



Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

2021



Since 1999

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783>

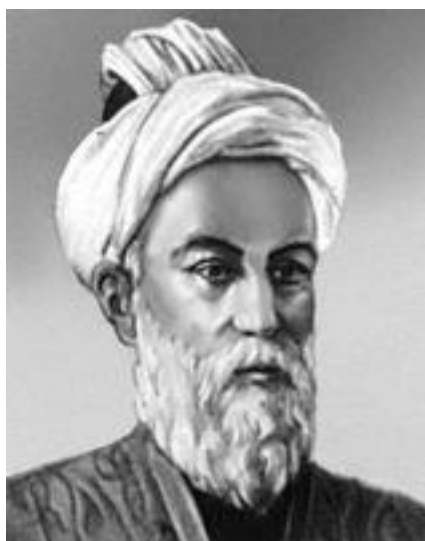
www.i-medlink.com

Вестник "Биомедицина и Социология"

ЭЛ № ФС 77 - 76013

"Scientia Unescamus"

ISSN 2618-8783



Technomed Holdings
e-ISSN – 2618-8783
2021. Volume 6. N°3

TM
Since 2016
2021. Том 6. N° 3

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3>



В Вестнике публикуются научные статьи

**(исследования и практика, обзоры и интересные
случаи из жизни ученых)**

Медико-биологические науки - 14.03.00
Biomedical Sciences

Общая биология - 03.02.00
General Biology

Социологические науки - 22.00.00
Sociological sciences



<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3>

CONTENTS — СОДЕРЖАНИЕ

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-4-11>

THE EFFECT OF CYTOSTATIC DRUGS ON THROMBOCYTOPOIESIS IN RATS WITH WALKER-256 CARCINOMA

Balykova¹ L.A., Siprov¹ A.V., Inchina¹ V.I., Tarasova¹ T.V., Mosina¹ L.M., Korovyakova² E.A., Solovieva¹ M.A., Gvozdkova² E.N., Khaidar² D.A., Saushev¹ I.V.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТРОМБОЦИТОПОЭЗ У КРЫС С КАРЦИНОМОЙ WALKER-256

Балыкова¹ Л.А., Сипров¹ А.В., Инчина¹ В.И., Тарасова¹ Т.В., Мосина¹ Л.М., Коровякова² Э.А., Соловьева¹ М.А., Гвоздиков² Е. Н., Хайдар² Д.А., Саушев¹ И.В.

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-12-19>

HEALTH-SAVING TECHNOLOGIES AS SOCIAL PRACTICES IN THE MODERN RUSSIAN FAMILY

Krul A.S.

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ КАК СОЦИАЛЬНЫЕ ПРАКТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИЙСКОЙ СЕМЬЕ

Круль А.С.

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-20-27>

PERIPHERAL VASCULAR TONE IN YOUNG RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH WITH ENDOTHELIN -1 GENE POLYMORPHISM LYS198ASN

Levitsky S.N., Kurochkina E.L., Sumarokova A.V., Shabalina I.A.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ СОСУДИСТЫЙ ТОНУС У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА С ПОЛИМОРФИЗМОМ LYS198ASN ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1

Левицкий С.Н., Курочкина Е.Л., Сумарокова А.В., Шабалина И.А.

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-28-36>

THE RELATIONSHIP OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF A PLANT SPECIES WITH CHEMICAL COMPOUNDS OF DIFFERENT GROUPS: A STATISTICAL APPROACH

Popov P.L.

СВЯЗЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВИДА РАСТЕНИЙ С ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ РАЗНЫХ ГРУПП: СТАТИСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Попов П.Л.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



RESEARCH ARTICLE | НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

© Balykova L.A., Siprov A.V., Inchina V.I., Tarasova T.V., Mosina L.M., Korovyakova E.A., Solovieva M.A., Gvozdikova E.N., Khaidar D A, Saushev I.V., 2021



<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-4-11>



Принята 10.09.2021 | Accepted 10.09.2021



616-035.1

THE EFFECT OF CYTOSTATIC DRUGS ON THROMBOCYTOPOIESIS IN RATS WITH WALKER-256 CARCINOMA

*Balykova¹ L.A., Siprov¹ A.V., Inchina¹ V.I., Tarasova¹ T.V.,
Mosina¹ L.M., Korovyakova² E.A., Solovieva¹ M.A.,
Gvozdikova² E.N., Khaidar² D A, Saushev¹ I.V.*

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ВЛИЯНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТРОМБОЦИТОПОЭЗ У КРЫС С КАРЦИНОМОЙ WALKER-256

*Балыкова¹ Л.А., Сипров¹ А.В., Инчина¹ В.И., Тарасова¹ Т.В.,
Мосина¹ Л.М., Коровякова² Э.А., Соловьева¹ М.А.,
Гвоздиков² Е. Н., Хайдар² Д.А, Саушев¹ И.В.*

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

Abstract. Among malignant neoplasms of women, breast cancer (BC) takes the leading place and is the cause of high mortality and complications. Side effects in the form of anemia, thrombocytopenia, bleeding, etc. often develop during cytostatic therapy, which is the main method of treatment and prevention of further development of the oncological process. In this regard, the problem of reducing side metabolic disorders remains relevant and creates a search field for the use of drugs aimed at stabilizing functions, both at the cellular and organ levels.

Аннотация. Среди злокачественных новообразований женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место и является причиной высокой смертности и осложнений. Побочные явления в виде анемии, тромбоцитопении, кровотечения и т.д. часто развиваются при проведении цитостатической терапии, которая является основным методом лечения и профилактики дальнейшего развития онкологического процесса. В связи с этим проблема снижения побочных нарушений метаболизма остается актуальной и создает



The aim of the study was to evaluate the effect of cytostatic drugs on thrombocytopoiesis in rats with WALKER-256 carcinoma. The study included 60 rats, which, depending on the type of treatment, were divided into 5 groups. A week after the start of chemotherapy, the greatest increase in the number of platelets was in the presence of liposomal ethylmethylhydroxypyridine succinate. We recorded that the myeloprotective effect was 1/3 better in liposomal ethylmethylhydroxypyridine succinate compared to its non-liposomal form. Therefore, individuals those receiving cytostatic drugs in the treatment of breast cancer need protection from myelopoiesis. In the studies carried out by us, it was shown that oxidative stress occurred in animals against the background of treatment with cytostatics. It was its rapid development that caused damage to the platelet cell membranes. In this regard, we have proposed a drug with a pronounced antioxidant efficacy. The introduction of an antioxidant into the generally accepted standard treatment of a tumor process has made it possible to experimentally select methods for delivering the drug to the targets of damage using liposomal forms. The study obtained data proving the effectiveness of the use of liposomal ethylmethylhydroxypyridine succinate (50 mg / kg), in contrast to its free form, which prevents the development of thrombocytopenia induced by the administration of cytostatic drugs to rats with Walker-256 carcinoma.

Keywords: Breast cancer, Walker-256 carcinoma, megakaryocytes, thrombocytopenia, doxorubicin, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

поисковое поле применения препаратов направленных на стабилизацию функций, как на клеточном так и на органном уровнях. Цель исследования – оценить влияние цитостатических препаратов на тромбоцитопоз у крыс с карциномой WALKER-256. В исследование было включено 60 крыс, которые в зависимости от вида лечения были разделены на 5 групп. Через неделю после начала химиотерапии наибольшее увеличение количества тромбоцитов было на фоне липосомального этилметилгидроксипиридина сукцината. Мы зафиксировали, что миелопротективный эффект был на 1/3 лучше у липосомального этилметилгидроксипиридина сукцинат по сравнению с его нелипосомальной формой. Поэтому особи, получающие цитостатические препараты при лечении рака молочной железы нуждаются в протекции миелопоза. В исследованиях, проводимых нами, было показано, что у животных на фоне лечения цитостатиками возникал оксидативный стресс. Именно его быстрое развитие являлось причиной повреждения клеточных мембран тромбоцитов. В связи с этим нами был предложен препарат с выраженной антиоксидантной эффективностью. Введение антиоксиданта в общепринятое стандартное лечение опухолевого процесса позволило экспериментальным путем подобрать и способы доставки препарата к мишеням повреждения с помощью липосомальных форм. В исследовании получены данные, доказывающие эффективность применения липосомального этилметилгидроксипиридина сукцинат (50 мг/кг) в отличие от свободной его формы, что препятствует развитию тромбоцитопении, индуцированной введением цитостатических препаратов крысам с карциномой Walker-256.

Ключевые слова: Рак молочной железы, карцинома Walker-256, мегакариоциты, тромбоцитопения, доксорубицин, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

REFERENCES

- [1] Troshenkov E.A., Kostin A.A. Problems of diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2015; 2(2):35–43. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-2-35-43>
- [2] Vykhristyuk Yu.V., Roitberg G.E., Dorosh J.V., Karaseva N.V., Akobova R.A. Preventive measures

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Трошенко Е.А., Костин А.А. Проблемы диагностики и лечения первично операбельного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2015;2(2):35-43. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-2-35-43>
- [2] Выхристюк Ю.В., Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Карасева Н.В., Акобова Р.А. Профилактика развития



- against development of breast cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021;2(1):50-56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
- [3] Roitberg G.E., Dorosh Zh.V., Anikeeva O.Yu. Treatment of thrice-negative breast cancer in a patient with metabolic syndrome. Research and Practical Medicine Journal. 2021;8(1):62-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-6>
- [4] Inchina V., Izbastyyeva M., Tarasova T., Ulanova T., Avanesov A., Khaydar D. Antitumor efficacy of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with tamoxifen. Experimental study. Archiv Euromedica. 2020; 10(3): 22-24. DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.4
- [5] Kang X., Kosykh N.E., Levkova E.A., и др. New information technologies for analysis skeleton planar scintigrams of patients with breast cancer // RUDN Journal of Medicine. - 2019. - Т. 23. - №2. - С. 187-196. doi: 10.22363/2313-0245-2019-23-2-187-196
- [6] Kulchenko N., Pashina N. Association of leukocyte activity and DNA fragmentation in men with non-obstructive azoospermia. Georgian Medical News. 2020. № 299. С. 26-29.
- [7] Myandina G. I., Kulchenko N. G., Alhejoj H. The frequency of polymorphism –262 C>T CAT gene of infertile men in the Moscow region. Medical News of North Caucasus. 2019;14(3):478-481. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14116>
- [8] Zhang W., Zhao L., Liu J., Du J., Wang Z., Ruan C., Dai K. Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. Thromb Res. 2012; 130(1): 81-91. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.013.
- [9] Rom J, Bechstein S, Domschke C, Golatta M, Mayer C, Heil J, Thum J, Smetanay K, Windemuth-Kieselbach C, Wallwiener M. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with advanced breast cancer. Anti-cancer drugs. 2014; 25(2): 219-224. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000037
- рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2021;2(1):50-56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
- [3] Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Аникеева О.Ю. Лечение трижды негативного рака молочной железы у пациентки с метаболическим синдромом. Исследования и практика в медицине. 2021;8(1):62-68. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-1-6>
- [4] Inchina V., Izbastyyeva M., Tarasova T., Ulanova T., Avanesov A., Khaydar D. Antitumor efficacy of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with tamoxifen. Experimental study. Archiv Euromedica. 2020; 10(3): 22-24. DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.4
- [5] Канг К., Косых Н.Э., Левкова Е.А., и др. Новые информационные технологии для анализа планарных сцинтиграмм скелета больных с раком груди // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2019. - Т. 23. - №2. - С. 187-196. doi: 10.22363/2313-0245-2019-23-2-187-196
- [6] Kulchenko N., Pashina N. Association of leukocyte activity and DNA fragmentation in men with non-obstructive azoospermia. Georgian Medical News. 2020. № 299. С. 26-29. eLIBRARY ID: 45511968
- [7] Myandina G. I., Kulchenko N. G., Alhejoj H. The frequency of polymorphism –262 C>T CAT gene of infertile men in the Moscow region. Medical News of North Caucasus. 2019;14(3):478-481. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14116>
- [8] Zhang W., Zhao L., Liu J., Du J., Wang Z., Ruan C., Dai K. Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. Thromb Res. 2012; 130(1): 81-91. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.013.
- [9] Rom J, Bechstein S, Domschke C, Golatta M, Mayer C, Heil J, Thum J, Smetanay K, Windemuth-Kieselbach C, Wallwiener M. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with advanced breast cancer. Anti-cancer drugs. 2014; 25(2): 219-224. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000037

Author Contributions. Balykova L. A. – research design, scientific editing; Siprov A. V., Inchina V. I., Tarasova T. V. – literature review, text writing; Mosina L. M., Korovyakova E. A., Solovieva M. A., Gvozdikova E. N., Khaidar D. A., Saushev I. V. – work with bibliographic sources, technical editing.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflicts of interest.

Balykova L. A. – SPIN ID: 2024-5807, ORCID ID: 0000-0002-2290-0013

Siprov A. V. – SPIN ID: 4153-4555; ORCID ID: 0000-0001-8736-3979

Inchina V. I. – SPIN ID: 8616-6518; ORCID ID: 0000-0003-2218-1554

Tarasova T. V. – SPIN ID: 1726-3994; ORCID ID: 0000-0001-9745-9739

Mosina L. M. – SPIN ID: 2390-1111; ORCID ID: 0000-0001-6831-3116



Korovyakova E. A. – SPIN ID: 5031-8133; ORCID ID: 0000-0002-3149-808

Solovieva M. A. – SPIN ID: 2344-7905; ORCID ID: 0000-0001-6605-1458

Gvozdikova E. N. – SPIN ID: 2562-4392\$ ORCH ID: 0000-0002-8037-594X

Khaydar D. A. – SPIN ID: 3830-9356; ORCID ID: 0000-0002-5490-10374

Saushev I. V. – SPIN ID: 1200-4091; ORCID ID: 0000-0003-0514-9114

Вклад авторов. Балыкова Л. А. – дизайн исследования, научное редактирование; Сипров А. В., Инчина В. И., Тарасова Т. В. – обзор литературы, написание текста; Мосина Л. М., Коровякова Э. А., Соловьева М. А., Гвоздикова Е. Н., Хайдар Д. А. Саушев И. В. – работа с библиографическими источниками, техническое редактирование.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Балыкова Л. А. – SPIN ID: 2024-5807, ORCID ID: 0000-0002-2290-0013

Сипров А. В. – SPIN ID: 4153-4555; ORCID ID: 0000-0001-8736-3979

Инчина В. И. – SPIN ID: 8616-6518; ORCID ID: 0000-0003-2218-1554

Тарасова Т. В. – SPIN ID: 1726-3994; ORCID ID: 0000-0001-9745-9739

Мосина Л. М. – SPIN ID: 2390-1111; ORCID ID: 0000-0001-6831-3116

Коровякова Э. А. – SPIN ID: 5031-8133; ORCID ID: 0000-0002-3149-808

Соловьева М. А. – SPIN ID: 2344-7905; ORCID ID: 0000-0001-6605-1458

Гвоздикова Е. Н. – SPIN ID: 2562-4392\$ ORCH ID: 0000-0002-8037-594X

Хайдар Д. А. – SPIN ID: 3830-9356; ORCID ID: 0000-0002-5490-10374

Саушев И. В. – SPIN ID: 1200-4091; ORCID ID: 0000-0003-0514-9114

For citation: Balykova L.A., Siprov A.V., Inchina V.I., Tarasova T.V., Mosina L.M., Korovyakova E.A., Solovieva M.A., Gvozdikova E.N., Khaidar D. A., Saushev I.V. THE EFFECT OF CYTOSTATIC DRUGS ON THROMBOCYTOPOIESIS IN RATS WITH WALKER-256 CARCINOMA // Bulletin "Biomedicine & Sociology". 2021. Vol.6. №3. pp. 4-11. Doi: 10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-4-11.

Для цитирования: Балыкова Л. А., Сипров А. В., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Коровякова Э. А., Соловьева М. А., Гвоздикова Е. Н., Хайдар Д. А., Саушев И. В. ВЛИЯНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТРОМБОЦИТОПОЭЗ У КРЫС С КАРЦИНОМОЙ WALKER-256 // Вестник «Биомедицина и Социология». 2021. №3. Т.6. С. 4-11. Doi: 10.26787/nydha-2618-8783-2021-6-3-4-11.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – основная причина заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире [1]. Также РМЖ занимает лидирующее место по статистическим показателям среди злокачественных новообразований среди женщин [2, 3]. В лечении РМЖ широко используются цитостатики [4]. При проведении противоопухолевой цитостатической терапии часто развиваются различные побочные явления. В связи с этим проблема снижения побочных нарушений метаболизма остается актуальной и создает поисковое поле применения препаратов направленных на стабилизацию функций, как

на клеточном, так и на органном уровнях. Наиболее чувствительной «мишенью» в этом случае является миелосупрессия, которая проявляется анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией, кровотечением и т.д. [5]. Миелосупрессия (myelosuppression) является основной причиной ограничения дозы цитостатиков при лечении рака молочной железы.

В этой связи необходимо применение препаратов, которые способны снижать оксидативный стресс, как первопричину нарушений целостности клеток крови, что приводит к дисфункции всей системы кроветворения. На фоне развития



опухолевого процесса уже наблюдается снижение защитных свойств организма, в том числе и истощение антиоксидантной системы. Лечение цитостатиками усугубляет патологические изменения в мембранах клеток органов. Особенно подвержены нарушениям мембранные структуры клеток крови: тромбоциты, нейтрофилы и другие. Обосновано введение антиоксидантов в комплекс лечебных мероприятий при опухолевом процессе, т.к. действие будет направлено на патогенетический процесс, приводящий к миелосупрессии. Важно учитывать пути доставки антиоксидантного препарата к клеткам мишеням. Экспериментальным путем показано, что липосомальные носители являются лучшим вариантом выбора.

Так же известно, что цитотоксические препараты вызывают выраженный оксидативный стресс в организме в сочетании с последующим истощением антиоксидантной защиты [6, 7], что усиливает угнетение миелопоэтического ростка [8]. Поэтому поиск и использование эффективных методов коррекции тромбоцитопении, возникшей на фоне РМЖ и противоопухолевой терапии является актуальным вопросом современной медицины.

Цель. Оценить влияние цитостатических препаратов на тромбоцитопоз у крыс с карциномой Walker-256.

Материалы и методы. В экспериментальное исследование было включено 60 крыс-самок Wistar средней массой 230 г.

Все процедуры с животными выполнялись согласно правилам «Руководства по уходу и использованию лабораторных животных» (Guide for the care and use of laboratory animals) [12]. Моделирование опухолевого процесса осуществляли введением суспензии клеток карциномы Walker-256 (W-256) (10^6 клеток) под кожу хвоста крыс с последующей гистологической верификацией новообразования светооптическим методом. Использовали официальные лекарственные

формы доксорубина гидрохлорида («Pharmachemie», Нидерланды) в виде 0,04% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида и эндоксана (циклофосфамида) («Baxter oncology», Германия) в виде 0,45% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида. Производное 3-гидроксипиридина мексидол использовали в виде официальной формы (5% водный раствор, «Фармасофт», Россия).

Липосомы получали методом обращения фаз из лецитина и холестерина. Препараты инкапсулировались методом пассивной загрузки. Для создания липосом использовали роторный испаритель Heidolph (Германия) и экструдер LIPEX (Канада). Очистка липосом от свободных фракций осуществлялась с помощью диализа в атмосфере инертного газа. Характеристики липосом оценивались с помощью спектрофотометра Shimadzu (Япония) и анализатора размеров наночастиц NANO-flex (США). Концентрация доксорубина и мексидола в липосомах определялась методом УФ-спектрофотометрии с расчетом степени включения препаратов. Концентрация доксорубина в липосомах соответствовала 1,86 мг/мл, мексидола – 50 мг/мл.

Количество тромбоцитов в крови у экспериментальных животных подсчитывали в камере Горяева. Исследование миелограммы по мазкам костного мозга из бедренной кости крыс с подсчетом числа мегакариоцитов проводилось методом световой микроскопии. Статистическую обработку проводили с расчетом средних арифметических значений (M) и их ошибок (m). Достоверность различий в группах рассчитывали с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными, если $p < 0,05$.

Для цитостатической терапии использовался доксорубин гидрохлорида («Pharmachemie», Нидерланды) 0,04% раствора, который разводили на изотоническом растворе натрия хлорида. Для коррекции нарушений тромбоцитопоза у



крыс с карциномой Walker-256 мы использовали как свободный от липосом, так содержащий липосомы этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол). В обоих случаях мы использовали этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков на протяжении 7 дней.

В экспериментальное исследование было включено 60 крыс-самок Wistar средней массой 230 г. В зависимости от выбранного лечения все животные были разделены на 5 групп: 1 группа (n=12): интактные крысы – с этими животными не производили манипуляции; 2 группа (n=12): крысы с трансплантированной карциномой Walker-256, не получающие лекарственные средства; 3 группа (n=12): крысы с карциномой Walker-256, получающие доксорубина гидрохлорид 4 мг/кг однократно внутривенно на 11-е сутки после введения опухолевых клеток; 4 группа (n=12): крысы с карциномой Walker-256, получающие доксорубина гидрохлорид 4 мг/кг однократно внутривенно на 11-е сутки после введения опухолевых клеток и свободный от липосом этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков; 5 группа (n=12): крысы с карциномой Walker-256, получающие доксорубина гидрохлорид 4 мг/кг однократно внутривенно на 11-е сутки после введения опухолевых клеток и липосомальный этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг внутривенно

ежедневно с начала применения цитостатиков.

Мы выводили из эксперимента по 6 животных из каждой группы на 3-й и 7-й дни после введения цитостатиков. Количество тромбоцитов в крови у экспериментальных животных мы подсчитывали в камере Горяева. Мазки красного костного мозга мы исследовали с помощью световой микроскопии. Особое внимание уделялось подсчету количества мегакариоцитов.

Статистическую обработку проводили с расчетом средних арифметических значений (M) и их ошибок (m). Достоверность различий в группах рассчитывали с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными, если $p < 0,05$.

Результаты. Введение доксорубина крысам с карциномой Walker-256 приводило к развитию тромбоцитопении. Динамика изменения числа тромбоцитов у наблюдаемых групп крыс представлена на рисунке 1. Так, на 3-й день наиболее тяжелую тромбоцитопению мы наблюдали в 3-й группе крыс: уровень тромбоцитов снизился на 37% ($p < 0,01$) по отношению к интактным крысам. Причем, у этой группы животных продолжалось угнетение миелопоэтического ростка почти в 2 раза к седьмому дню эксперимента. У крыс, которые получали липосомальный микседол через неделю наблюдалось динамическое увеличение количества тромбоцитов: на 40,3 % по отношению к 3-й группе животных; на 17,7 % по отношению к 4 группе животных (рис 1).

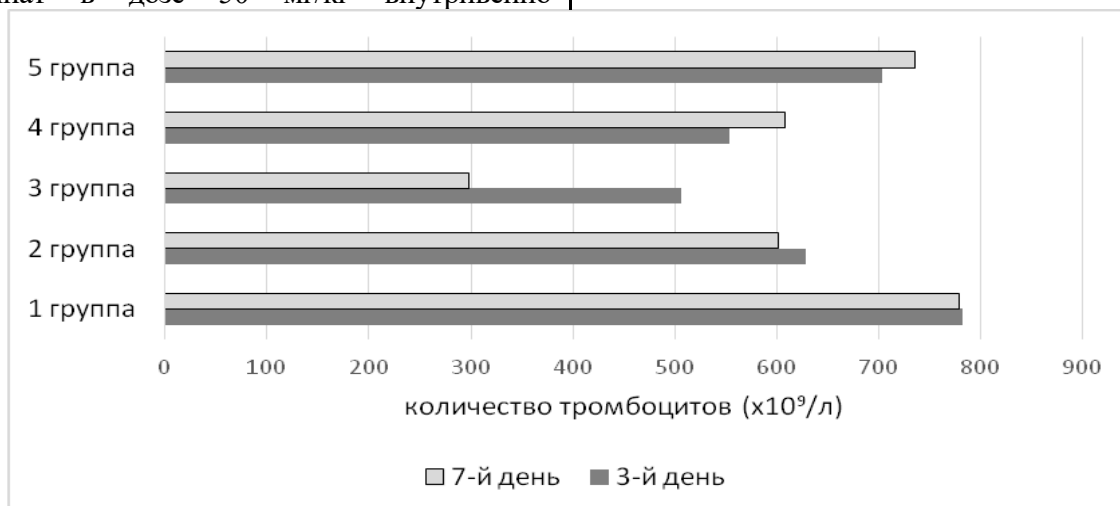




Рис.1. Количество тромбоцитов на 3-й и 7-й дни у наблюдаемых групп крыс после введения цитостатиков.

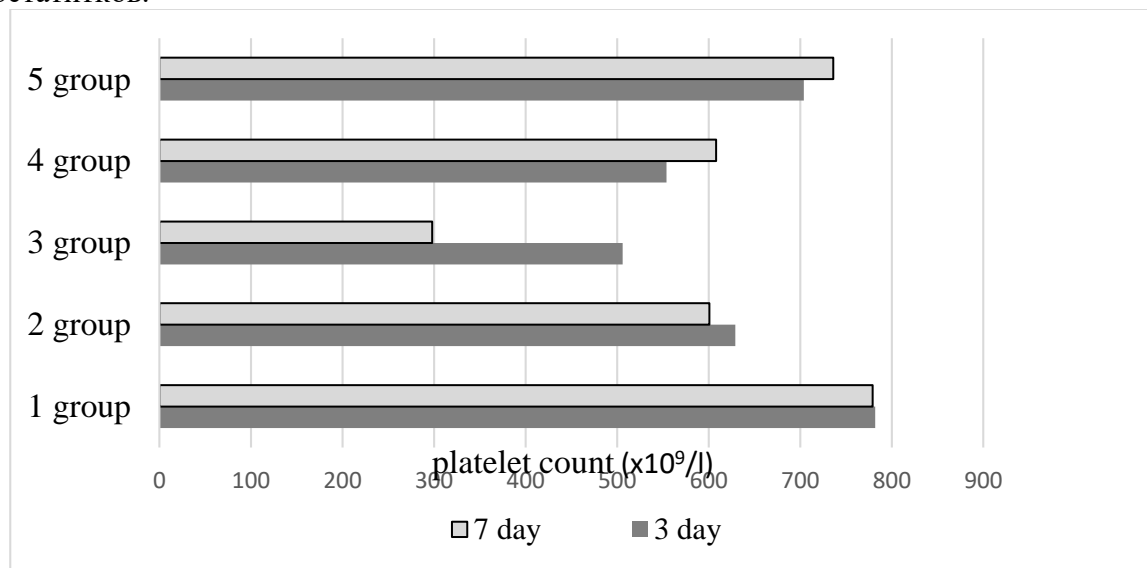


Fig.1. The number of platelets on the 3 and 7 days in the observed groups of rats after administration of cytostatics.

В костном мозге на 3-й день после химиотерапии только у животных 3-ей группы число мегакариоцитов достоверно снижалось на 80% ($p<0,05$). К 7-м суткам число мегакариоцитов в 3-ей группе превышало исходный уровень у интактных крыс в 3 раза, ($p<0,05$). В костном мозге на 3-й день после введения цитостатиков в 4-й группе крыс содержание мегакариоцитов достоверно не отличалось от показателей по этому критерию среди интактных крыс. На 7-й день количество мегакариоцитов в 5-й группе животных было достоверно выше на 58,3% по отношению к исходным значениям; на 56,9% по отношению ко второй группе животных; на 36,3 % по отношению к 4 группе ($p<0,05$).

Обсуждение. Основными токсическими эффектами доксорубина являются анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Причем, гематологическая токсичность этого препарата иногда достигает 4-й степени [8]. Тромбоцитопения может быть обусловлена не только угнетением тромбоцитарного роста гемопоэза, но и прямым повреждающим действием цитостатика на тромбоциты. Известно, что активные формы кислорода вызывают апоптоз тромбоцитов через киназный сигнальный путь,

характерный для некоторых цитостатиков [9]. Рост численности мегакариоцитов в красном костном мозге в первую неделю противоопухолевой терапии можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на развившуюся и сохраняющуюся тромбоцитопению. У животных возникал оксидативный стресс, который являлся причиной дисфункций тромбоцитов, а как следствие нарушений системы свертывания и возникновения кровотечений. Снижение антиоксидантной защиты приводило к более глубоким нарушениям гемопоэза и являлось причиной отмены цитостатика. Однако, на фоне применения липосомального этилметилгидроксипиридина сукцината был зафиксирован на 30% лучший миелопротективный эффект по сравнению с нелипосомальной его формой, что обеспечивает лучшую эффективность препарата.

Наше исследование показало, что сохранение исходного числа тромбоцитов в периферической крови на 7-е сутки после введения цитостатиков на фоне использования липосомального этилметилгидроксипиридина сукцинат сопровождается достоверным нарастанием количества мегакариоцитов в костном мозге по отношению к крысам