

## ОБОСНОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА ГЕМИСУКЦИНАТОМ ГЕМАТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ЖИВОТНЫХ С ПЕРЕВИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

*Миннигалева С.Д., Микуляк Н.И.,  
Гусева Г.В., Петрушова О.П.*

*Кафедра физиологии человека  
ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»  
440025, Пенза, Россия,  
e-mail: normphys@mail.ru*

**Резюме:** Наиболее общим и частым побочным эффектом многих цитостатиков является гематотоксичность и миелодепрессия. Мы изучили характер проявления гематотоксического эффекта цисплатина и возможность его снижения антиоксидантами — мексидолом, этилметилгидроксипиридина гемисукцинатом и  $\alpha$ -токоферолом. Исследования показали, что этилметилгидроксипиридина гемисукцинат и мексидол, в отличие от витамина Е, предупреждали развитие лейкопении после лечения цисплатином. Количество эритроцитов достоверно повышалось только у животных, получавших этилметилгидроксипиридина гемисукцинат. Антиоксиданты также восстанавливали содержание тромбоцитов до уровня интактных животных.

**Ключевые слова:** гематотоксичность, цисплатин, мексидол, этилметилгидроксипиридина гемисукцинат,  $\alpha$ -токоферол.

Наиболее общим и частым побочным эффектом многих цитостатиков является гематотоксичность и миелодепрессия вследствие угнетения кроветворения в костном мозге и клеток периферической крови [1; 3].

При лечении онкологических больных происходит нарушение регуляции ПОЛ в клетках, в частности в эритроцитах [3]. В итоге масса полноценных эритроцитов снижается, и гипоксия тканей усугубляется. При проведении курса противоопухолевой химиотерапии у онкобольных возникает угроза развития тяжелой анемии в связи с повышенной чувствительностью эритронов к токсическому действию цитостатических препаратов. При интенсивных режимах лечения развивающаяся лейкопения является самостоятельным фактором риска развития бактериальных и грибковых осложнений у онкологических больных [5].

В настоящее время существует огромное количество новых цитостатических препаратов. Ведущее место принадлежит препаратам платины, они входят в состав стандартов лечения различных опухолей [4]. Один из представителей этой группы химиотерапевтических препаратов является цисплатин. Нужно отметить, что ограничение применения цисплатина как раз из-за его высокой токсичности (тошнота, рвота, нефротоксичность), кроме того наблюдаются гемато-, ото- и токсическое действие на нервную систему [2].

Эксперименты выполнялись на мышах линии BDF<sub>1</sub> с меланомой B16. Цисплатин вводили внутривенно в дозе 4,0 мг/кг 2 раза с интервалом 120 часов, начиная с 7-х суток. Антиоксиданты мексидол, этилметилгидроксипиридина гемисукцинат и  $\alpha$ -токоферол вводили в дозах 50 мг/кг внутримышечно, начиная с 7-х суток в течение

# Электронный научно-образовательный Вестник

Здоровье и образование в XXI веке

2015, том 17 [7]

14 дней соответственно. Статистическая обработка состояла из расчета средних арифметических значений ( $M$ ), ошибок средних арифметических ( $\pm m$ ), а также определения достоверности различий средних арифметических ( $p$ ) с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Клинический анализ крови показал, что через 2 недели опыта у животных с меланомой В16 развивалась анемия: уровень гемоглобина снижался на 44,3%, эритроцитов — на 20,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми животными. Общее число лейкоцитов не изменялось, однако в лейкоформуле наблюдалась тенденция к снижению количества лимфоцитов и увеличение количества нейтрофилов. Количество тромбоцитов при этом не изменялось во всех опытных группах. При введении цисплатина количество эритроцитов и гемоглобина уменьшалось на 17,07% и 18,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а количество лейкоцитов

на 39,6% по отношению к животным I группы (В16). При этом количество лимфоцитов снизилось на 42% по сравнению с интактными животными при отсутствии различий с I группой.

У животных, получавших этилметилгидроксипиридина гемисукцинат, количество эритроцитов повышалось на 29% ( $p < 0,05$ ), по отношению к группе с монотерапией цисплатином. В группах с мексидолом и  $\alpha$ -токоферолом число эритроцитов не отличалось от этого показателя у мышей I и II групп.

ЭМГП и мексидол достоверно увеличивали число лейкоцитов на 68,3% и 46,4% и лимфоцитов на 34,8% и 33,1% соответственно по отношению к группе с монотерапией ЦП (табл. 1). Количество нейтрофилов у мышей в группе с мексидолом было на 60,3% больше, чем во II группе (с монотерапией ЦП) и не отличалось от уровня животных без лечения. При коррекции ЭМГП количество нейтрофилов увеличивалось в 2 раза по отношению к интактным мышам.

Таблица 1

## Содержание лейкоцитов у животных с меланомой В16 на фоне введения ЦП и антиоксидантов (ЭМГП, мексидола и $\alpha$ -токоферола) 14-е сутки эксперимента

Группы животных	Лейкоциты ( $\times 10^9$ )	Нейтрофилы ( $\times 10^9$ )	Лимфоциты ( $\times 10^9$ )
Интактные	$4,56 \pm 0,29$	$1,32 \pm 0,23$	$2,97 \pm 0,23$
В16	$5,06 \pm 0,74$	$2,49 \pm 0,72$	$2,34 \pm 0,32$
В16 + ЦП	$3,06 \pm 0,34$ $p_{1,2} < 0,05$	$1,21 \pm 0,25$	$1,72 \pm 0,19$ $p_1 < 0,01$
В16 + ЦП + ЭМГП	$5,15 \pm 0,25$ $p_3 < 0,05$	$2,53 \pm 0,2$ $p_{1,3} < 0,05$	$2,32 \pm 0,10$ $p_1 < 0,01$
В16 + ЦП + МЕК	$4,48 \pm 0,26$ $p_3 < 0,01$	$1,94 \pm 0,15$ $p_3 < 0,05$	$2,29 \pm 0,15$ $p_{1,3} < 0,05$
В16 + ЦП + вит. Е	$3,17 \pm 0,28$ $p_{1,2} < 0,05$	$1,25 \pm 0,16$ $p_2 < 0,05$	$1,76 \pm 0,20$ $p_1 < 0,01$

Примечание:  $p_1$  — рассчитана по отношению к интактной группе;  $p_2$  — к группе I (В16);  $p_3$  — к группе II (В16 + ЦП).

К 22-м суткам у мышей с меланомой В16 зарегистрирована тромбоцитопения, число тромбоцитов снижалось в 1,5 раза. Антиоксиданты восста-

навливали содержание тромбоцитов до уровня интактных животных (табл. 2).

Таблица 2

**Гемограмма мышей с меланомой B16 на фоне введения ЦП  
и антиоксидантов (ЭМГП, мексидола и  $\alpha$ -токоферола) на 22-е сутки эксперимента**

Группы животных	Гемоглобин, г/л	Эритроциты ( $\times 10^{12}$ )	Тромбоциты ( $\times 10^9$ )
Интактные	118,57 $\pm$ 4,61	5,26 $\pm$ 0,18	440,0 $\pm$ 42,0
B16	52,83 $\pm$ 3,66 $p_1 < 0,001$	2,95 $\pm$ 0,31 $p_1 < 0,001$	296,7 $\pm$ 35,6 $p_1 < 0,05$
B16 + ЦП	55,57 $\pm$ 4,83 $p_1 < 0,001$	3,50 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,001$	345,7 $\pm$ 31,1 $p_1 < 0,05$
B16 + ЦП + ЭМГП	72,15 $\pm$ 7,50 $p_1 < 0,001$	4,32 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,001$	420,5 $\pm$ 15,5 $p_{2,3} < 0,05$
B16 + ЦП + МЕК	49,17 $\pm$ 3,60 $p_1 < 0,001$	3,38 $\pm$ 0,11 $p_1 < 0,05$	493,3 $\pm$ 26,0 $p_{2,3} < 0,01$
B16 + ЦП + вит. Е	56,16 $\pm$ 3,25 $p_1 < 0,001$	3,47 $\pm$ 0,14 $p_1 < 0,001$	373,2 $\pm$ 24,0

*Примечание:*  $p_1$  рассчитана по отношению к интактной группе;  $p_2$  — к группе I (B16);  $p_3$  — к группе II (B16 + ЦП).

Также на 22-е сутки наблюдалась выраженная анемия у мышей I (B16) и II групп (B16 + ЦП). ЭМГП повышал содержание гемоглобина на 36,5% и эритроцитов в 1,5 раза по отношению к животным с меланомой B16. Уровень лейкоцитов у животных I группы (без лечения) к этому времени уменьшился и достоверно отличался от уровня этого показателя мышей без лечения ( $3,68 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$ ). У животных II группы (с монотерапией ЦП) регистрировалась лейкопения ( $2,53 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$ ) и на 22-е сутки опыта отмечалась более выраженная лимфопения, причем не только по сравнению с интактными животными, но и животными I группы (без лечения) число лейкоцитов уменьшилось на 31,25%, лимфоцитов — на 44,95% по сравнению с I группой (B16). В группах животных с антиоксидантами прослеживалась тенденция к повышению уровня общего числа лейкоцитов, по сравнению с группой, получавших ЦП. Число нейтрофилов во всех экспериментальных группах не отличалось от уровня интактных животных. В группах с ЭМГП, мексидолом и  $\alpha$ -токоферо-

лом содержание лимфоцитов было достоверно выше, чем в группе с монотерапией ЦП.

Таким образом, при введении цисплатина, наиболее эффективно ограничивает снижение числа эритроцитов и гемоглобина только этилметилгидроксипиридина гемисукцинат. Мексидол и этилметилгидроксипиридина гемисукцинат также предупреждают снижение лейкоцитов, особенно лимфоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Микуляк Н.И. Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении гемостатического потенциала крови у экспериментальных животных с карциномой Уокера-256 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2010. № 1. С. 20—27.
2. Миннигалева С.Д. Анализ миелопротекторной активности антиоксидантов в условиях экспериментального цитостатического повреждения при карциноме легких Льюис / Н.И. Микуляк, Р.Р. Магдеев, А.И. Микуляк, Л.В. Ионичева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2014. № 3. С. 49—59.