

КОРРЕКЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОМ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО

Елена Павловна Федорова¹, Мария Васильевна Филонова²,
Оксана Владимировна Неупокоева³, Татьяна Юрьевна Дубская^{4✉},
Алексей Александрович Чурин⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

^{2, 5}Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

¹fedorova-elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

²maria-caurus7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>

³repaov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5732-0705>

⁴tatattox@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0203-3768>

⁵toxicology_lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

Аннотация. Цель – изучить влияние экстрактов фурукумаринов, выделенных из культуры клеток болиголова пятнистого, на коррекцию цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина. Эксперименты проведены на 160 мышах-самках CD-1 массой 18–25 г. Цитостатическая миелосупрессия моделировалась введением цисплатина мышам однократно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе – 10 мг/кг. Контрольная группа животных получала физиологический раствор. Вызванные нарушения корректировали введением экстракта из культуры клеток болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) в дозе 30 мг/кг. В качестве препарата сравнения выступал Варфарин Никомед (доза 4 мг/кг). Корректоры начинали вводить внутривенно на 6-е сутки после введения цисплатина в течение четырех дней. Исследование показателей проводилось на 1, 2, 5, 7, 10, 15, 20 и 30-е сутки после введения цисплатина. Исследование показателей костного мозга и периферической крови проводили по стандартной методике. Статистический анализ проводился программой Stat Plus Pro (build 7.3.0.0). Применение экстракта культуры клеток болиголова пятнистого в условиях цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина в максимально переносимой дозе 10 мг/кг, способствует восстановлению миелоидного и эритроидного ростков кроветворения, нормализации показателей костного мозга и периферической крови. В костном мозге наблюдалось повышение общего количества миелокариоцитов за счет увеличения числа зрелых нейтрофилов и лимфоцитов, эритробластов и нормобластов. В периферической крови отмечено повышение содержания эритроцитов и лейкоцитов (за счет увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов). Динамика восстановления ростков кроветворения при применении экстракта культуры клеток болиголова пятнистого схожа с динамикой восстановления при применении Варфарина.

Ключевые слова: цисплатин, миелотоксичность, экстракт культуры клеток болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.)

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Федорова Е.П., Филонова М.В., Неупокоева О.В., Дубская Т.Ю., Чурин А.А. Коррекция цитостатической миелотоксичности экстрактом культуры клеток болиголова пятнистого // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 77–82. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-77-82.

Original article

POISON HEMLOCK CELL CULTURE EXTRACT CORRECTION OF CYTOSTATIC MYELOTOKSICITY

Elena P. Fedorova¹, Mariya V. Filonova², Oksana V. Neupokoeva³,
Tatyana Yu. Dubskaya^{4✉}, Aleksey A. Churin⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

^{2, 5}National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

¹fedorova-elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

²maria-caurus7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>

³repaov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5732-0705>

⁴tatattox@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0203-3768>

⁵toxicology_lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

Abstract. The study aims to analyze furocoumarin extracts isolated from poison hemlock cell culture influencing the correction of cisplatin-caused cytostatic myelosuppression. The experiments were carried out on 160 CD1 female mice weighing 18–25 g. Cytostatic myelosuppression was simulated by administering cisplatin intraperitoneally once at a maximum tolerated dose of 10 mg/kg. The control group received physiological saline injections. Poison hemlock (*Conium maculatum* L.) cell culture extract was administered at a dose of 30 mg/kg to prevent the development of disorders. 4 mg/kg of Warfarin Nycomed was used for comparison examination. The correctors were administered intragastrically on the sixth day after cisplatin injected for four days. The indicators were examined on the 1st, 2nd, 5th, 7th, 10th, 15th, 20th and 30th days following the administration of cisplatin. The bone marrow and peripheral blood values were examined using the standard method. Statistical analysis was carried out using Stat Plus Pro (build 7.3.0.0). Under conditions of cytostatic myelosuppression caused by the administration of 10 mg/kg (maximum tolerated dose) of cisplatin, the use of the poison hemlock cell culture extract contributes to the restoration of myeloid and erythroid hematopoietic germs, as well as the normalization of bone marrow and peripheral blood values. With increase in the number of mature neutrophils and lymphocytes, erythroblasts, and normoblasts, the total number of myelokaryocytes increased. The content of erythrocytes and leukocytes increased in the peripheral blood as the number of segmented neutrophils and lymphocytes increased. The dynamics of hematopoietic sprout recovery with poison hemlock cell culture extract are similar to those of Warfarin.

Keywords: cisplatin, myelotoxicity, poison hemlock cell culture extract (*Conium maculatum* L.)

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Fedorova E. P., Filonova M. V., Neupokoeva O. V., Dubskaya T. Yu., Churin A. A. Poison Hemlock Cell Culture Extract Correction of Cytostatic Myelotoxicity. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 77–82. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-77-82.

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с онкологическими заболеваниями остается одной из главных проблем в современной медицинской практике. Выбор эффективного и безопасного лечения злокачественных новообразований является актуальным, так как негативной стороной химиотерапии как неотъемлемой частью противоопухолевой терапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью их действия [1, 2]. Большинство антибластомных средств, повреждая быстроделющиеся клетки, поражают и нормальные клетки тканей с высокой регенеративной активностью, в частности, клетки костного мозга [3, 4]. Повреждение клеток костного мозга и, соответственно, клеток периферической крови приводит к формированию анемий и нейтропений, возникновение которых в значительной степени повышает риск развития инфекционных осложнений. Развитие дозолимитирующей миелотоксичности накладывает значительные ограничения на цитостатическую терапию злокачественных новообразований и изменяет ее интенсивность [5]. Цисплатин – химиотерапевтический агент, применяющийся в схемах лечения онкологических заболеваний, как и многие противоопухолевые препараты способен вызывать развитие цитостатической миелосупрессии [4]. В связи с этим, актуальным является поиск лекарственных препаратов для снижения токсических эффектов химиотерапии, которые, нивелируя побочные эффекты антибластомных средств, не отменяют их основного фармакологического действия. В литературе появляется больше сведений о препаратах, в составе которых имеются фурукумарины, обладающие самостоятельным противоопухолевым действием, при этом у них также отмечаются антикоагулянтный, противовоспалительный, анальгетический, антиоксидантный и другие эффекты [6, 7]. В исследовании применяли экстракт, полученный из культуры клеток болиголова пятнистого, содержащий в своем составе сумму фурукумаринов [8]. В качестве препарата сравнения использовали Варфарин, который, как и фурукумарины,

относится к группе кумаринов, представляющих интерес для исследования их влияния на систему крови в условиях цитостатической миелосупрессии.

Цель – изучить влияние фурукумаринов, выделенных из культуры клеток болиголова пятнистого, на коррекцию цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 160 мышах-самках линии CD 1 массой 18–25 г (питомник НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, сертификат здоровья имеется). Мыши содержались по принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных правилам. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга.

Мышам для получения цитостатической миелосупрессии ставили однократно инъекцию цисплатина (Cisplatin-LANS, ЛЭНС-ФАРМ, Россия) внутривенно в максимально переносимой дозе (МПД) – 10 мг/кг. Контрольная группа животных получала физиологический раствор. Коррекцию вызванных нарушений проводили экстрактом культуры клеток болиголова пятнистого (ЭКБП) (*Conium maculatum* L.), содержащего не менее 90 % суммы фурукумаринов (бергаптен, ксантотоксин, изопимпинеллин). Культура клеток болиголова пятнистого предоставлена кафедрой физиологии растений, биотехнологии и биоинформатики Томского государственного университета. Корректоры применяли в дозе 30 мг/кг. Препаратом сравнения был Варфарин Никомед (Такеда, Польша) в дозе 4 мг/кг. Экстракт и Варфарин животные получали внутривенно с 6-х суток и в течение четырех дней после введения цитостатика. Исследование показателей проводилось на 1, 2, 5, 7, 10, 15, 20 и 30-е сутки после введения цисплатина. Мазки костного мозга приготавливали из гомогената фрагмента миелоидной ткани, взятой из сегмента грудины, и аутологичной сыворотки (1:1). Процентное содержание от-

дельных клеточных форм при подсчете миелограмм мышей переводили в абсолютные цифры – $\times 10^6$ клеток на бедро [9]. Для определения гематологических показателей кровь забирали из хвостовой вены в микроветту для гематологического анализатора в общем объеме 0,2 мл. В периферической крови исследовали стандартные показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, концентрацию гемоглобина и гематокритное число, используя автоматический гематологический анализатор Mythic18(vet), (EU) [9]. Комбинированную окраску препаратов костного мозга и периферической крови проводили фиксатором-красителем Май – Грюнвальда и азур II-эозином по Нохту и оценивали подсчетом с помощью микроскопии (Микмед-5 производства ОАО «ЛОМО») [10].

Значимость различий оценивали программой Stat Plus Pro (build 7.3.0.0). Рассчитывались показатели: среднее арифметическое (X), ошибка среднего арифметического (m). Нормальность распределения определяли с помощью стандартизированных коэффициентов асимметрии и эксцесса. При распределении по ненормальному закону использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости заданным 1 и 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проводилось с целью поиска корректоров сдвигов коагуляционного звена системы

гемостаза. Систему крови можно рассматривать как один из компонентов реализации гемостаза, где форменные элементы крови не только первыми реагируют, но и могут влиять на изменения в системе гемостаза [11–13].

Применение цисплатина в МПД мышам-самкам приводило к развитию гипоплазии костного мозга, которая сопровождалась снижением общего числа миелокариоцитов (ОКК) на протяжении всего периода исследования, за исключением 7 и 10-х суток (рис. 1а). Восстановление ОКК на 7 и 10-е сутки предположительно можно объяснить компенсаторным восстановлением пула клеток костного мозга, а затем повторным снижением клеточности под действием метаболитов цисплатина на более поздних сроках. Снижение ОКК сопровождалось понижением содержания незрелых и зрелых гранулоцитов костного мозга (рис. 1б, 1в). Применение цисплатина приводило к уменьшению числа лимфоцитов в период со 2-х по 7-е сутки, с последующим повышением на 10 и 15-е сутки на 24 % ($p < 0,05$) и повторным понижением на 20-е сутки относительно контрольных значений (рис. 1г). Наиболее частыми и крайне тяжелыми осложнениями применения противоопухолевых препаратов является развитие нейтропении. Эти сдвиги, как правило, связаны с прямым воздействием цитостатика на клетки-предшественники костного мозга и опосредованно – на его строму [14].

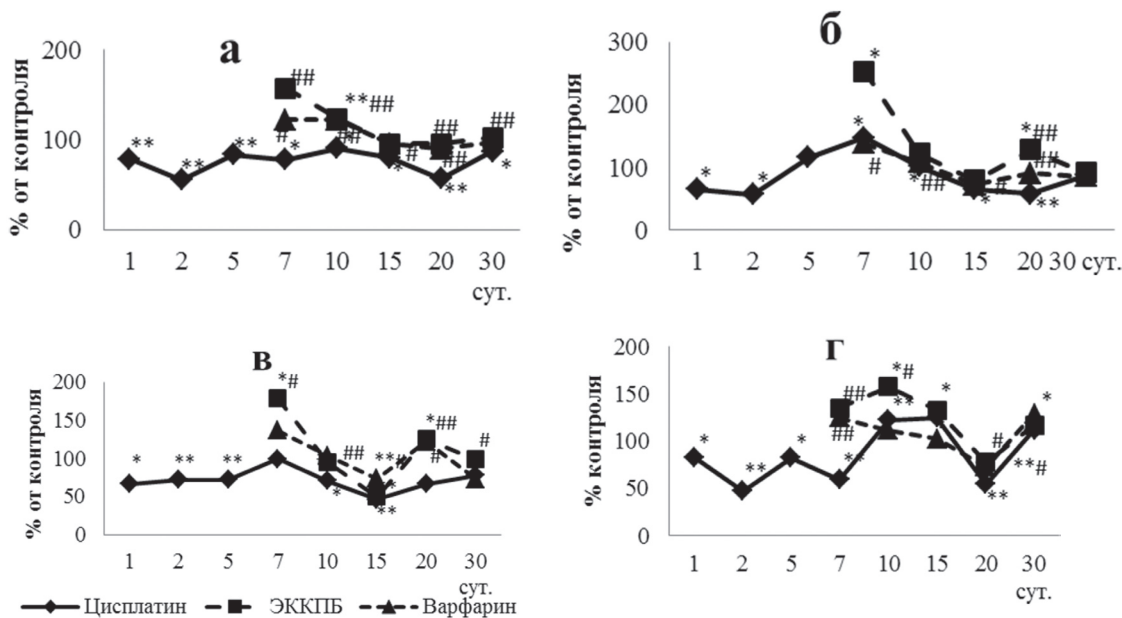


Рис. 1. Влияние экстракта культуры клеток болиголова пятнистого и Варфарина на фоне действия цисплатина на общее количество клеток костного мозга: а) миелокариоцитов; б) незрелых нейтрофилов; в) зрелых нейтрофилов; г) лимфоцитов

Изменения показателей костного мозга соответствовали изменениям показателей в периферической крови. Число лейкоцитов со 2-х по 15-е сутки было ниже контрольных значений за счет понижения количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (рис. 2а, 2б, 2в). При этом содержание сегментоядерных гранулоцитов было ниже контрольных величин только на 2, 5 и 15-е сутки в сравнении со значениями контрольной группы (рис. 2б). Считается, что одним из механизмов развития миелосупрессии и, как следствие, цитопении в периферической крови является

индукция окислительного стресса в клетках костного мозга, образующиеся в результате активные формы кислорода ведут к гибели клеток [4, 15]. Исходя из вышесказанного, целесообразным является поиск путей коррекции цитостатической миелотоксичности препаратами, обладающими антиоксидантными свойствами. В связи с этим, интерес представляют препараты, действующим веществом которых являются фурукумарины, так как они обладают антиоксидантными свойствами и могут нейтрализовать продукты индукции окислительного стресса [6, 7].

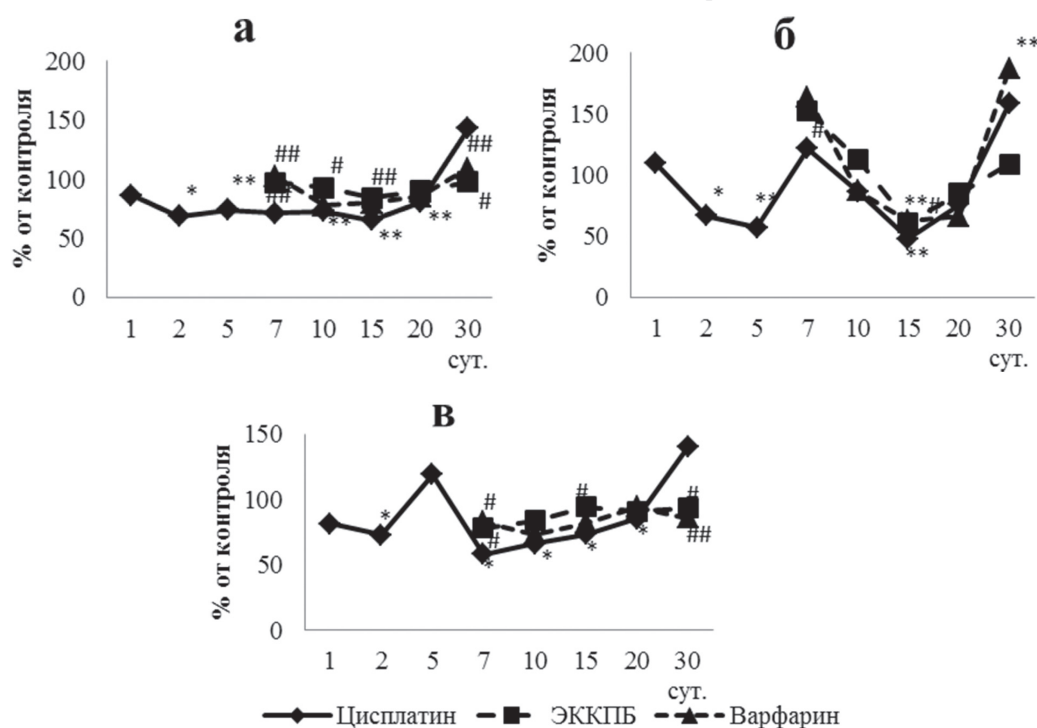


Рис. 2. Влияние экстракта культуры клеток болиголов пятнистого и Варфарина на фоне действия цисплатина на содержание в периферической крови: а) лейкоцитов; б) сегментоядерных нейтрофилов; в) лимфоцитов

Введение ЭКБП на фоне действия цисплатина приводило к увеличению ОКК костного мозга на протяжении всего исследования (за исключением 7-х суток) за счет повышения содержания зрелых нейтрофильных гранулоцитов (за исключением 15-х суток) (рис. 1а, рис. 1в). Число незрелых нейтрофилов при введении ЭКБП повышалось только на 20-е сутки на 123% ($p < 0,01$) в сравнении с животными, получавшими цисплатин (рис. 1б), тогда как количество лимфоцитов было выше соответствующих значений у животных, получавших цисплатин, на 7, 10, 20-е сутки (рис. 1г). Применение ЭКБП для коррекции выявленных нарушений в периферической крови способствовало повышению содержания лейкоцитов в течение всего периода исследования (за исключением 20-х суток), при этом отмечался рост числа нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов (рис. 2а). Так, содержание сегментоядерных нейтрофилов у животных, получавших экстракт, было выше значений у животных, получавших цитостатик, на 7 и 15-е сутки на 26,8 и 28,4% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2б). При этом количество лимфоцитов в этот же период исследования было выше соответствующих значений в группе животных с инъекцией цитостатиком, а также на 30-е сутки (рис. 2в).

Изменения показателей при введении препарата сравнения Варфарина соответствовали изменениям при применении ЭКБП, при этом между собой эти группы не отличались. Также отмечено повышение ОКК костного мозга на протяжении всего исследования (за исключением 30-х суток) за счет повышения содержания зрелых нейтрофильных гранулоцитов (за исключением 15-х суток) (рис. 1а, рис. 1в). При этом количество лимфоцитов было выше соответствующего уровня величин у животных, получавших цисплатин, на 7 и 20-е сутки исследования (рис. 1г). В периферической крови введение варфарина на фоне действия цисплатина способствовало повышению числа лейкоцитов только

на 7-е сутки за счет увеличения количества лимфоцитов; содержание лимфоцитов также повышалось на 30-е сутки. Препараты, содержащие в своем составе фурукумарины, проявляя антиоксидантные свойства, способствуют нейтрализации и выведению свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, тем самым нивелируя токсический эффект после применения цитостатика [6].

Введение цисплатина в МПД также приводило к угнетению эритроидного роста кроветворения. Наблюдалось снижение количества эритрономобластов на 1 и 2-е сутки (15,3 и 11,9% ($p < 0,01$) соответственно от контрольных значений) с последующим их повышением и повторным снижением на 15-е сутки (рис. 3а). При этом число нормобластов было ниже контрольных значений на протяжении всего периода исследования (за исключением 5-х суток) (рис. 3б). Клетки костного мозга чувствительны к химиотерапевтическим агентам, в основе механизма действия которых лежит повреждение ДНК, что приводит к генетическим изменениям и мутациям [15]. Как правило, такие поврежденные клетки подвергаются апоптозу, и тем самым снижается клеточный пул костного мозга [16]. Изменения, наблюдавшиеся в костном мозге, были идентичны изменениям в периферической крови. Так, угнетение эритроидного роста кроветворения в костном мозге при введении цисплатина в МПД сопровождалось снижением количества эритроцитов через 48 часов на 21,7% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями группы контроля с последующим повышением на 5-е сутки и повторным понижением в период с 7-х по 20-е сутки (рис. 3в). При этом концентрация гемоглобина, снижаясь через 48 часов, оставалась ниже контрольных значений в течение всего периода исследования, тогда как гематокритное число уменьшалось с 48 часов по 15-е сутки.

Введение ЭКБП на фоне действия цитостатика способствовало повышению числа нормобластов кост-

ного мозга на 7, 10 и 30-е сутки эксперимента (рис. 3б). Увеличение числа более зрелых нормобластов говорит о том, что фурукумарины обладают свойствами стимуляции процессов дифференцировки эритроидных клеток [17]. Схожая динамика наблюдалась в периферической крови. Так, количество эритроцитов с 7-х по 20-е сутки исследования превышало соответствующие значения в группе животных, получавших цисплатин (рис. 3в). Введение Варфарина, в отличие от применения ЭККБП, способствовало повышению числа эри-
тронормобластов костного мозга на 10, 15 и 30-е сутки на 76, 189 и 148% ($p < 0,01$) соответственно в сравне-

нии с животными, получавшими цисплатин (рис. 3а). При этом количество нормобластов было увеличено в течение всего периода исследования (рис. 3б). Полученные данные свидетельствуют, что помимо способности активировать процессы дифференцировки фу-
рокумарины оказывают стимулирующее воздействие на эритроидный росток кроветворения [17]. В периферической крови также было отмечено повышение содержание эритроцитов с 7-х по 15-е сутки исследо-
вания (рис. 3в). В этот же период исследования увели-
чивалось гематокритное число, тогда как концентрация гемоглобина была повышена только на 7 и 30-е сутки.

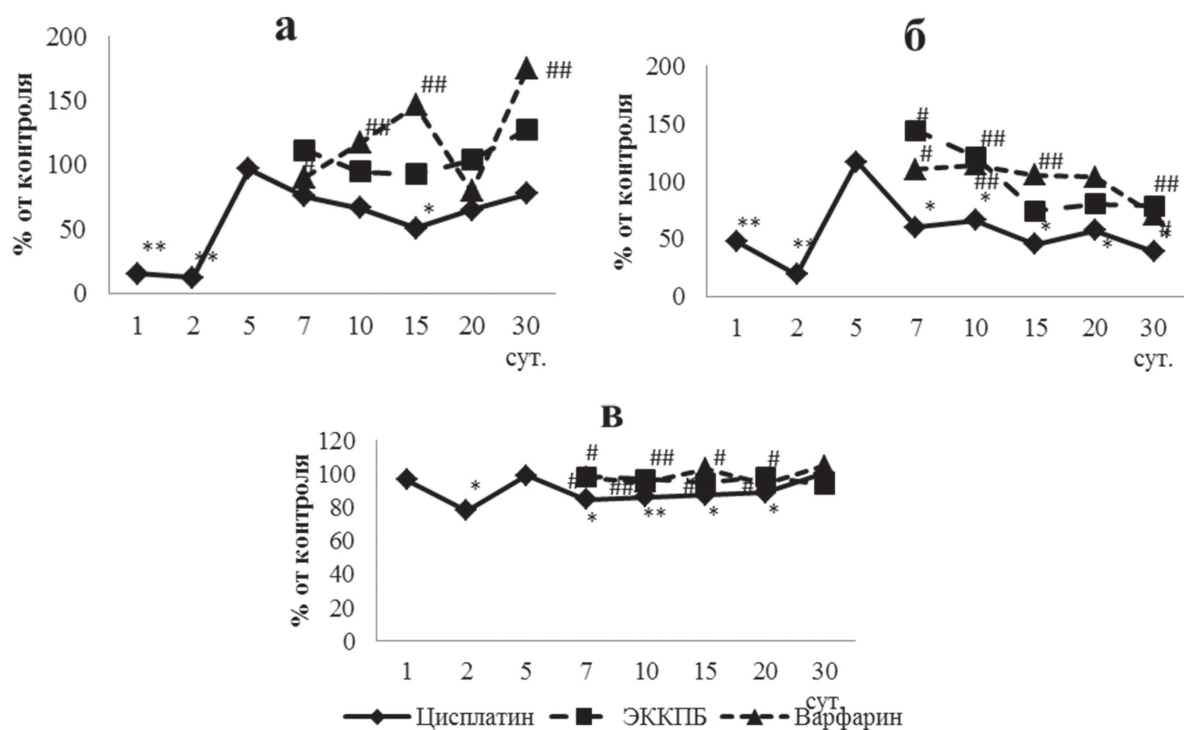


Рис. 3. Влияние экстракта культуры клеток болиголова пятнистого и варфарина на фоне действия цисплатина на содержание в периферической крови: а) эритробластов; б) нормобластов костного мозга; в) эритроцитов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Показано, что введение исследуемого экстракта, содержащего фурукумарины, и препарата сравнения Варфарин способствует восстановлению миелоидного и эритроидного ростков кроветворения, угнетение которых наблюдалось на фоне действия цисплатина. В костном мозге отмечено повышение общего количества миелокариоцитов. Восстановление миелоидного и эритроидного ростков кроветворения выражалось в повышении количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов, эритробластов и нормобластов (полихроматофильные и оксифильные). При этом в периферической крови было выявлено повышение количества лейкоцитов за счет увеличения числа зрелых нейтрофилов, лимфоцитов и эритроцитов.

Введение экстракта культуры клеток болиголова пятнистого, как и Варфарина, стимулировало процессы дифференцировки эритробластов костного мозга в более зрелые нормобласты. По результатам проведенного исследования можно сделать заключение, что фурукумарины, проявляя антикоагулянтные свойства, также способствуют нормализации показателей в системе крови на фоне действия цисплатина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
1. Снеговой А. В., Давыдов М. И. Современные возможности поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2016. Т. 27, № 2. С. 5–16.

REFERENCES
1. Snegovoy A. V., Davydov M. I. Modern Possibilities in Maintenance Therapy of Antitumour Treatment. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2016. Vol. 27, No. 2. P. 5–16. (In Russian).

2. Nurgali K., Jagoe R. T., Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae?. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 245. DOI 10.3389/fphar.2018.00245.
3. Кобилев О. Р. Современные принципы коррекции гематологической токсичности химиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) // *European Science.* 2019. № 5. С. 66–73. DOI 10.24411/2410-2865-2019-10504.
4. Lin S.-H., Li M.-H., Chuang K.-A. et al. Chlorella Sorokiniana Extract Prevents Cisplatin-Induced Myelotoxicity in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. P. 7353618. DOI 10.1155/2020/7353618.
5. Петрова Г. Д., Чернышова Т. З., Горбунова Н. В. и др. Эффективность липегфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией // *Онкогематология.* 2015. Т. 10, № 4. С. 38–42.
6. Bruni R., Barreca D., Protti M. et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. *Molecules.* 2019. Vol. 24, No. 11. P. 2163. DOI 10.3390/molecules24112163.
7. Melough M. M., Cho E., Chun O. K. Furocoumarins: A Review of Biochemical Activities, Dietary Sources and Intake, and Potential Health Risks. *Food Chem Toxicol.* 2018. Vol. 113. P. 99–107.
8. Филонова М. В. Фурукумарины в коррекции нарушений гемостаза, миело- и гепатотоксичности, вызванных применением цисплатина (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2021. 26 с.
9. Дыгай А. М., Голосов О. С., Агафонов В. И. Возрастная характеристика кроветворной ткани белых крыс // *Механизмы патологических реакций.* 1981. С. 32–37.
10. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Шахов В. П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. 272 с.
11. Periyah M. H., Halim A. S., Saad A. Z. M. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017. Vol. 11, No. 4. P. 312–327.
12. Swystun L. L., Liaw P. C. The Role of Leukocytes in Thrombosis. *Blood.* 2016. Vol. 128, No. 6. P. 753–762. DOI 10.1182/blood-2016-05-718114.
13. Weisel J. W., Litvinov R. I. Red Blood Cells: The Forgotten Player in Hemostasis and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019. Vol. 17, No. 2. P. 271–282. DOI 10.1111/jth.14360.
14. Сакаева Д. Д. Методы коррекции токсической нейтропении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // *Рос. биотерапевт. журн.* 2003. Т. 2, № 2. С. 39–46.
15. Basu A., Ghosh P., Bhattacharjee A., Patra A. R., Bhattacharya S. Prevention of Myelosuppression and Genotoxicity Induced by Cisplatin in Murine Bone Marrow Cells: Effect of an Organovanadium Compound Vanadium(III)-L-Cysteine. *Mutagenesis.* 2015. Vol. 30, No. 4. P. 509–517.
16. Неупокоева О. В., Федорова Е. П., Ставрова Л. А. и др. Отдаленные эффекты противоопухолевого препарата паклитаксел на наследственный материал и кроветворную систему мышей линии CBA // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 2020. Т. 169, № 1. С. 49–53.
17. Salvador A., Brognara E., Vedaldi D. et al. Induction of Erythroid Differentiation and Increased Globin mRNA Production with Furocoumarins and Their Photoproducts. *J Photochem Photobiol B.* 2013. Vol. 121. P. 57–66. DOI 10.1016/j.jphotobiol.2013.02.011.
2. Nurgali K., Jagoe R. T., Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae?. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 245. DOI 10.3389/fphar.2018.00245.
3. Kobilov O. R. Modern Principles of Correction of Hematological Toxicity of Chemotherapy of Malignant Tumors (Review of Literature). *European Science.* 2019. No. 5. P. 66–73. DOI 10.24411/2410-2865-2019-10504. (In Russian).
4. Lin S.-H., Li M.-H., Chuang K.-A. et al. Chlorella Sorokiniana Extract Prevents Cisplatin-Induced Myelotoxicity in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. P. 7353618. DOI 10.1155/2020/7353618.
5. Petrova G. D., Chernyavskaya T. Z., Gorbunova N. V. et al. Lipegfilgrastim in Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Oncohematology.* 2015. Vol. 10, No. 4. P. 38–42. (In Russian).
6. Bruni R., Barreca D., Protti M. et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. *Molecules.* 2019. Vol. 24, No. 11. P. 2163. DOI 10.3390/molecules24112163.
7. Melough M. M., Cho E., Chun O. K. Furocoumarins: A Review of Biochemical Activities, Dietary Sources and Intake, and Potential Health Risks. *Food Chem Toxicol.* 2018. Vol. 113. P. 99–107.
8. Filonova M. V. Furokumariny v korrektsii narushenii gemostaza, mielo- i gepatotoksichnosti, vyzvannykh primeneniem tsisplatina (eksperimentalnoe issledovanie) : Extended Abstract of Cand. Sci. Dissertation (Biology). Tomsk, 2021. 26 p. (In Russian).
9. Dygai A. M., Golosov O. S., Agafonov V. I. Vozrastnaia kharakteristika krovetvornoj tkani belykh krysy. *Mekhanizmy patologicheskikh reaktcii.* 1981. P. 32–37. (In Russian).
10. Goldberg E. D., Dygai A. M., Shakhov V. P. Metody kultury tkani v gematologii. Tomsk, 1992. 272 p. (In Russian).
11. Periyah M. H., Halim A. S., Saad A. Z. M. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017. Vol. 11, No. 4. P. 312–327.
12. Swystun L. L., Liaw P. C. The Role of Leukocytes in Thrombosis. *Blood.* 2016. Vol. 128, No. 6. P. 753–762. DOI 10.1182/blood-2016-05-718114.
13. Weisel J. W., Litvinov R. I. Red Blood Cells: The Forgotten Player in Hemostasis and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019. Vol. 17, No. 2. P. 271–282. DOI 10.1111/jth.14360.
14. Sakaeva D. D. Metody korrektsii toksicheskoi neutropenii pri kombinirovannoi khimioterapii zlokachestvennykh opukholei. *Russian Journal of Biotherapy.* 2003. Vol. 2, No. 2. P. 39–46. (In Russian).
15. Basu A., Ghosh P., Bhattacharjee A., Patra A. R., Bhattacharya S. Prevention of Myelosuppression and Genotoxicity Induced by Cisplatin in Murine Bone Marrow Cells: Effect of an Organovanadium Compound Vanadium(III)-L-Cysteine. *Mutagenesis.* 2015. Vol. 30, No. 4. P. 509–517.
16. Neupokoeva O. V., Fedorova E. P., Stavrova L. A. et al. Delayed Effects of Antitumor Drug Paclitaxel on the Hereditary Material and Hemopoietic System of CBA Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020. Vol. 169, No. 1. P. 49–53. (In Russian).
17. Salvador A., Brognara E., Vedaldi D. et al. Induction of Erythroid Differentiation and Increased Globin mRNA Production with Furocoumarins and Their Photoproducts. *J Photochem Photobiol B.* 2013. Vol. 121. P. 57–66. DOI 10.1016/j.jphotobiol.2013.02.011.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. П. Федорова – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.

М. В. Филонова – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник.

О. В. Неупокоева – кандидат биологических наук, научный сотрудник.

Т. Ю. Дубская – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

А. А. Чуринов – доктор медицинских наук.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

E. P. Fedorova – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.

M. V. Filonova – Candidate of Sciences (Biology), Junior Researcher.

O. V. Neupokoeva – Candidate of Sciences (Biology), Researcher.

T. Yu. Dubskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher.

A. A. Churin – Doctor of Sciences (Medicine).