated with visceral leishmaniasis / G. Sen, S. Mandal, Roy S. Saha [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – V. 38. – P. 1257–1264.
16. Resveratrol Reduces Radiation-Induced Chromosome Aberration Frequencies in Mouse Bone Marrow Cells / R. E. Carstena, A. M. Bachand, S. M. Baileya, R. L. Ullricha // *Radiat. Res.* – 2008. – V. 169. – P. 633–638.
17. *Mikstacka R.* Antioxidant effect of trans-resveratrol, pterostilbene, quercetin and their combinations in human erythrocytes in vitro / R. Mikstacka, A. M. Rimando, E. Ignatowicz // *Plant. Foods Hum. Nutr.* – 2010. – V. 65. – P. 57–63.
18. Коррекция токсических проявлений цисплатина полифенолами винограда / Г. И. Соляник, О. Н. Пясковская, И. Н. Тодор, О. И. Дасюкевич // *Онкология.* – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 222–224.
19. Correction of the cancer therapy-induced anemia by the grape polyphenol concentrate Enoant / G. Solyanik, V. Misin, O. Pyaskovskaya [et al.] // *Advanced bioactive compounds countering the effects of radiological, chemical and biological agents. Strategies to counter biological damage, Series: NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology.* // Pierce G. N.; Mizin V. I.; Omelchenko A. (Eds.). – 2013. – P. 43–54.
20. Paraneoplastic syndrome in mice bearing high-angiogenic variant of Lewis lung carcinoma: relations with tumor derived VEGF / Fedorchuk O. G., Pyaskovskaya O. M., Skivka L. M. [et al.] // *Cytokine.* – 2012. – V. 57, № 1. – P. 81–88.
21. *Keser S.* Total phenolic contents and free-radical scavenging activities of grape (*Vitis inifera* L.) and grape products / S. Keser, S. Celik, S. Turkoglu // *J. Food Sci. Nutr.* – 2013. – V. 64, № 2. – P. 210–216.

**О. Н. Пясковская, Г. В. Горбик, Ю. Р. Якшибаева, Н. К. Родионова,
В. Я. Момот, Г. И. Соляник**

Коррекция опухоль-ассоциированной анемии полифенолами винограда

В статье представлены результаты исследования влияния полифенолов винограда на развитие паранеопластического синдрома у мышей с ангиогенным вариантом карциномы легкого Льюиса LLC/R9. Как источник полифенолов винограда использовали пищевой концентрат «Эноант», в котором суммарная концентрация полифенолов составляет 18–20 г/дм³, а также резвератрол. Показано, что пероральное введение «Эноанта» приводит к коррекции паранеопластической анемии и тромбоцитопении, вызывает увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов, а также повышение уровня гемоглобина в крови мышей с LLC/R9. Позитивное влияние эноанта на гематологическую симптоматику паранеопластического синдрома сопровождалось также нормализацией веса и клеточности селезенки, печени и тимуса. В отличие от эноанта введение резвератрола не влияло на показатели эритропоза, однако приводило к нормализации количества тромбоцитов в периферической крови мышей с опухолью.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированная анемия, карцинома легкого Льюиса, полифенолы винограда

O. N. Pyaskovskaya, G. V. Gorbik, Yu. R. Yakshibaeva, N. K. Rodionova, V. Y. Momot, G. I. Solyanik

Correction of cancer-associated anemia by grape polyphenols

It is known that growing neoplasm exerts an influence on distant organs, which it has not invaded or colonized. Such systemic effects cause the serious signs and symptoms, collectively described as paraneoplastic syndrome (PNS). A broad spectrum of symptomatic manifestations of PNS (including anemia) may pose the most troublesome and threatening clinical problems for cancer patients. Treatments of paraneoplastic conditions (by tumor-specific and/or non-specific agents) can, therefore, contribute to an improved quality of life, and in some cases, prolong life. That's why the development of corresponding therapy is an actual problem of experimental and clinical oncology. The aim of the work was to study the ability of grape polyphenols to correct paraneoplastic anemia in mice with transplanted angiogenic variant of Lewis lung carcinoma LLC/R9. Grape polyphenol concentrate «Enoant» (18–20 g/dm³ of polyphenols) and resveratrol were used for management of paraneoplastic anemia. Enoant and resveratrol was administered per os daily during 3 weeks starting from 2nd day after tumor cell inoculation in total dose 0,03 ml/g and 0,02 mg/g of body weight, respectively. Control mice were administrated with distilled water. The volume of primary tumor as well as total volume of lung metastases and the number of metastatic nodules were estimated. Hematological and bone marrow indices, weight and cellular content of spleen, liver, and thymus of tumor bearing mice were analyzed. It was revealed that Enoant didn't stimulate LLC/R9 growth and metastasis. Moreover Enoant treatment resulted in significant increase of erythrocyte count by 31% ($p < 0,05$), haemoglobin content and hematocrit by 54,4 % and 66,8 %, correspondently ($p < 0,01$), and platelet number by 116 % ($p < 0,001$) as compared to corresponding indices of control animals. Total content of myelokaryocytes in Enoant treated tumor bearing mice was by 32 % ($p < 0,001$) higher than that in control mice. It indicated that treatment with Enoant had a positive effect upon bone marrow hematopoiesis in tumor bearing mice. Besides Enoant treatment caused significant decrease the weight and cellular content of spleen and liver by approximately 42 % and 10 % correspondently, and considerable increase the weight and cellular content of thymus by 60 % ($p < 0,05$) in LLC/R9 bearing mice treated with Enoant as compared to control mice. Treatment of LLC/R9 bearing mice with resveratrol didn't affect anemia indices but resulted in significant elevation of platelet number up to that of control animals. The data obtained support that grape polyphenols are promising agents for correction of paraneoplastic anemia.

Key words: cancer-associated anemia, Lewis lung carcinoma, grape polyphenols

Надійшла: 07.02.2014 р.

Контактна особа: Горбик Григорій Васильович, молодший науковий співробітник, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, буд. 45, вул. Васильківська, м. Київ, 03022. Тел.: + 38 0 44 256 94 17. Електронна пошта: grigor.72@mail.ru