

УДК 612.1.616-006-085

*С. Д. Миннигалева, Н. И. Микуляк, Р. Р. Магдеев,
А. С. Кинзирский, А. И. Микуляк, О. О. Соломанина*

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ И АНТИОКСИДАНТОВ

Аннотация.

Актуальность и цели. изучение влияния антиоксидантов – мексидола, пробукола и α -токоферола – на специфическую эффективность цитостатической терапии.

Материалы и методы. Моделью опухолевого роста служила сингенная опухолевая система из банка опухолевых штаммов Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина Российской академии медицинских наук – карцинома легкого Льюис (LLC). Опухолевую ткань LLC трансплантировали животным внутримышечно в бедро задней лапки слева в количестве 1×10^6 клеток в растворе Хенкса (ООО «Биолот», Россия). Доксорубицин вводили в дозе 4 мг/кг дважды с интервалом между введениями 120 ч, начиная химиотерапию с седьмых суток после перевивки штамма LLC мышам линии C₅₇Bl/6. Противоопухолевый эффект оценивали по показателю индекса торможения роста массы первичной опухоли (ИТР).

Результаты. Установлено, что применение антиоксидантов: мексидола, пробукола и α -токоферола – безопасно в терминах его возможного стимулирующего воздействия на рост опухоли. При совместном введении даунорубицина с мексидолом и пробуколом увеличивается противоопухолевая эффективность антибиотика, что проявилось в снижении показателей темпа роста первичного опухолевого узла. Мексидол и пробукол при совместном применении с антрациклиновыми антибиотиками усиливали антиметастатический эффект последних. У α -токоферола отмеченные эффекты менее выражены.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения мексидола, пробукола, α -токоферола с доксорубицином и даунорубицином. Из всех используемых антиоксидантов лишь мексидол в комбинации с доксорубицином показал наиболее высокие показатели антиметастатической активности.

Ключевые слова: антрациклиновые антибиотики, антиоксиданты, антиметастатическая активность.

*S. D. Minnigaleeva, N. I. Mikulyak, R. R. Magdeev,
A. S. Kinzirskiy, A. I. Mikulyak, O. O. Solomanina*

ASSESSMENT OF THERAPEUTIC EFFICACY OF JOINT USE OF SOME ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS AND ANTIOXIDANTS

Abstract.

Background. The article aims at studying the impact of antioxidants such as mexidol, probucol and α -tocopherol on the specific efficacy of cytostatic therapy.

Materials and methods. The Lewis lung carcinoma (LLC) – a syngeneic tumor system obtained from a bank of tumor strains (Blokhin Cancer Research Center)

was used as a model of tumor growth. LLC tumor tissues were transplanted intramuscularly in the left thigh of animals in the amount of 1×10^6 cells in Hanks solution ("Biolot" Ltd., Russia). Doxorubicine was introduced at a dose of 4 mg/kg twice in an interval of 120 hours between introductions, starting chemotherapy since the 7-th day after inoculation of LLC strain of C57Bl /6 line into mice. The anti-tumor effect was evaluated in terms of the index of growth of inhibition of primary tumor mass (TGI).

Results. It was established that the use of antioxidants such as mexidol, probucol, α -tocopherol is safe in terms of its possible effects on tumor growth stimulation. Antitumor efficacy of antibiotics increases with concomitant introduction of daunorubicine, probucol and meksidolom, displaying a decrease in growth rate of primary tumor. Combined use of mexidol, probucol and anthracycline antibiotics increased the antimetastatic effect of antibiotics. These effects are less pronounced after α -tocopherol.

Conclusions. The obtained results show the effectiveness of mexidol, probucol, α -tocopherol with doxorubicine and daunorubicine. Of all the antioxidants used it was only meksidol in combination with doxorubicine that showed the highest rates of anti-metastatic activity.

Key words: antitumor effectiveness, anthracycline antibiotics, antioxidants.

Введение

В течение многих лет кардиотоксичность была практически синонимом антрациклиновых антибиотиков [1]. Однако и алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, кармустин, хлорметин и митомицин, также обладают кардиотоксичностью [2]. Кроме того, кардиальные нарушения могут индуцировать паклитаксел, этопозид, тенипозид, винкакалоиды, фторурацил, капецитабин, иринотекан, цитарабин, кладрибин, аспарагиназа, третиноин и пентостатин [3–7].

Наряду с конвенциональными цитостатиками, препараты таргетной терапии (трастузумаб, бевацизумаб и др.) оказывают кардиотоксические эффекты [8], при этом каждый цитостатик имеет свой собственный профиль кардиотоксичности [9, 10].

Факторами, способствующими развитию кардиотоксичности, являются: кумулятивная доза (антрациклины, митомицин); общая доза цитостатика, введенная за день или курс (циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, фторурацил, цитарабин); скорость введения (антрациклины, фторурацил); лучевая терапия на средостение; возраст; женский пол; одновременное введение кардиотоксических препаратов; предшествующее лечение антрациклиновыми антибиотиками; наличие кардиоваскулярных нарушений в анамнезе; электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия) [11, 12]. Частота кардиальных осложнений при лечении антрациклиновыми антибиотиками варьирует от 1,5 до 57 % [13, 14].

Патогенез кардиотоксического действия антрациклинов достаточно сложен. В настоящее время в качестве одного из основных механизмов повреждения сердца при их воздействии рассматривают активацию процессов перекисного окисления липидов [15, 16]. В образовании свободных радикалов важную роль играют промежуточные реакции доксорубина с семихиноновыми структурами и р-450 микросомальным ферментом и, главное, – связывание с железом [17]. Многочисленные работы последних десятилетий

указывают на большое значение биоантиоксидантов в обеспечении защитно-приспособительных реакций организма, что может быть обусловлено их способностью регулировать состояние клеточных мембран [18, 19].

Для изучения возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии и «снятия» побочных токсических эффектов доксорубина (ДОР) и даунорубина (ДАР) нами отобраны три антиоксиданта (фармгруппа 8.2): пробукол (ПРБ) – представитель группы пространственно-затрудненных фенолов; мексидол (МЕК) – производное гидроксипиридина сукцината, препаратом сравнения служил α -токоферол (α -ТОК) – природный антиоксидант.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на мышах линий C₅₇B1/6 разводки питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая» на кафедре физиологии человека Пензенского государственного университета (ПГУ) с разрешения этического комитета ПГУ.

Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария ПГУ при естественном световом режиме, на стандартной диете, при свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986).

Использовали готовые лекарственные формы цитостатиков:

– даунорубин (ДАР) – (8S-цис)-8-Ацетил-10-[(3-амино-2,3,6-тридезоксидокси-альфа-L-лихсо-гексопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендион; лиофилизат для приготовления раствора (20 мг во флаконе); производитель – «Лэнс-Фарм» ООО (Россия, пос. Горки-10);

– доксорубин (ДОР) – (8S-цис)-10-(3-Амино-2,3,6-тридезоксидокси-альфа-L-лихсо-гексопиранозил)окси-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксил-ацетил)-1-метокси-5,1; порошок (0,01 г во флаконе); производитель «Фармсинтез» (Россия, г. Москва);

– α -токоферол (α -ТОК) – 6-Ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман; 10 % раствор (во флаконах оранжевого стекла по 10 мл); производитель – ОАО «Уралбиофарм» (Россия);

– мексидол (МЕК) – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; готовая лекарственная форма (5% раствор по 2 мл в ампулах); производитель – МЦ «Элара» (Россия);

– пробукол (ПРБ) – 4,4'-(Изопропилидендидитио)-бис(2,6-ди-трет-бутилфенол); таблетки 0,25 г; производитель – Волгоградская фармацевтическая фабрика (Россия).

Противоопухолевое действие препаратов и их антимастистические свойства оценивали в соответствии с существующими «Методическими рекомендациями по изучению специфической активности противоопухолевых препаратов, предлагаемых для испытания в клинике» (М., 2005).

Моделью опухолевого роста служила сингенная опухолевая система из банка опухолевых штаммов Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина Российской академии медицинских наук – карцинома легкого Льюис (LLC). Опухолевую ткань LLC трансплантировали животным внутримышечно в бедро задней лапки слева в количестве 1×10^6 клеток в растворе

Хенкса (ООО «Биолот», Россия). Противоопухолевый эффект оценивали по показателю индекса торможения роста массы первичной опухоли (ИТР).

О выраженности метастатического процесса судили по ряду показателей:

1) частота метастазирования опухоли – процент животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе;

2) степень поражения легких метастазами LLC:

– 0 степень – метастазы отсутствуют;

– 1 степень – меньше 10 с диаметром, не превышающим 1 мм;

– 2 степень – от 10 до 30 метастатических узлов;

– 3 степень – более 30 метастазов различных размеров;

– 4 степень – менее 100 штук, без сливного роста;

– 5 степень – более 100 штук, наличие сплошных опухолевых узлов;

3) среднее число метастазов на одно животное в каждой группе;

4) средняя масса легких, пораженных метастазами LLC.

Индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ) рассчитывали по формуле

$$\text{ИИМ} = \frac{(A_k \times B_k) - (A \times B)}{A_k \times B_k} \times 100 \%,$$

где A_k и A – частота метастазирования в легких у мышей контрольной группы и опытной; B_k и B – среднее число метастазов в легких на одно животное в контрольной и опытной группах.

Количество метастазов в легких подсчитывали после фиксации их в растворе Боуэна (время экспозиции не менее 24 ч) с помощью бинокулярной лупы МБС-9 (увеличение 8×2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Pentium IV с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. Статистическая обработка включала расчет средних арифметических значений (M), ошибок средних арифметических ($\pm m$), определение достоверности различий средних арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента и χ^2 . Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Полученные результаты

Доксорубин вводили в дозе 4 мг/кг дважды с интервалом между введениями 120 ч, начиная химиотерапию с седьмых суток после перевивки штамма LLC мышам линии C₅₇Bl/6. Схема эксперимента по изучению влияния исследуемых антиоксидантов на противоопухолевый и антиметастатический эффекты доксорубина представлена в табл. 1.

Изучение сочетанного воздействия ДОР с антиоксидантами на темпы роста первичного опухолевого узла LLC показало, что темпы роста опухоли не отличались от таковых показателей в группе с введением ДОР в монорежиме (табл. 2).

Применение ДОР во второй группе не привело к статистически значимому снижению количества легочных метастазов, частоты метастазирования, но снизило степень метастатического поражения легких (табл. 3).

Таблица 1

Схема исследований по изучению влияния антиоксидантов на противоопухолевый и антиметастатический эффекты доксорубицина

Экспериментальные группы	Условное обозначение групп	Схема введения препаратов
I – опухолевый штамм LLC	(LLC)	1×10^6 опухолевых клеток LLC внутримышечно
II – LLC, доксорубин	(LLC + ДОР)	1×10^6 опухолевых клеток LLC внутримышечно, доксорубин внутривенно два раза с интервалом 120 ч в дозе 4 мг/кг начиная с седьмых суток
III – LLC, доксорубин, мексидол	(LLC + ДОР + МЕК)	Так же, как и в группе II, мексидол ежедневно внутримышечно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток в течение 14 дней
IV – LLC, доксорубин, пробукол	(LLC + ДОР + ПРБ)	Так же, как и в группе II, пробукол ежедневно внутривенно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток после имплантации опухолевых клеток в течение 14 дней
V – LLC, доксорубин, α -токоферол	(LLC + ДОР + α -ТОК)	Так же, как и в группе II, α -токоферол ежедневно внутримышечно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток 14 дней

Таблица 2

Показатели темпа роста первичного опухолевого узла LLC при комбинированном применении доксорубицина с исследуемыми антиоксидантами ($M \pm m$)

Группы животных	Индекс торможения роста опухоли (ТРО), %						Масса опухоли на 22-е сутки, г
	Дни						
	12	14	16	18	20	22	
I – LLC	–	–	–	–	–	–	$9,18 \pm 0,19$
II – LLC + ДОР	21,9	38,8	44,3	43,4	36,0	33,5	$6,10 \pm 0,32$ $p_1 < 0,001$
III – LLC + ДОР + МЕК	23,1	38,4	47,1	38,9	36,3	30,1	$6,42 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$
IV – LLC + ДОР + ПРБ	19,2	31,9	42,6	40,9	39,5	28,8	$6,54 \pm 0,31$ $p_1 < 0,001$
V – LLC + ДОР + α -ТОК	21,6	31,5	36,9	37,9	33,1	23,2	$7,05 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$

Примечание. p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к группе I (LLC).

При комбинированном введении ДОР и мексидола среднее число метастазов было минимальным по сравнению с другими экспериментальными

группами животных. Процент животных с высокой степенью поражения легких метастазами составил 16,6 %. Индекс ингибирования метастазирования составил 35,4 %. При совместном применении антибиотика с пробуколом отмечалось только снижение числа животных с высокой степенью поражения легких метастазами.

Таблица 3

Показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения доксорубицина и антиоксидантов у мышей с LLC ($M \pm m$)

Группа	Процент животных с метастазами	Среднее число метастазов	Количество животных с 0–5 степенью поражения легких, %						ИИМ, %
			0	1	2	3	4	5	
I – LLC	100,0	95,7 ± 8,2	–	–	–	20,0	13,3	66,7	–
II – LLC + ДОР	100,0	75,2 ± 15,1	–	–	–	50,0	25,0	25,0	21,3
III – LLC + ДОР + МЕК	100,0	61,8 ± 14,5 $p_1 < 0,05$	–	–	33,3	16,6	33,3	16,6	35,4
IV – LLC + ДОР + ПРБ	100,0	73,8 ± 10,5	–	–	–	50,0	33,3	16,6	22,9
V – LLC + ДОР + α -ТОК	100,0	95,3 ± 11,2	–	–	–	16,6	33,3	50,0	0,4

Примечание. p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к группе LLC.

При сочетанном введении ДОР и α -токоферола среднее число метастазов в легких и степень метастатического поражения легких практически не отличались от соответствующих значений, имеющих место в группе животных, получавших антибиотик в монорежиме.

Для изучения противоопухолевой и антиметастатической активности даунорубицина антибиотик вводили внутривенно в дозе 4,0 мг/кг, начиная с седьмых суток, четыре раза через день. Дозы и режим введения антиоксидантов сохранены и представлены в табл. 4.

Сравнительный анализ противоопухолевого эффекта от сочетанного воздействия ДАР и антиоксидантов показал, что в группе III, где антибиотик применялся совместно с мексидолом, достоверно ($p < 0,001$) уменьшалась масса первичной опухоли, и она была минимальной по сравнению со значениями масс опухоли во всех экспериментальных группах. Результаты исследований представлены в табл. 5.

Различия в массе опухоли по сравнению с группами I и II отмечались и в группе IV экспериментальных животных, которые получали даунорубицин и пробукол. В группе V препарат сравнения α -токоферол и даунорубицин при совместном применении не оказывали существенного влияния на темпы роста первичного опухолевого узла LLC, и масса опухоли не отличалась от такового показателя группы II (LLC + ДАР).

Применение ДАР в монорежиме позволило снизить количество легочных метастазов на 53,5 %, частота метастазирования наблюдалась у 80 % животных, а степень метастатического поражения легких характеризовалась отсутствием поражения легочной ткани пятой степени, для которой характерно формирование слившихся метастатических колоний в один опухолевый узел

с поражением целой доли легкого. ИИМ в группах при совместном применении ДАР с мексидолом и пробуколом установлен на уровне 71,2 и 60,6 % соответственно. В группе с α -токоферолом среднее число метастазов, степень метастатического поражения легких и ИИМ практически не отличались от аналогичных показателей контрольной группы II (табл. 6).

Таблица 4

Схема постановки эксперимента по изучению влияния антиоксидантов на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность даунорубицина

Экспериментальные группы	Условное обозначение	Схема введения препаратов
Интактный контроль	(ИК)	Интактные мыши-самки C ₅₇ B1/6
I – опухолевый штамм LLC	(LLC)	1×10 ⁶ опухолевых клеток LLC внутримышечно
II – LLC, даунорубин	(LLC + ДАР)	1×10 ⁶ опухолевых клеток LLC внутримышечно, даунорубин внутривентриально в дозе 4,0 мг/кг начиная с седьмых суток четыре раза с интервалом 48 ч
III – LLC, даунорубин, мексидол	(LLC + ДАР + МЕК)	Так же, как и в группе II, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток в течение 14 дней
IV – LLC, даунорубин, пробукол	(LLC + ДАР + ПРБ)	Так же, как и в группе II, пробукол внутривентриально в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток в течение 14 дней
V – LLC, даунорубин, α -токоферол	(LLC + ДАР + α -ТОК)	Так же, как и в группе II, α -токоферол внутримышечно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток в течение 14 дней

Таблица 5

Показатели роста первичного опухолевого узла LLC при сочетанном применении даунорубицина и антиоксидантов

Группы животных	Индекс торможения роста опухоли (ТРО), %						Масса опухоли на 22-е сутки, г
	Дни						
	12	14	16	18	20	22	
I – LLC	–	–	–	–	–	–	10,38 ± 0,19
II – LLC + ДАР	21,9	28,8	34,3	39,4	40,0	41,9	6,03 ± 0,32 $p_1 < 0,001$
III – LLC + ДАР + МЕК	23,1	38,4	47,1	50,9	56,3	59,3	4,22 ± 0,32 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$
IV – LLC + ДАР + ПРБ	19,2	31,9	42,6	40,9	49,5	51,4	5,04 ± 0,31 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$
V – LLC + ДАР + α -ТОК	21,6	31,5	33,9	35,9	33,1	34,0	6,85 ± 0,39 $p_1 < 0,001$

Примечание. p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к группе I (LLC); p_2 – достоверность различий рассчитана по отношению к группе II (LLC + ДАР).

Показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения даунорубицина и исследуемых антиоксидантов у мышей с LLC ($M \pm m$)

Группа	Процент животных с метастазами	Среднее число метастазов	Количество животных с 0–5 степенью поражения легких, %					ИИМ, %	
			0	1	2	3	4		5
I – LLC	100,0	75,7 ± 7,2	–	–	–	20,0	13,3	66,7	–
II – LLC + ДАР	80,0	35,2 ± 11,1	–	–	50,0	25,0	25,0	–	53,5 $p_1 < 0,05$
III – LLC + ДАР + МЕК	60,0	21,8 ± 10,5 $p_1 < 0,05$	–	33,3	66,6	–	–	–	71,2 $p_1 < 0,05$
IV – LLC + ДАР + ПРБ	70,0	29,8 ± 9,5	–	16,6	50,0	33,3	–	–	60,6 $p_1 < 0,05$
V – LLC + ДАР + α -ТОК	100,0	39,3 ± 11,2	–	–	50,0	33,3	16,6	–	48,4

Примечание. p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к группе I (LLC).

Таким образом, сочетанное применение мексидола, пробукола, α -токоферола с доксорубицином не снижает, но и не увеличивает противоопухолевую эффективность антибиотика в отношении первичного опухолевого узла. Однако использование мексидола и пробукола позволяет ограничить процесс спонтанного метастазирования LLC. Препарат сравнения α -токоферол в условиях данного эксперимента не проявил антиметастатического эффекта. Из всех используемых антиоксидантов лишь мексидол в комбинации с доксорубицином показал наиболее высокие показатели антиметастатической активности.

При совместном введении даунорубицина с мексидолом и пробуколом увеличивается противоопухолевая эффективность антибиотика, что проявилось в снижении показателей темпа роста первичного опухолевого узла. ИИМ карциномы LLC в легких мышей при лечении ДАР совместно с пробуколом и мексидолом оказался увеличенным на 7–18 %. При сочетанном использовании ДАР и α -токоферола ИИМ соответствовал показателю группы II.

Список литературы

1. **Menna, P.** Cardiotoxicity of antitumor drug / P. Menna, E. Salvatorelli, G. Minotti // Chem. Res. Toxicol. – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 978–989.
2. **Моисеева, И. Я.** Влияние мексидола и пикамилона на острую и подострую токсичность кватернидина в условиях адреналин-окситоцинового повреждения миокарда / И. Я. Моисеева, А. А. Котляров // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 2. – С. 87–97.
3. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children / V. C. Simbre, S. A. Duffy, G. H. Dadlani et al. // Paediatr. Drugs. – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 187–202.
4. **Ноппе, У. С.** Cardiac disease in patients with tumors and tumor therapy / U. C. Hoppe // Med. Klin. (Munich). – 2006. – Vol. 101, suppl. 1. – P. 31–35.
5. **Jensen, S. A.** Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil of capecitabine / S. A. Jensen, J. B. Sorensen // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 487–493.

6. **Jones, R. L.** Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs / R. L. Jones, M. S. Ewer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2006. – Vol. 6, № 9. – P. 1249–1269.
7. Cardiotoxicity of drugs used in oncology / A. Poprach, K. Petrakova, J. Vyskocil et al. // *Klin. Onkol.* – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 288–293.
8. Cardiac toxicity: old and new issues in anticancer drugs / M. Sereno, A. Brunello, A. Chiappori et al. // *Clin. Transl. Oncol.* – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 35–46.
9. Изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов противоопухолевых антибиотиков при отдельном и совместном применении с мексидолом / Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская, О. О. Соломанина, Л. В. Ионичева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2007. – № 3. – С. 10–17.
10. **Anderson, B.** Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy / B. Anderson, D. B. Sawyer // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 6, № 7. – P. 1023–1033.
11. **Pai, V. B.** Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V. B. Pai, M. C. Nahata // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22, № 4. – P. 263–302.
12. **Микуляк, Н. И.** Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при действии доксорубина и мексидола / Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2011. – № 1. – С. 101–103.
13. Противоопухолевая и антиметастатическая активность рубомицина при отдельном и комбинированном применении с пробуколом / Е. А. Харитоновна, Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская, И. Я. Моисеева // *Современные наукоемкие технологии.* – 2005. – № 4. – С. 61–62.
14. **Anderson, B.** Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy / B. Anderson, D. B. Sawyer // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 6, № 7. – P. 1023–1033.
15. **Микуляк, Н. И.** Цитостатическая болезнь и перекисное окисление липидов / Н. И. Микуляк, А. И. Микуляк, С. А. Гольдхаур // *Вестник Рос. ун-та дружбы народов. Серия «Медицина».* – 2009. – № 6. – С. 762–765.
16. **Соломанина, О. О.** Изучение влияния пробукола на некоторые показатели перекисного окисления липидов крыс с W-256 на фоне экспериментальной миокардиодистрофии, получавших рубомицин / О. О. Соломанина, Н. И. Микуляк, А. С. Кинзирский // *Современные наукоемкие технологии.* – 2005. – № 6. – С. 41–42.
17. **Гершанович, М. Л.** Кардиотоксичность противоопухолевых антибиотиков и возможность ее предупреждения кардиоксаном в онкологической практике / М. Л. Гершанович // *Вопросы онкологии.* – 2001 – Т. 47, № 1. – С. 121–122.
18. **Микуляк, Н. И.** Патогенетическое обоснование применения нооклерина (деанола ацеглумата) в восстановлении метаболического потенциала крови / Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская, А. И. Микуляк // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2009. – № 1 (9). – С. 89–101.
19. Противоопухолевая активность цитостатиков при комбинированном и отдельном применении пробукола у животных с LLC / О. О. Соломанина, Н. И. Микуляк, А. С. Кинзирский, И. Я. Моисеева // *Современные наукоемкие технологии.* – 2005. – № 4. – С. 59–60.

References

1. Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. *Chem. Res. Toxicol.* 2008, vol. 21, no. 5, pp. 978–989.

2. Moiseeva I. Ya., Kotlyarov A. A. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Progress of modern natural science]. 2007, no. 2, pp. 87–97.
3. Simbre V. C., Duffy S. A., Dadlani G. H. et al. *Paediatr. Drugs*. 2005, vol. 7, no. 3, pp. 187–202.
4. Hoppe U. C. *Med. Klin. (Munich)*. 2006, vol. 101, suppl. 1, pp. 31–35.
5. Jensen S. A., Sorensen J. B. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006, vol. 58, no. 4, pp. 487–493.
6. Jones R. L., Ewer M. S. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006, vol. 6, no. 9, pp. 1249–1269.
7. Poprach A., Petrakova K., Vyskocil J. et al. *Klin. Onkol.* 2008, vol. 21, no. 5, pp. 288–293.
8. Sereno M., Brunello A., Chiappori A. et al. *Clin. Transl. Oncol.* 2008, vol. 10, no. 1, pp. 35–46.
9. Mikulyak N. I., Kinzirsкая Yu. A., Solomanina O. O., Ionicheva L. V. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2007, no. 3, pp. 10–17.
10. Anderson B., Sawyer D. B. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008, vol. 6, no. 7, pp. 1023–1033.
11. Pai V. B., Nahata M. C. *Drug Saf.* 2000, vol. 22, no. 4, pp. 263–302.
12. Mikulyak N. I., Kinzirsкая Yu. A. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University]. 2011, no. 1, pp. 101–103.
13. Kharitonova E. A., Mikulyak N. I., Kinzirsкая Yu. A., Moiseeva I. Ya. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern science intensive technologies]. 2005, no. 4, pp. 61–62.
14. Anderson B., Sawyer D. B. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008, vol. 6 (7), pp. 1023–1033.
15. Mikulyak N. I., Mikulyak A. I., Gol'dkhaur S. A. *Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina»* [Bulletin of Russian People's Friendship University. Series "Medicine"]. 2009, no. 6, pp. 762–765.
16. Solomanina O. O., Mikulyak N. I., Kinzirskiy A. S. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern science intensive technologies]. 2005, no. 6, pp. 41–42.
17. Gershanovich M. L. *Voprosy onkologii* [Problems of oncology]. 2001, vol. 47, no. 1, pp. 121–122.
18. Mikulyak N. I., Kinzirsкая Yu. A., Mikulyak A. I. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2009, no. 1 (9), pp. 89–101.
19. Solomanina O. O., Mikulyak N. I., Kinzirskiy A. S., Moiseeva I. Ya. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern science intensive technologies]. 2005, no. 4, pp. 59–60.

Миннигалева Сарие́т Д́жанга́рыевна
ассистент, кафедра физиологии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: smin2005@yandex.ru

Minnigaleeva Sariet Dzhangaryevna
Assistant, sub-department of human
physiology, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Микуляк Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Mikulyak Nadezhda Ivanovna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of human
physiology, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Магдеев Руслан Рамисович

аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: magdeev2008@rambler.ru

Magdeev Ruslan Ramisovich

Postgraduate student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Кинзирский Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник, Институт
физиологически активных веществ
Российской академии наук (Россия,
Московская область, г. Черноголовка,
Северный проезд, 1)

E-mail: akinz@inbox.ru

Kinzirskiy Aleksandr Sergeevich

Doctor of medical sciences, professor,
chief researcher, Institute of physiologically
active substances of the Russian Academy
of Sciences (1 Severny lane,
Chernogolovka, Moscow region, Russia)

Микуляк Артур Иванович

врач-кардиохирург, Федеральный центр
сердечно-сосудистой хирургии (Россия,
г. Пенза, ул. Стасова, 6)

E-mail: mikulyak.artur@gmail.com

Mikulyak Artur Ivanovich

Cardiosurgeon, Federal center
of cardio-vascular surgery (6 Stasova
street, Penza, Russia)

Соломанина Ольга Олеговна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра физиологии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Solomanina Ol'ga Olegovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of human
physiology, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

УДК 612.1.616-006-085

Миннигалева, С. Д.

**Оценка терапевтической эффективности совместного применения
некоторых антрациклиновых антибиотиков и антиоксидантов /**
С. Д. Миннигалева, Н. И. Микуляк, Р. Р. Магдеев, А. С. Кинзирский,
А. И. Микуляк, О. О. Соломанина // Известия высших учебных заведений.
Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 2 (30). – С. 23–33.