

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС С КАРЦИНОМОЙ WALKER-256 ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА И 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА В СОЧЕТАНИИ С ДОКСОРУБИЦИНОМ И ПАКЛИТАКСЕЛОМ

Аннотация.

Актуальность и цели: сравнительный анализ состояния процессов липопероксидации и системы глутатиона в печени крыс с карциномой Walker-256 под влиянием ксимедона и мексидола, а также кардиоксана при химиотерапии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 100 крысах линии Wistar массой 150–250 г. Доксорубицин (4 мг/кг) и паклитаксел (6 мг/кг) вводили внутривентрально однократно. Ксимедон и мексидол вводили внутримышечно в дозах 100 и 50 мг/кг соответственно, кардиоксан – внутривентрально в дозе 80 мг/кг за 20 мин до введения цитостатиков.

Результаты. Установлено, что ксимедон, в отличие от мексидола и кардиоксана, снижает уровень малонового диальдегида и оснований Шиффа. Комбинация ксимедона с мексидолом дополнительно снижает уровень триеновых конъюгатов. Мексидол эффективнее ксимедона и кардиоксана корректирует уровень восстановленного глутатиона и активность ферментов его редокс-циклирования. Однако комбинация ксимедона с мексидолом наиболее эффективно корректирует эти показатели.

Выводы. Комбинация ксимедона с мексидолом эффективнее, чем раздельное их применение, а применение кардиоксана тормозит активацию процессов липопероксидации и повышает резервные возможности системы глутатиона в печени.

Ключевые слова: ксимедон, мексидол, доксорубицин, паклитаксел, липопероксидация, глутатион.

A. V. Siprov, Yu. A. Kostina

COMPARATIVE ESTIMATION OF LIPID PEROXIDATION AND GLUTATHIONE SYSTEM CHANGES IN LIVER TISSUES OF RATS WITH WALKER-256 CARCINOMA AS A RESULT OF USING PYRIMIDINE AND 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES WITH DOXORUBICIN AND PACLITAXEL

Abstract.

Background. The goal of the study is to carry out a comparative analysis of lipid peroxidation processes and glutathione system in the liver of rats with Walker-256 carcinoma at the influence of xymedon, mexidol and kardioxane at the chemotherapy.

Materials and methods. The study was carried out in 100 female Wistar rats, weighing 150–250 g. Doxorubicin (4 mg/kg) and paclitaxel (6 mg/kg) were introduced intraperitoneally once. Xymedon (100 mg/kg) and mexidol (50 mg/kg) were introduced intramuscularly. Kardioxan (80 mg/kg) was introduced intraperitoneally 20 min before introduction of cytostatics.

Results. It is found that Xymedon reduces malondialdehyde and Schiff bases level as opposed to mexidol and kardioxane. Combination of xymedon with mexidol reduces triene conjugates level additionally. Mexidol corrects the reduced glutathione level and enzymes activity of its redox-cycling more efficiently than xymedon and kardioxane. However the combination of xymedon with mexidol corrects these indicators more efficiently.

Conclusions. The combination of xymedon with mexidol inhibits lipid peroxidation and increases reserve resources of the glutathione system in the liver more efficiently than the separate use of these medicines or the use of kardioxane.

Key words: xymedon, mexidol, doxorubicin, paclitaxel, lipid peroxidation, glutathione.

Введение

Известно, что антибластная химиотерапия сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов и развитием многочисленных побочных эффектов, в том числе поражения печени и сердца. Нередко отмечается сочетание кардио- и гепатотоксичности, особенно при комбинированной терапии антрациклинами с таксанами. Нарушения функции печени, не будучи откорректированными, могут способствовать возникновению всего спектра побочных эффектов химиотерапии, так как следующее за повреждением печени снижение метаболизма цитостатика усиливает ее дисфункцию и создает условия для повышения вероятности развития токсических осложнений [1].

В настоящее время активно развивается направление, связанное с поиском модификаторов биологических реакций, повышающих переносимость традиционной противоопухолевой терапии. Наиболее перспективными являются модификаторы, позволяющие одновременно уменьшить различные проявления побочных и токсических эффектов цитостатиков. Однако большинство используемых в настоящее время средств снижения токсичности противоопухолевой химиотерапии позволяют уменьшить проявления какого-то одного вида нежелательных эффектов. В частности, для снижения кардиотоксичности антрациклинов используют кардиоксан, но до сих пор для него не определены четкие показания и схемы назначения [2]. Кроме того, использование кардиоксана может быть ассоциировано с серьезной миелосупрессией [3]. Несмотря на достаточно большое количество гепатопротекторов, на фармрынке отсутствуют отечественные средства, полностью удовлетворяющие всем требованиям для лекарств этой фармакологической группы [4].

Вместе с тем в проведенных ранее исследованиях показано, что производное 3-гидроксипиридина мексидол обладает кардиопротекторным действием при развитии доксорубин-индуцированной кардиотоксичности [5] и по выраженности кардиопротекторных свойств не уступает кардиоксану [6], а также оказывает гепатопротекторный эффект при использовании различных цитостатиков. Производное пиримидина ксимедон обладает антиоксидантным и апоптозрегулирующим действием, противоишемической активностью [7], а также гепатопротекторными свойствами при токсическом гепатите, индуцированном тетрахлорметаном [4]. В связи с этим мексидол, а возможно, и ксимедон могут быть альтернативой кардиоксану для снижения не только кардио-, но и гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии.

Целью работы явилась сравнительная оценка изменения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы глутатиона (в качестве показателей маркеров гепатотоксичности) в тканях печени крыс с карциномой Walker-256 при использовании производных пиримидина и 3-гидрокси-пиримидина – ксимедона и мексидола, а также кардиоксана на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 100 крысах-самках линии Wistar массой 150–250 г разводки питомника Научного центра биомедицинских технологий Российской академии медицинских наук «Столбовая». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Мордовского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, 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 (Страсбург, 1986). Суспензию клеток карциномы Walker-256 (W-256) (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали под кожу хвоста. Животные были распределены на семь групп. Дизайн исследований представлен в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследований

Группы животных	Режим эксперимента
1	2
Интактные животные ($n = 7$)	Опухолевые клетки W-256 не вводили, лекарственная терапия не проводилась
I – опухолевый штамм W-256 (контроль) ($n = 12$)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256 под кожу хвоста
II – W-256, доксорубицин – (W-256 + ДР) ($n = 12$)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256, доксорубицин внутрибрюшинно в дозе 4 мг/кг на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
III – W-256, доксорубицин, паклитаксел (W-256 + ДР + ПТ) ($n = 14$)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256, доксорубицин в дозе 4 мг/кг и паклитаксел в дозе 6 мг/кг внутрибрюшинно на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
IV – W-256, доксорубицин, паклитаксел, ксимедон 100 мг/кг (W-256 + ДР + ПТ + ксимедон) ($n = 14$)	Так же, как и в третьей группе, ксимедон внутримышечно в дозе 100 мг/кг ежедневно начиная с 11-х суток эксперимента 10 суток
V – W-256, доксорубицин, паклитаксел, мексидол 50 мг/кг (W-256 + ДР + ПТ + мексидол) ($n = 14$)	Так же, как и в третьей группе, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг ежедневно начиная с 11-х суток эксперимента 10 суток
VI – W-256, доксорубицин, паклитаксел, кардиоксан 80 мг/кг (W-256 + ДР + ПТ + кардиоксан) ($n = 13$)	Так же, как и в третьей группе, кардиоксан внутрибрюшинно в дозе 80 мг/кг за 20 мин до введения цитостатиков на 11-е сутки опыта

Окончание табл. 1

1	2
VII – W-256, доксорубин, паклитаксел, мексидол 50 мг/кг, ксимедон 100 мг/кг (W-256 + + ДР + ПТ + мексидол + + ксимедон) ($n = 14$)	Так же, как и в третьей группе, мексидол в дозе 50 мг/кг и ксимедон в дозе 100 мг/кг ежедневно внутримышечно начиная с 11-х суток эксперимента 10 суток

Исследование проводили на 14-е и 22-е сутки эксперимента. Для этого по шесть-семь животных из каждой группы в указанные сроки выводили из опыта под общей анестезией тиопенталом натрия. Для оценки изменений состояния процессов ПОЛ в гомогенатах печени спектрофотометрически определяли содержание диеновых (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ) [8], уровень малонового диальдегида (МДА) (в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов фирмы «Агат-Мед» (г. Москва); для оценки изменений в системе глутатиона определяли концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) [9], активность глутатионредуктазы (ГР) [10], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) с использованием набора реактивов фирмы Sentinel (Италия). При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок средних арифметических (m). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова. При условии соответствия нормальности распределения достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 14-е сутки эксперимента в первой (контрольной) группе отмечалось достоверное повышение содержания продуктов ПОЛ в ткани печени: ДК – на 23 %, ТК – на 32 %, МДА – на 48,7 %, ОШ – на 60 % по отношению к интактным животным (табл. 2).

Во второй группе (с монотерапией ДР) регистрировались аналогичные изменения, за исключением МДА, уровень которого превышал таковой показатель у интактных животных в 3,3 раза, а в контроле – в 2,2 раза ($p < 0,01$). В третьей группе (при сочетанной терапии ДР и ПТ) отмечался достоверный рост концентрации ДК в 1,4 раза, ТК – в 2,56 раза, МДА – в 2,9 раза, ОШ – в 1,8 раза по отношению к интактным животным (табл. 2). При этом уровень ТК превышал на 56 % соответствующий показатель в третьей группе ($p < 0,05$). Эти изменения свидетельствуют об интенсификации процессов ПОЛ в печени как в период опухолевой прогрессии, так и в большей степени при проведении противоопухолевой химиотерапии.

На фоне изучаемых препаратов-модификаторов содержание продуктов ПОЛ снижалось только в четвертой (с ксимедоном) и седьмой (с комбинацией ксимедона с мексидолом) группах: в четвертой группе снижался лишь

уровень МДА на 39,7 %, в седьмой – ТК на 50 %, МДА – на 33,7 %, ОШ – на 22,2 % по отношению к третьей группе ($p < 0,05$, табл. 2).

Таблица 2

Количество продуктов перекисного окисления липидов в ткани печени крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом ($M \pm m$)

Группы животных / Сроки исследования		Показатель			
		ДК, у.е.	ТК, у.е.	МДА, мкмоль/л	ОШ, у.е.
Интактные		$0,43 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$	$3,9 \pm 0,2$	$0,05 \pm 0,002$
I – W-256 (контроль)	14-е сутки	$0,53 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$0,33 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$	$5,8 \pm 0,84$ $p_1 < 0,05$	$0,08 \pm 0,006$ $p_1 < 0,001$
	22-е сутки	$0,42 \pm 0,01^*$	$0,32 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$6,6 \pm 0,48$ $p_1 < 0,001$	$0,06 \pm 0,003^*$ $p_1 < 0,001$
II – W-256 + + ДР	14-е сутки	$0,58 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$0,41 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$12,8 \pm 1,5$ $p_{1,2} < 0,01$	$0,08 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$
	22-е сутки	$0,6 \pm 0,02$ $p_{1,2} < 0,001$	$0,49 \pm 0,04$ $p_{1,2} < 0,05$	$10,6 \pm 1,6$ $p_1 < 0,001$	$0,1 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$
III – W-256 + + ДР + ПТ	14-е сутки	$0,61 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$0,64 \pm 0,07$ $p_{1,2,3} < 0,05$	$11,3 \pm 1,4$ $p_{1,2} < 0,01$	$0,09 \pm 0,005$ $p_1 < 0,001$
	22-е сутки	$0,63 \pm 0,03$ $p_{1,2} < 0,01$	$0,68 \pm 0,08$ $p_{1,2} < 0,001$	$8,9 \pm 1,2$ $p_1 < 0,01$	$0,09 \pm 0,004$ $p_{1,2} < 0,001$
IV – W-256 + + ДР + ПТ + + ксимедон	14-е сутки	$0,72 \pm 0,04$ $p_{1-4} < 0,05$	$0,71 \pm 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$	$6,81 \pm 0,72$ $p_{1,3,4} < 0,05$	$0,1 \pm 0,005$ $p_{1,2} < 0,05$
	22-е сутки	$0,74 \pm 0,03$ $p_{1-4} < 0,05$	$0,85 \pm 0,06$ $p_{1-3} < 0,01$	$8,5 \pm 0,52$ $p_{1,2} < 0,05$	$0,08 \pm 0,003^*$ $p_{1,2,4} < 0,05$
V – W-256 + + ДР + ПТ + + мексидол	14-е сутки	$0,66 \pm 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$	$0,54 \pm 0,05$ $p_{1,2,5} < 0,05$	$11,5 \pm 0,9$ $p_{1,2,5} < 0,01$	$0,08 \pm 0,003$ $p_{1,5} < 0,001$
	22-е сутки	$0,66 \pm 0,01$ $p_{1,2,3,5} < 0,05$	$0,5 \pm 0,03$ $p_{1,2,5} < 0,05$	$12,5 \pm 1,08$ $p_{1,2,5} < 0,01$	$0,09 \pm 0,007$ $p_{1,2} < 0,01$
VI – W-256 + + ДР + ПТ + + кардиоксан	14-е сутки	$0,64 \pm 0,03$ $p_{1,2} < 0,05$	$0,68 \pm 0,13$ $p_{1,2} < 0,05$	$9,1 \pm 1,0$ $p_{1,2} < 0,05$	$0,1 \pm 0,003$ $p_{1,2,6} < 0,05$
	22-е сутки	$0,6 \pm 0,01$ $p_{1,2,5,6} < 0,01$	$0,58 \pm 0,03$ $p_{1,2,5} < 0,001$	$8,44 \pm 1,3$ $p_{1,6} < 0,05$	$0,09 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$
VII – W-256 + + ДР + ПТ + + ксимедон + + мексидол	14-е сутки	$0,57 \pm 0,02$ $p_{1,5,6} < 0,05$	$0,32 \pm 0,03$ $p_{1,3-7} < 0,05$	$7,49 \pm 0,81$ $p_{1,3,4,7} < 0,05$	$0,07 \pm 0,003$ $p_{1,2,4-7} < 0,05$
	22-е сутки	$0,58 \pm 0,02$ $p_{1,2,5,6} < 0,01$	$0,37 \pm 0,01$ $p_{1,3-7} < 0,05$	$9,27 \pm 0,95$ $p_1 < 0,001$	$0,07 \pm 0,004$ $p_{1,2,4,6} < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к первой группе; p_3 – ко второй группе; p_4 – к третьей группе; p_5 – к четвертой группе; p_6 – к пятой группе; p_7 – к шестой группе; * – статистически значимые различия в группе на 22-е сутки по отношению к 14-м суткам, $p < 0,05$.

На 22-е сутки эксперимента уровень продуктов ПОЛ во второй и третьей группах не претерпевал изменений по сравнению с 14 сутками. В четвертой группе отмечалось достоверное снижение содержания ОШ на 11 %, в седьмой – ТК на 45,6 %, ОШ на 22,2 % по сравнению с третьей группой. Мексидол и кардиоксан не корректировали содержания продуктов ПОЛ в ткани печени.

Уменьшение содержания конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа, которые образуются в результате реакций взаимодействия вторичных продуктов с физиологически важными аминами, свидетельствует о торможении процессов липопероксидации и, вероятно, обезвреживании вторичных метаболитов окислительной модификации макромолекул. Концентрация ВГ, активность ГР и Г-6-ФДГ достоверно снижались в контроле на 14-е сутки эксперимента на 19,7, 36 и 28,3 % соответственно по отношению к интактным животным. Во второй и третьей группах отмечалось более выраженное угнетение системы глутатиона: содержание ВГ достоверно снижалось на 15,8 и 23,1 % соответственно на фоне уменьшения активности ГР на 52 % в обеих группах и Г-6-ФДГ на 27,8 % (во второй) и 59,7 % (в третьей группе) по отношению к контролю (табл. 3). В четвертой, пятой и седьмой группах концентрация ВГ достоверно увеличивалась на 29,7, 24,8 и 33 % соответственно по отношению к третьей группе. При этом активность ГР и Г-6-ФДГ также достоверно повышалась в четвертой группе в 1,4 и 2,9 раза соответственно, в пятой – в 1,3 и 3,4 раза, в седьмой – в 1,75 и 2,5 раза соответственно по сравнению с третьей группой (табл. 3).

Таблица 3

Изменение концентрации восстановленного глутатиона, активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ткани печени крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом ($M \pm m$)

Группы животных / Сроки исследования		Показатель		
		ВГ, ммоль/г ткани	ГР, моль/мин·г ткани	Г-6-ФДГ, мЕ/г ткани
Интактные		4,96 ± 0,14	0,25 ± 0,01	16,19 ± 1,2
1	2	3	4	5
I – W-256 (контроль)	14-е сутки	3,98 ± 0,14 $p_1 < 0,001$	0,16 ± 0,008 $p_1 < 0,001$	11,6 ± 0,31 $p_1 < 0,01$
	22-е сутки	3,36 ± 0,15* $p_1 < 0,001$	0,14 ± 0,01 $p_1 < 0,001$	12,1 ± 0,65 $p_1 < 0,05$
II – W-256 + ДР	14-е сутки	3,35 ± 0,13 $p_{1,2} < 0,05$	0,12 ± 0,007 $p_{1,2} < 0,01$	8,37 ± 0,36 $p_{1,2} < 0,001$
	22-е сутки	4,04 ± 0,08* $p_{1,2} < 0,01$	0,13 ± 0,002 $p_1 < 0,001$	12,67 ± 0,6* $p_1 < 0,001$
III – W-256 + + ДР + ПТ	14-е сутки	3,06 ± 0,18 $p_{1,2} < 0,01$	0,12 ± 0,007 $p_{1,2} < 0,01$	4,67 ± 0,27 $p_{1,2,3} < 0,001$
	22-е сутки	3,65 ± 0,1* $p_{1,3} < 0,05$	0,11 ± 0,005 $p_1 < 0,001$	8,9 ± 1,58* $p_1 < 0,01$
IV – W-256 + ДР + + ПТ + ксимедон	14-е сутки	3,97 ± 0,04 $p_{1,3,4} < 0,01$	0,17 ± 0,009 $p_{1,3,4} < 0,01$	13,8 ± 1,18 $p_{3,4} < 0,01$
	22-е сутки	3,91 ± 0,08 $p_{1,2} < 0,01$	0,18 ± 0,01 $p_{1-4} < 0,05$	10,89 ± 0,53* $p_1 < 0,01$
V – W-256 + ДР + + ПТ + мексидол	14-е сутки	3,82 ± 0,08 $p_{1,3,4} < 0,05$	0,16 ± 0,009 $p_{1,3,4} < 0,05$	15,8 ± 0,91 $p_{2,3,4} < 0,01$
	22-е сутки	3,99 ± 0,08 $p_{1,2,4} < 0,05$	0,13 ± 0,005 $p_{1,4,5} < 0,05$	15,11 ± 0,36 $p_{2-5} < 0,01$

1	2	3	4	5
VI – W-256 + ДР + + ПТ + кардиоксан	14-е сутки	$4,04 \pm 0,06$ $p_{1,3,4} < 0,001$	$0,2 \pm 0,009$ $p_{1-4,6} < 0,05$	$5,11 \pm 0,25$ $p_{1,2,3,5,6} < 0,001$
	22-е сутки	$3,94 \pm 0,08$ $p_{1,2,4} < 0,05$	$0,19 \pm 0,004$ $p_{1-4,6} < 0,05$	$12,8 \pm 0,6^*$ $p_{1,4,5,6} < 0,05$
VII – W-256+ ДР + + ПТ + ксимедон + + мексидол	14-е сутки	$4,07 \pm 0,15$ $p_{1,3,4} < 0,01$	$0,21 \pm 0,008$ $p_{2-6} < 0,01$	$11,61 \pm 0,47$ $p_{1,3,4,6,7} < 0,01$
	22-е сутки	$4,26 \pm 0,14$ $p_{1,2,4} < 0,01$	$0,27 \pm 0,009^*$ $p_{2-7} < 0,001$	$11,67 \pm 0,5$ $p_{1,6} < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к первой группе; p_3 – ко второй группе; p_4 – к третьей группе; p_5 – к четвертой группе; p_6 – к пятой группе; p_7 – к шестой группе; * – статистически значимые различия в группе на 22-е сутки по отношению к 14-м суткам, $p < 0,05$.

В шестой группе (с кардиоксаном) повышение уровня ВГ на 20,6 % и активности ГР в 1,7 раза по отношению к третьей группе сопровождалось отсутствием роста активности Г-6-ФДГ – ее показатель не отличался от такового в третьей группе.

На 22-е сутки эксперимента в контроле отмечалось дальнейшее снижение уровня ВГ (на 15,6 % по сравнению с 14 сутками эксперимента). Во второй и третьей группах концентрация ВГ превышала таковую на 14-е сутки опыта на 20,6 и 19,3 % соответственно ($p < 0,05$), а активность Г-6-ФДГ – на 51,4 и 90,6 % ($p < 0,05$), вероятно, в связи с реализацией адаптивных механизмов после элиминации цитостатиков из организма. Однако эти изменения показателей системы глутатиона в третьей группе не отличались от таковых в контроле.

Достоверное повышение содержания ВГ по сравнению с третьей группой отмечалось в пятой, шестой и седьмой группах на 9,3, 7,9 и 16,7 % соответственно (см. табл. 3). При этом активность ГР и Г-6-ФДГ в пятой группе также превышала таковую в третьей группе на 18,2 и 69,8 % соответственно, а в шестой – на 81,8 и 43,8 %. В седьмой группе активность ГР повышалась в 2,45 раза по сравнению с третьей группой ($p < 0,001$) и достигала исходного показателя у интактных животных. В четвертой группе отмечалось лишь достоверное увеличение активности ГР в 1,6 раза по отношению к третьей группе при отсутствии различий в показателях ВГ и Г-6-ФДГ.

Заключение

Сочетанное использование ксимедона с мексидолом эффективнее, чем раздельное их применение, так как тормозит активацию процессов липопероксидации как на 14-е, так и 22-е сутки эксперимента и повышает резервные возможности системы глутатиона в печени. Кардиоксан уступал комбинации ксимедона с мексидолом в коррекции процессов перекисного окисления липидов и показателей системы глутатиона в печени.

Список литературы

1. Снижение гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии путем регуляции метаболической активности печени: от эксперимента – в клинику / Е. А. Богущ,

- Ю. А. Кинзирская, В. Ю. Кирсанов, Т. А. Богуш. – М. : Изд-во Моск. ун-та, 2007. – 172 с.
2. **Фандеев, О. А.** Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / О. А. Фандеев, С. С. Васечкин, М. Н. Алехин // Кардиология. – 2011. – № 7. – С. 40–46.
 3. **Takemura, G.** Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management / G. Takemura, H. Fujiwara // Progress in cardiovascular diseases. – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 330–352.
 4. Исследование гепатопротективных свойств «ксимедона» / А. Б. Выштакалюк, Н. Г. Назаров, И. В. Зуева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 3. – С. 595–598.
 5. **Сипров, А. В.** Перспективы использования производных 3-оксипиридина как средств, обеспечивающих протекторный эффект против кардиотоксичности антрациклинов / А. В. Сипров // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2006. – № 1. – С. 58–64.
 6. **Кашуро, В. А.** Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кашуро В. А. – Санкт-Петербург, 2009. – 44 с.
 7. **Кадыров, Р. К.** Влияние ксимедона на деструктивные изменения в поджелудочной железе, вызванные ишемией / Р. К. Кадыров // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 15–18.
 8. **Хышиктуев, Б. С.** Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение / Б. С. Хышиктуев, Н. А. Хышиктуева, В. Н. Иванов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – № 3. – С. 13–15.
 9. **Мальцев, Г. Ю.** Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г. Ю. Мальцев, Н. В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69–72.
 10. **Верлан, Н. В.** Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатиона при церебральной ишемии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Верлан Н. В. – Москва, 2008. – 37 с.

References

1. Bogush E. A., Kinzirskaya Yu. A., Kirsanov V. Yu., Bogush T. A. *Snizhenie gepatotoksichnosti protivopukholevoy khimioterapii putem regulyatsii metabolicheskoy aktivnosti pecheni: ot eksperimenta – v kliniku* [Reduction of hepatotoxicity of antitumoral chemotherapy by regulation of liver metabolic activity: from experiment – to hospital]. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta, 2007, 172 p.
2. Fandeev O. A., Vasechkin S. S., Alekhin M. N. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2011, no. 7, pp. 40–46.
3. Takemura G., Fujiwara H. *Progress in cardiovascular diseases*. 2007, vol. 49, no. 5, pp. 330–352.
4. Vyshtakalyuk A. B., Nazarov N. G., Zueva I. V. et al. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2013, vol. 155, no. 3, pp. 595–598.
5. Siprov A. V. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2006, no. 1, pp. 58–64.
6. Kashuro V. A. *Patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie sistemy glutationa v otsenke tsitotoksicheskogo deystviya protivopukholevykh preparatov: avtoref. dis. d-ra med. nauk* [Pathogenetic and diagnostic importance of the glutathione system in evaluation of cytotoxic action of antitumoral drugs: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the doctor of medical sciences]. Saint Petersburg, 2009, 44 p.

7. Kadyrov R. K. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of clinical medicine]. 2012, vol. 5, no. 3, pp. 15–18.
8. Khyshiktuev B. S., Khyshiktueva N. A., Ivanov V. N. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 1996, no. 3, pp. 13–15.
9. Mal'tsev G. Yu., Tyshko N. V. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2002, no. 2, pp. 69–72.
10. Verlan N. V. *Kliniko-farmakologicheskiy analiz sostoyaniya sistemy glutationa pri tserebral'noy ishemii: aftoref. dis. d-ra med. nauk* [Clinical-pharmacological analysis the glutathione system condition in case of cerebral ischemia: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the doctor of medical sciences]. Moscow, 2008, 37 p.

Сипров Александр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра фармакологии и клинической
фармакологии с курсом
фармацевтической технологии,
Медицинский институт, Мордовский
государственный университет
им. Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: alek-s13@mail.ru

Siprova Aleksandr Vladimirovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of pharmacology
and clinical pharmacology with a course
of pharmaceutical technology, Medical
Institute, Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Костина Юлия Александровна

аспирант, Медицинский институт,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: bazunova@yandex.ru

Kostina Yuliya Aleksandrovna

Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

УДК 615.277.3:612.123.35

Сипров, А. В.

Сравнительная оценка изменения показателей перекисного окисления липидов и системы глутатиона в тканях печени крыс с карциномой Walker-256 при использовании производных пиримидина и 3-гидроксипиридина в сочетании с доксорубицином и паклитакселом / А. В. Сипров, Ю. А. Костина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 30–38.