*С. Д. Миннигалева, Н. И. Микуляк,
Р. Р. Магдеев, А. И. Микуляк, Л. В. Ионичева*

АНАЛИЗ МИЕЛОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМЕ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС

Аннотация.

Актуальность и цели: изучение эффективности влияния антиоксидантов – мексидола, пробукола и α -токоферола – на гематологические показатели периферической крови и костного мозга у мышей с карциномой легких Льюис при 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). Циклофосфамид вводили внутривенно в токсической дозе 100 мг/кг начиная с седьмых суток после перевивки опухоли двукратно с интервалом 96 ч мышам линии C₅₇Bl/6.

Результаты. Гематологический анализ периферической крови показал, что на 14-е сутки эксперимента в процессе опухолевого роста у мышей с LLC развивались анемия и лейкопения с резко выраженной лимфопенией. Монотерапия циклофосфамидом усиливала повреждение миело- и эритрокариоцитарного ростков кроветворения с развитием лейкопении и эритроцитопении. При этом количество лейкоцитов уменьшалось преимущественно за счет развития нейтропении, а на 22-е сутки – за счет развития лимфопении. Пробукол и мексидол снижали гематотоксичность, уменьшали повреждающее действие цитостатиков на гранулоцитопоз, препятствовали развитию лимфопении, защищали эритрокариоцитарный росток кроветворения. Это привело к увеличению количества зрелых клеточных элементов гранулоцитарного ростка и снижению степени тяжести лейкопении, а также к нарастанию количества эритроцитов в крови и базофильных и полихроматофильных нормоцитов в костном мозге животных.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения мексидола, пробукола, α -токоферола с циклофосфамидом. Пробукол и мексидол снижают гематотоксичность изученных противоопухолевых препаратов. Препарат сравнения α -токоферол уступал по своей эффективности мексидолу и пробуколу.

Ключевые слова: миелопротекторная активность, антиоксиданты, карцинома легких Льюис.

*S. D. Minnigaleeva, N. I. Mikulyak,
R. R. Magdeev, A. I. Mikulyak, L. V. Ionicheva*

ANALYSIS OF MYELOPROTECTION EFFICIENCY OF ANTIOXIDANTS IN EXPERIMENTAL CYTOSTATIC DAMAGE IN LEWIS LUNG CARCINOMA

Abstract.

Background. The purpose of the article is to study effectiveness of antioxidants' influence such as mexidol, probucol and α -tocopherol on hematological parameters of the peripheral blood and bone marrow of mice with Lewis lung carcinoma in cytostatic therapy.

Materials and Methods. The syngeneic tumor system from the tumor strains bank of RCRC named after N.N. Blokhin of RAMS - Lewis lung carcinoma (LLC) served as a model of tumor growth. LLC tumor tissue was transplanted intramuscularly in the left paw thigh at amount of 1×10^6 cells in Hanks solution ("Biolot", Russia). Cyclophosphamide was introduced intraperitoneally to mice of line C57Bl / 6 in toxic dose of 100 mg / kg, starting from the 7th day after tumor inoculation, twice at an interval of 96 hours.

Results. Hematological analysis of peripheral blood showed that on the 14th day of the experiment in the process of tumor growth in mice with LLC there developed anemia and leukopenia with pronounced lymphopenia. Cyclophosphamide monotherapy aggravated the damage of myelocytic and erythrocytic germs of hematopoiesis with development of leukopenia and erythropenia. The number of leukocytes decreased mainly due to neutropenia, and on the 22nd day through the development of lymphopenia. Probuco and mexidol reduced hematotoxicity, reduced the damaging effect of cytostatics on granulocytopoiesis, hindered development of lymphopenia, protected the erythrocyte germ of hematopoiesis. This resulted in increasement of numbers of mature granulocytic cells, reduced the leukopenia severity, and also increased the number of red blood cells and basophilic and polychromatic normocytes in bone marrow of animals.

Conclusion. The obtained results show effectiveness of the combined use of mexidol, probucol, α -tocopherol with cyclophosphamide. Probuco and mexidol reduce hematotoxicity of the studied anticancer drugs. The α -tocopherol's efficiency is lower than the efficiency of mexidol and probucol.

Key words: myeloprotection efficiency, antioxidants, Lewis lung carcinoma.

Введение

Определенные успехи в лечении злокачественных новообразований, достигнутые в последние годы, обычно связывают с развитием методик хирургического лечения, химио- и биотерапии. Однако полностью решить проблему местной девитализации опухоли без столь мощного фактора, как лучевая терапия, на современном этапе развития онкологии не представляется возможным [1–3]. Поэтому химио- и лучевая терапия по-прежнему являются основными в лечении злокачественных новообразований, однако существенным лимитирующим фактором в достижении максимальной терапевтической эффективности является развитие выраженных токсических побочных эффектов, что может привести к снижению качества жизни пациентов, незапланированным перерывам в лечении. Это ухудшает отдаленные результаты противоопухолевой терапии [4, 5].

Цитостатические препараты – алкилирующие, антиметаболиты, растительные алкалоиды, противоопухолевые антибиотики – по-прежнему широко применяются в современной медицинской практике для лечения злокачественных опухолей различной локализации, гемобластозов, лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний, а также в трансплантологии.

Из-за низкой избирательности они вызывают серьезные побочные эффекты. Одним из основных и частых побочных эффектов большинства ан-

тибластомных средств является миелодепрессия вследствие угнетения костномозгового кроветворения, а также токсического действия их на клетки периферической крови [6]. При этом существует значительная разница в глубине развития и продолжительности гемодепрессии ростков кроветворения при использовании цитостатиков с разным механизмом действия. Так, наибольшей чувствительностью к угнетающему действию антрациклиновых антибиотиков обладает эритроидный росток, далее по мере убывания следуют лимфоидный, миелоидный и тромбоцитарный ростки. Циклофосфан, препарат из класса алкилирующих соединений, токсичен преимущественно в отношении гранулоцитопоза и эритропоза [7]. Из классификации противоопухолевых препаратов по избирательному токсическому действию на лейкопоз антрациклиновые антибиотики в терапевтических дозах примерно в равной степени подавляют гранулоцитопоз и лимфопоз, а циклофосфан угнетает преимущественно лимфопоз [8]. При высоких дозах указанные отличия менее заметны и проявляются оба компонента угнетения лейкопоза. Комплексные соединения платины вызывают отчетливые признаки подавления костномозгового кроветворения с преимущественным угнетением эритропоза [9–11].

Миелодепрессия является одним из основных барьеров на пути увеличения дозировок цитостатиков с целью повышения эффективности терапии. Развивающаяся при этом лейкопения представляет собой один из самостоятельных факторов риска, лежащих в основе развития бактериальных и грибковых инфекций у онкологических больных при интенсивных режимах лечения [12, 13], которые могут привести к летальному исходу.

В период проведения курсовой противоопухолевой химиотерапии у онкологических больных возникает угроза развития тяжелых анемических состояний, что связано с высокой чувствительностью эритронов к токсическому действию цитостатических препаратов [14, 15].

Анемия у онкологических больных может быть усилена химиотерапией и за счет супрессии выработки эндогенного эритропоэтина в почках [16].

Для изучения возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии и «снятия» побочных токсических эффектов циклофосфамида (ЦФ) 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 линии С₅₇В1/6 разводки питомника Научного центра биомедицинских технологий Российской академии медицинских наук «Столбовая» на кафедре физиологии человека с разрешения этического комитета Пензенского государственного университета (ПГУ).

Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария ПГУ 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).

Использовали готовые лекарственные формы цитостатиков:

– циклофосфамид – N'-бис-(β-Хлорэтил)-N'-О-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты – порошок (0,1 г во флаконе); производитель – ОАО «Биохимик» (Россия);

– α-токоферол (α-ТОК) – 6-Ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-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'-(Изопропилидендитио)-бис(2,6-ди-трет-бутилфенол) – таблетки 0,25 г; производитель – Волгоградская фармацевтическая фабрика (Россия).

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).

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 $p < 0,05$.

С целью изучения влияния антиоксидантов на выраженность гематологической токсичности цитостатика циклофосфамид вводили внутрибрюшинно в токсической дозе 100 мг/кг начиная с седьмых суток после перевивки опухоли двукратно с интервалом 96 ч.

Пробукол вводили внутривенно в дозе 50,0 мг/кг в течение 14 дней начиная со дня введения цитостатика. Мексидол вводили также в дозе 50 мг/кг внутримышечно, α-токоферол – в том же режим, в дозе 50 мг/кг внутримышечно. Дозы исследуемых антиоксидантов определены на основе уже описанных в литературе данных других авторов и на результатах собственных предварительных исследований [17, 18]. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Полученные результаты

Гематологический анализ периферической крови показал, что на 14-е сутки эксперимента в процессе опухолевого роста у мышей с LLC развивались анемия и лейкопения с резко выраженной лимфопенией. Химиотерапия ЦФ усиливала анемию и лейкопению. У животных: группы II содержание эритроцитов и гемоглобина снижалось на 23,9 и 17,1 % ($p < 0,05$) соответственно, а количество лейкоцитов на 65 %, преимущественно за счет лимфоцитов, по сравнению с животными группы I (табл. 2). Пробукол и мексидол препятствовали развитию анемии при совместном введении ЦФ и уменьшали выраженность лейкопении (количество лимфоцитов увеличивалось в два раза по сравнению со группой II (LLC + ЦФ)). Препарат сравнения α-токоферол

не влиял на изменения количества лейкоцитов, возникающие в крови под влиянием опухолевого процесса и терапии циклофосфамидом.

Таблица 1

Схема эксперимента по изучению влияния антиоксидантов на гематологическую токсичность и эффективность циклофосфамида

Экспериментальные группы	Условное обозначение групп	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, циклофосфамид	LLC + ЦФ	1×10 ⁶ опухолевых клеток LLC внутримышечно, циклофосфамид внутривенно в дозе 100 мг/кг начиная с седьмых суток два раза с интервалом 96 ч
III – LLC, циклофосфамид, пробукол	LLC + ЦФ + ПРБ	Так же, как и в группе II, пробукол внутривенно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток в течение 14 дней
IV – LLC, циклофосфамид, мексидол	LLC + ЦФ + МЕК	Так же, как и в группе II, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг начиная с седьмых суток в течение 14 дней
V – LLC, циклофосфамид, α-токоферол	LLC + ЦФ + 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 2

Гематологические показатели периферической крови у мышей с карциномой легких Льюис при терапии циклофосфамидом на 14-е сутки эксперимента

Группы животных	Гемоглобин, г/л	Эритроциты (×10 ¹²)	Лейкоциты (×10 ⁹)	Нейтрофилы (×10 ⁹)	Лимфоциты (×10 ⁹)
Интактные	143,4 ± 3,1	8,23 ± 0,18	5,84 ± 0,48	1,70 ± 0,21	4,10 ± 0,32
I – LLC	61,17 ± 1,90 <i>p</i> ₁ < 0,05	3,97 ± 0,09 <i>p</i> ₁ < 0,05	3,52 ± 0,30 <i>p</i> ₁ < 0,05	2,26 ± 0,21	1,28 ± 0,15 <i>p</i> ₁ < 0,05
II – LLC + ЦФ	50,70 ± 3,08 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	3,02 ± 0,20 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	1,23 ± 0,20 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	0,96 ± 0,180 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	0,24 ± 0,04 <i>p</i> _{1,2} < 0,05
III – LLC + ЦФ + ПРБ	58,40 ± 2,70 <i>p</i> ₁ < 0,05	3,48 ± 0,30 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,62 ± 0,18 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	1,37 ± 0,15 <i>p</i> ₂ < 0,05	0,53 ± 0,03 <i>p</i> _{1,2,3} < 0,05
IV – LLC + ЦФ + МЕК	63,60 ± 3,06 <i>p</i> _{1,3} < 0,05	3,96 ± 0,22 <i>p</i> _{1,3} < 0,05	1,88 ± 0,19 <i>p</i> _{1,2,3} < 0,05	1,27 ± 0,11 <i>p</i> ₂ < 0,05	0,50 ± 0,06 <i>p</i> _{1,2,3} < 0,05
V – LLC + ЦФ + α-ТОК	54,80 ± 4,20 <i>p</i> ₁ < 0,05	2,48 ± 0,20 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	1,22 ± 0,12 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	1,04 ± 0,13 <i>p</i> _{1,2} < 0,05	0,16 ± 0,01 <i>p</i> _{1,2} < 0,05

Примечание: *p*₁ рассчитана по отношению к интактной группе; *p*₂ – к группе I (LLC); *p*₃ – к группе II (LLC + ЦФ).

На 22-е сутки эксперимента отмечалась более выраженная анемия у животных групп I (LLC) и II групп (LLC + ЦФ): количество гемоглобина и эритроцитов снижалось до $47,55 \pm 3,68$ г/л и $3,68 \pm 0,23 \times 10^{12}$ /л (группа I) и $43,55 \pm 2,9$ г/л и $2,3 \pm 0,18 \times 10^{12}$ /л (группа II). Пробукол увеличивал количество эритроцитов в крови на 26,9 %, мексидол – на 27,9 % ($p < 0,05$) по отношению к группе с одним циклофосфамидом. Количество лейкоцитов у мышей без лечения к этому моменту не отличалось от уровня интактных мышей.

В группе с монотерапией ЦФ к этому сроку наблюдения регистрировался лейкоцитоз ($12,35 \pm 1,67 \times 10^9$ /л) за счет нейтрофилов, а количество лимфоцитов не отличалось от количества в экспериментальной группе. В группе с пробуколом лейкоцитоз был более выражен, чем в группе LLC + ЦФ: количество лейкоцитов возрастало соответственно до $19,0 \pm 1,5 \times 10^9$ /л и за счет нейтрофилов, при этом в группе с мексидолом число лейкоцитов составило $22,7 \pm 4,5 \times 10^9$ /л, а количество лимфоцитов увеличивалось на 76,3 % ($p < 0,05$). В группе с α -токоферолом картина крови не отличалась от крови животных, получавших только ЦФ в монорежиме.

К 22-м суткам эксперимента развивалась тромбоцитопения как в группе LLC без лечения ($260,1 \pm 27,8, \times 10^9$ /л), так и в группе LLC + ЦФ, при этом терапия ЦФ усиливала тромбоцитопению ($196,6 \pm 7,9 \times 10^9$ /л) на 24,6 % в сравнении с группой II. Антиоксиданты достоверно корригировали тромбоцитопению: пробукол повышал количество тромбоцитов ($280,1 \pm 27,6 \times 10^9$ /л) на 42,8 %, мексидол – на 53 % ($343,3 \pm 33,8 \times 10^9$ /л), а α -токоферол лишь на 15,3 % ($226,2 \pm 18,8, \times 10^9$ /л) по отношению к группе с введением одного ЦФ ($196,1 \pm 7,8, \times 10^9$ /л).

Клеточный состав костного мозга мышей с LLC без лечения к 14-м суткам не отличался от такового у интактных животных, за исключением снижения числа лимфоцитов более чем в два раза.

У мышей с монотерапией ЦФ к этому времени наблюдалось увеличение пролиферативной активности незрелых гранулоцитов и торможение процессов дифференцировки, которое выражалось в нарастании в костном мозге числа бластных в три раза и созревающих форм (миелоцитов и метамиелоцитов) в 2,6 и 5,4 раза соответственно и сокращении количества сегментоядерных нейтрофилов в 5,2 раза в сравнении с нелечеными животными. Количество полихроматофильных нормоцитов уменьшалось в два раза по сравнению с интактными мышами.

В группе III с сочетанным введением ЦФ и пробукола отмечалось увеличение базофильных нормоцитов, увеличение полихроматофильных нормоцитов, в количественном отношении приближающееся к показателям контрольной группы. В группе с мексидолом отмечалось уменьшение количества бластов и достоверное увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов в 2,3 раза по сравнению с животными, получавшими только ЦФ, а количество полихроматофильных нормоцитов увеличивалось в 1,6 раза. В группе с α -токоферолом морфологическая картина костного мозга практически мало чем отличалась от группы II (LLC + ЦФ) (табл. 3).

На 22-е сутки у животных с LLC без лечения клеточный состав костного мозга отличался от интактного достоверным снижением числа лимфоцитов в 3,3 раза. У животных, получавших монотерапию ЦФ, регистрировалось увеличение в два раза количества сегментоядерных нейтрофилов и сокраще-

ние числа базофильных нормоцитов в 2,9 раза и полихроматофильных нормоцитов в 5,8 раза по сравнению с группой I. Пробукол и мексидол на 22-е сутки увеличивали число базофильных нормоцитов в 2,9 и 2,19 раза соответственно по сравнению с группой с монотерапией ЦФ. α -токоферол не корректировал изменений в клеточном составе костного мозга.

Таблица 3

Клеточный состав костного мозга мышей с карциномой легких Льюис при комбинированном применении циклофосфамида и антиоксидантов (14-е сутки эксперимента)

Показатели	Группы животных					
	Интактные	LLC	LLC + ЦФ	LLC + + ЦФ + + ПРБ	LLC + + ЦФ + + МЕК	LLC + + ЦФ + + α -ТОК
Бласты	0,10 $\pm$ 0,06	0,8 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,5 $p_{1,2} < 0,05$	2,3 $\pm$ 0,7 $p_1 < 0,05$	1,07 $\pm$ 0,30 $p_3 < 0,05$	2,9 $\pm$ 0,9 $p_{1,2} < 0,05$
Миелоциты	6,0 $\pm$ 2,3	7,0 $\pm$ 1,4	18,4 $\pm$ 0,6 $p_{1,2} < 0,05$	16,6 $\pm$ 2,0 $p_{1,2} < 0,05$	15,2 $\pm$ 2,3 $p_{1,2} < 0,05$	20,5 $\pm$ 3,9 $p_{1,2} < 0,05$
Метамиелоциты	0,53 $\pm$ 0,10	0,9 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,6 $p_{1,2} < 0,05$	6,2 $\pm$ 0,7 $p_{1,2} < 0,05$	7,7 $\pm$ 1,2 $p_{1,2} < 0,05$	8,1 $\pm$ 1,2 $p_{1,2,3} < 0,05$
Палочко- ядерные нейтрофилы	30,5 $\pm$ 3,5	36,5 $\pm$ 4,8	46,0 $\pm$ 1,2 $p_1 < 0,05$	41,4 $\pm$ 1,6 $p_1 < 0,05$	44,6 $\pm$ 4,6	41,7 $\pm$ 7,0
Сегменто- ядерные нейтрофилы	23,4 $\pm$ 2,1	23,2 $\pm$ 2,6	4,5 $\pm$ 0,2 $p_{1,2} < 0,05$	3,9 $\pm$ 1,6 $p_{1,2} < 0,05$	10,5 $\pm$ 2,0 $p_{1-3} < 0,05$	5,6 $\pm$ 1,0 $p_{1,2} < 0,05$
Нормоциты базофильные	1,67 $\pm$ 0,30	0,90 $\pm$ 0,37	1,3 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,5 $p_{1-3} < 0,05$	2,3 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,7
Нормоциты полихромато- фильные	23,6 $\pm$ 3,7	19,0 $\pm$ 3,8	11,4 $\pm$ 1,6 $p_1 < 0,05$	17,7 $\pm$ 2,4 $p_3 < 0,05$	18,1 $\pm$ 2,1 $p_3 < 0,05$	10,1 $\pm$ 1,6 $p_{1,2} < 0,05$
Моноциты	4,9 $\pm$ 0,5	8,2 $\pm$ 2,2	7,0 $\pm$ 0,6	5,5 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 1,3
Лимфоциты	6,5 $\pm$ 1,9	2,2 $\pm$ 0,3 $p_1 < 0,05$	4,8 $\pm$ 0,6 $p_2 < 0,05$	4,0 $\pm$ 1,2	7,07 $\pm$ 1,20 $p_2 < 0,05$	4,5 $\pm$ 0,3

Примечание: p_1 рассчитана по отношению к интактной группе; p_2 – к группе I (LLC); p_3 – к группе II (LLC + ЦФ).

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что применение пробукола, мексидола и α -токоферола безопасно в терминах его возможного стимулирующего воздействия на рост опухоли. Пробукол и мексидол препятствовали развитию анемии при совместном введении ЦФ и уменьшали выраженность лейкопении, количество лимфоцитов увеличивалось в два раза по сравнению со группой II (LLC + ЦФ). Препарат сравнения α -токоферол не влиял на изменения количества лейкоцитов, возникающие в крови под влиянием опухолевого процесса и терапии циклофосфамидом.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что монотерапия ЦФ приводила к повреждению миело- и эритрокариоцитарного ростков кроветворения с развитием лейкопении и эритроцитопении, тромбоцитопении,

которые регистрировались уже на 14-е сутки эксперимента. Применение пробуккола и мексидола позволило уменьшить повреждающее действие циклофосамида на гранулоцитопоз, при этом в периферической крови увеличивалось количество лейкоцитов, тромбоцитов, а на 22-е сутки опыта в костном мозге достоверно увеличивалось число базофильных нормоцитов, что свидетельствует об уменьшении повреждения эритрокариоцитарного ростка кроветворения. Пробуккол и мексидол препятствовали развитию анемии при совместном введении ЦФ.

Таким образом, пробуккол и мексидол снижают гематотоксичность изученных противоопухолевых препаратов: уменьшают повреждающее действие цитостатиков на гранулоцитопоз, препятствуют развитию лимфопении, защищают эритрокариоцитарный росток кроветворения. Это приводит к увеличению количества зрелых клеточных элементов гранулоцитарного ростка и снижению степени тяжести лейкопении, а также к нарастанию количества эритроцитов в крови и базофильных и полихроматофильных нормоцитов в костном мозге животных.

По своей терапевтической эффективности эти препараты равнозначны, поскольку статистически достоверной разности между значениями отдельных изучаемых показателей нами обнаружено не было. Препарат сравнения α -токоферол уступал по своей эффективности мексидолу и пробукколу.

Список литературы

1. **Гольдберг, В. Е.** Рак легкого и система крови / В. Е. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. В. Новицкий. – Томск, 1992. – 236 с.
2. **Микуляк, Н. И.** Фармакологическая коррекция гемостаза при онкопатологии. Инфузионная адьювантная терапия в профилактике послеоперационных осложнений при онкопатологии : моногр. / Н. И. Микуляк, А. С. Кинзирский. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2012. – 128 с.
3. Гематопротекторные эффекты дикарбамина при курсовом лечебно-профилактическом введении в условиях экспериментального радиогенного повреждения системы крови / И. Я. Моисеева, Л. В. Ионичева, С. А. Никишин, А. И. Зиновьев, В. Е. Небольсин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3. – С. 36–42.
4. **Сипров, В. А.** Антиоксиданты как средства снижения гематотоксичности химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей : моногр. / В. А. Сипров, Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская ; под общ. ред. А. С. Кинзирского. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2012. – 298 с.
5. **Гершанович, М. Л.** Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей / М. Л. Гершанович. – М. : Медицина, 1982. – С. 89–97.
6. К проблемам антиоксидантной коррекции цитостатической супрессии гемопоэза / Л. В. Ионичева, Н. И. Микуляк, И. Я. Моисеева, И. Н. Кустикова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 3–12.
7. **Гольдберг, Е. Д.** Роль гемопоэзинуцирующего микроокружения при цитостатических миелосупрессиях / Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. В. Жданов. – Томск : STT, 1999. – 128 с.
8. **Микуляк, Н. И.** Влияние этилметилгидроксипиридина гемисукцината и мексидола на противоопухолевую активность циклофосфана у мышей с лейкозом L 1210 / Н. И. Микуляк, А. Н. Митрошин, А. И. Микуляк // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15. – № 3. – С. 31–33.

9. **Иванов, С. Д.** Прогнозирование лейкопении на начальных этапах лучевой и химиотерапии больных лимфогранулематозом / С. Д. Иванов // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 121–128.
10. **Карпова, Г. В.** О ранних и отдаленных последствиях действия карбоплатина на систему крови / Г. В. Карпова, Т. И. Фомина, О. Л. Воронова [и др.] // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 11. – С. 530–533.
11. Изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов противоопухолевых антибиотиков при раздельном 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.
12. **Микуляк, Н. И.** Цитостатическая болезнь и перекисное окисление липидов / Н. И. Микуляк, А. И. Микуляк, С. А. Гольдхаур // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2009. – № 4. – С. 87–89.
13. **Chanock, S. J.** Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects / S. J. Chanock, P. A. Pizzo // Semin. Oncol. – 1997. – Vol. 24. – P. 132–140.
14. **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.
15. **Dunphy, F. R.** Erythropoietin reduces anemia and transfusions after chemotherapy with paclitaxel and carboplatin / F. R. Dunphy, T. L. Dunleavy, B. R. Harrison [et al.] // Cancer. – 1997. – Vol. 79, № 8. – P. 1623–1628.
16. **Miller, C. B.** Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer / C. B. Miller, R. J. Jones, S. Piantadosi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 332. – P. 1689–1692.
17. Модификация гематосупрессивного действия излучения дикарбамином / И. Я. Моисеева, Л. В. Ионичева, С. А. Никишин, А. И. Зиновьев, В. Е. Небольсин // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 99–104.
18. **Микуляк, Н. И.** Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении гемостатического потенциала крови у экспериментальных животных с карциномой Уокера-256 / Н. И. Микуляк // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 1. – С. 20–27.

References

1. Gol'dberg V. E., Dygay A. M., Novitskiy V. V. *Rak legkogo i sistema krovi* [Lung cancer and blood circulation system]. Tomsk, 1992, 236 p.
2. Mikulyak N. I., Kinzirskiy A. S. *Farmakologicheskaya korrektsiya gemostaza pri onkopatologii. Infuzionnaya ad"yuvantnaya terapiya v profilaktike posleoperatsionnykh oslozhneniy pri onkopatologii: monogr.* [Pharmacological correction of hemostasis in case of oncopathology. Infusion adjuvant therapy in postoperational complication prophylaxis in case of oncopathology: monograph]. Penza: Izd-vo PGU, 2012, 128 p.
3. Moiseeva I. Ya., Ionicheva L. V., Nikishin S. A., Zinov'ev A. I., Nebol'sin V. E. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2012, no. 3, pp. 36–42.
4. Siprov V. A., Mikulyak N. I., Kinzirskaya Yu. A. *Antioksidanty kak sredstva snizheniya gematotoksichnosti khimio- i luchevoy terapii zlokachestvennykh opukholey: monogr.* [Antioxidants as means of hematotoxicity reduction of chemo- and radiation therapy of malignant tumors: monograph]. Penza: Izd-vo PGU, 2012, 298 p.
5. Gershanovich M. L. *Oslozhneniya pri khimio- i gormonoterapii zlokachestvennykh*

- opukholey* [Complications caused by chemo- and hormonotherapy of malignant tumors]. Moscow: Meditsina, 1982, pp. 89–97.
6. Ionicheva L. V., Mikulyak N. I., Moiseeva I. Ya., Kustikova I. N. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2008, no. 2, pp. 3–12.
 7. Gol'dberg E. D., Dygay A. M., Zhdanov V. V. *Rol' gemopoezindutsiruyushchego mikrookruzheniya pri tsitostaticheskikh mielosuppressiyakh* [Importance of hemopoiesis-inductive microenvironment in case of cytostatic myelosuppressions]. Tomsk: STT, 1999, pp. 121–128.
 8. Mikulyak N. I., Mitroshin A. N., Mikulyak A. I. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2008, vol. 15, no. 3, pp. 31–33.
 9. Ivanov S. D. *Voprosy onkologii* [Problems of oncology]. 2000, vol. 46, no. 2, p. 129.
 10. Karpova G. V., Fomina T. I., Voronova O. L. et al. *Byull. eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2001, vol. 132, no. 11, pp. 530–533.
 11. Mikulyak N. I., Kinzirskaia 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.
 12. Mikulyak N. I., Mikulyak A. I., Gol'dkhaur S. A. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Ser. Meditsina* [Bulletin of Peoples' friendship university of Russia]. 2009, no. 4, pp. 87–89.
 13. Chanock S. J., Pizzo P. A. *Semin. Oncol.* 1997, vol. 24, pp. 132–140.
 14. Mikulyak N. I., Kinzirskaia 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.
 15. Dunphy F. R., Dunleavy T. L., Harrison B. R. et al. *Cancer.* 1997, vol. 79, no. 8, pp. 1623–1628.
 16. Miller C. B., Jones R. J., Piantadosi S. et al. *N. Engl. J. Med.* 1990, vol. 332, pp. 1689–1692.
 17. Moiseeva I. Ya., Ionicheva L. V., Nikishin S. A., Zinov'ev A. I., Nebol'sin V. E. *Voprosy onkologii* [Problems of oncology]. 2013, vol. 59, no. 1, pp. 99–104.
 18. Mikulyak N. I. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2010, no. 1, pp. 20–27.

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

E-mail: smin2005@yandex.ru

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

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

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)

Микуляк Артур Иванович

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

E-mail: mikulyak.artur@gmail.com

Mikulyak Artur Ivanovich

Cardiosurgeon, Federal Center
of Cardio-Vascular Surgery (Penza)
(6 Stasova street, Penza, Russia)

Ионичева Любовь Владимировна

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

E-mail: normphys@mail.ru

Ionicheva Lyubov' Vladimirovna

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.

Анализ миелопротекторной активности антиоксидантов в условиях экспериментального цитостатического повреждения при карциноме легких Льюис / С. Д. Миннигалева, Н. И. Микуляк, Р. Р. Магдеев, А. И. Микуляк, Л. В. Ионичева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 49–59.