

ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ СРЕДСТВА

ВЛИЯНИЕ АНГИОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А. П. Трашков¹, А. Г. Васильев¹, А. Л. Коваленко², А. Ю. Петров¹, В. В. Валеев¹

Проведено исследование влияния препаратов пентоксифиллин и унифузол, обладающих выраженным ангиопротективным и эндотелиопротективным действием, применяемых в качестве средств поддерживающей терапии, на эффективность цитостатической терапии в эксперименте. Показано, что исследуемые препараты не изменяют противоопухолевую и антиметастатическую активность доксорубина и циклофосфана на моделях лимфосаркомы Плисса и карциносаркомы Уокера, а, в ряде случаев, способны потенцировать ее.

Ключевые слова: опухоль; лимфосаркома Плисса; карциносаркома Уокера-256; янтарная кислота; цитостатическая терапия; пентоксифиллин; унифузол.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире разрабатываются десятки новых противоопухолевых препаратов и схем их применения при онкологических заболеваниях. Основными направлениями развития химиотерапии являются увеличение избирательности ее действия на клетки злокачественного новообразования и ассоциированные с ними элементы стромы опухоли и минимизация системного воздействия используемых лекарственных средств на органы и ткани, напрямую не вовлеченные в патологический процесс.

Анализ данных научной литературы убедительно демонстрирует возрастающий интерес онкологов к проблеме взаимодействия новообразований с элементами своего микроокружения и, особенно, с системой кровообращения [4, 13]. Развитие мощной сосудистой сети в тканях опухоли и перитуморальной области является одним из ведущих компонентов патогенеза онкологических заболеваний. При этом, несмотря на то, что механизмы неоангиогенеза, его стадии и структурно-функциональные особенности вновь образованных кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоснабжение опухолевой ткани, являются предметом глубокого изучения, большинство аспектов этого явления на современном этапе представляется недостаточно понятным.

Кроме того, вопрос профилактики и коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванных опухолевым процессом и агрессивным лечением, очень важен при подборе эффективных цитостатических препаратов и выборе тактики химиотерапии новообразований [11]. В качестве средств фарма-

кологической кардиопротекции широко используют антигипертензивные и кардиопротективные препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы), заимствованные из кардиологической практики [2, 14]. При этом практически незамеченной остается проблема ангиопротекции и, в частности, медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, являющейся триггером поражения системы кровообращения [9].

С учетом вышеизложенного целью настоящего экспериментального исследования стало изучение влияния вазоактивных препаратов с доказанной эндотелиопротективной активностью на эффективность химиотерапии (по показателям метастазирования и выживаемости) на моделях злокачественных опухолей крыс различного гистологического типа, обладающих высоким метастатическим потенциалом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 496 самцов-альбиносов серых крыс Wistar (*Rattus norvegicus*, John Berkenhout, 1769) массой тела на момент включения в исследование 200 – 220 г. Животные получены из сертифицированного центра – ФГУП “Питомник лабораторных животных “РАППОЛОВО” (Ленинградская область). Подопытные крысы после поступления из питомника проходили 14-дневный период карантина в карантинном блоке вивария с целью исключения из эксперимента животных с соматической и/или инфекционной патологией. После завершения периода карантина предусматривался дополнительный (1 сут) период адаптации животных к основному помещению вивария.

Содержание, питание и контроль состояния животных, все виды манипуляций и эвтаназию производили в соответствии с нормами биоэтики и законодательства Российской Федерации, регламентирующими работы с использованием лабораторных животных [3, 6, 12].

¹ ГБОУ ВПО СПб Государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

² ФМБА ФГБУН “Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства”, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.

Для моделирования опухолевого процесса использовали штаммы лимфосаркомы Плисса (модель злокачественной лимфомы) и карциносаркомы Уокера-256 (модель солидного рака молочной железы), полученные в лаборатории канцерогенеза и старения НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург). Трансплантацию опухолевых клеток лимфосаркомы Плисса, полученных от животных-доноров, производили в подкожную клетчатку правого бока крыс в объеме 10^3 клеток на животное, трансплантацию карциносаркомы Уокера – внутримышечно в мышцы бедра в объеме 10^6 клеток на животное.

Для экспериментальной химиотерапии применяли препараты, обладающие достаточной, по данным литературы [1, 5, 7], эффективностью в отношении выбранных моделей канцерогенеза – доксорубин (Доксорубин-Эбеве, Эбеве Фарма Гес.м.б. Х. Нфг. КГ, Австрия) для лечения лимфосаркомы Плисса и циклофосфан (ОАО “Биохимик”, Россия) для лечения карциносаркомы Уокера. Доксорубин подопытным животным вводили внутривенно на 2, 5 и 8 сут после трансплантации опухоли в дозе 2 мг/кг. Циклофосфан вводили подопытным животным интраперитонеально однократно на 2 сут после трансплантации опухоли в дозе 35 мг/кг. В качестве средств поддерживающей терапии использовали препараты с доказанным ангиопротективным действием: пентоксифиллин (2 % раствор для инфузии, ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов”, Беларусь) и унифузол (1,4 % раствор для инфузии, натрия L-аргинина сукцинат, ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия). Исследуемые лекарственные средства вводили подопытным животным внутривенно ежедневно в течение 10 сут после трансплантации опухолей в дозе 10 мг/кг (пентоксифиллин) и 12,5 мл/кг (унифузол).

Были сформированы следующие группы:

1. “Лимфосаркома Плисса” ($n = 68$) – крысы с трансплантированной лимфосаркомой, не получающие лечения. Выделяли подгруппы: 1 ($n = 20$) – для анализа продолжительности жизни крыс; 2 ($n = 48 - 12 + 12 + 12 + 12$) – для анализа показателей развития опухоли в контрольных точках исследования.

2. “Лимфосаркома Плисса + доксорубин” ($n = 68$) – крысы с трансплантированной лимфосаркомой, получающие противоопухолевую терапию. Подгруппы: 1 ($n = 20$) – анализ продолжительности жизни; 2 ($n = 48$) – анализ показателей развития опухоли.

3. “Лимфосаркома Плисса + доксорубин + пентоксифиллин” ($n = 68$) – крысы с трансплантированной лимфосаркомой, получающие терапию пентоксифиллином на фоне цитостатического лечения. Подгруппы: 1 ($n = 20$) – анализ продолжительности жизни; 2 ($n = 48$) – анализ показателей развития опухоли.

4. “Лимфосаркома Плисса + доксорубин + унифузол” ($n = 68$) – крысы с трансплантированной лимфосаркомой, получающие терапию унифузолом на фоне цитостатического лечения. Подгруппы: 1 ($n = 20$)

– анализ продолжительности жизни; 2 ($n = 48$) – анализ показателей развития опухоли.

5. “Карциносаркома Уокера” ($n = 56$) – крысы с трансплантированной карциносаркомой, не получающие лечения. Выделяли подгруппы: 1 ($n = 20$) – для анализа продолжительности жизни крыс; 2 ($n = 36 - 12 + 12 + 12$) – для анализа показателей развития опухоли в контрольных точках исследования.

6. “Карциносаркома Уокера + циклофосфан” ($n = 56$) – крысы с трансплантированной карциносаркомой, получающие противоопухолевую терапию. Подгруппы: 1 ($n = 20$) – анализ продолжительности жизни; 2 ($n = 36$) – анализ показателей развития опухоли.

7. “Карциносаркома Уокера + циклофосфан + пентоксифиллин” ($n = 56$) – крысы с трансплантированной карциносаркомой, получающие терапию пентоксифиллином на фоне цитостатического лечения. Подгруппы: 1 ($n = 20$) – анализ продолжительности жизни; 2 ($n = 36$) – анализ показателей развития опухоли.

8. “Карциносаркома Уокера + циклофосфан + унифузол” ($n = 56$) – крысы с трансплантированной карциносаркомой, получающие терапию унифузолом на фоне цитостатического лечения. Подгруппы: 1 ($n = 20$) – анализ продолжительности жизни; 2 ($n = 36$) – анализ показателей развития опухоли.

Оценивали следующие показатели роста и развития экспериментальных опухолей:

1. Динамика роста опухолевого узла (изменение объема опухолевого узла в контрольных точках исследования; 3 взаимно перпендикулярных размера $a \times b \times c$; см³).

2. Торможение роста опухоли:

$$\text{TPO}(\%) = [(V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}) / V_{\text{контроль}}] \times 100 \%,$$

где V – объем опухоли в см³.

Клинически значимый уровень > 50 %.

3. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) подопытных животных (сут).

4. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ):

$$\text{УПЖ}(\%) = [(СПЖ_{\text{(опыт)}} - СПЖ_{\text{(контроль)}}) / СПЖ_{\text{(контроль)}}] \times 100 \%$$

Клинически значимый уровень > 25 %.

5. Частота метастазирования опухоли (по органам) – процент животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе.

6. Среднее число метастазов на 1 животное в каждой группе (по органам).

7. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ), оценка проводилась на 10 сут эксперимента:

$$\text{ИИМ}(\%) = [(A_k \cdot B_k) - (A \cdot B) / A_k \cdot B_k] \cdot 100 \%,$$

где A_k и A – частота метастазирования в органы у крыс контрольной и опытной группы; B_k и B – среднее число метастазов в органе 1 животного в контрольной

и опытной группах. Клинически значимый уровень $> 75\%$.

Статистический анализ первичных данных производили при помощи пакета программ SPSS for Windows. Данные приведены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных в выборочных совокупностях производилась расчетом критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок производилось при помощи t -критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и U -критерия Манна – Уитни (при распределении вариант, отличном от нормального). Сравнение средних данных зависимых выборок производилось при помощи χ^2 -критерия Фридмана. Точные доверительные интервалы рассчитывали по методу Клоппера – Пирсона при помощи программы CONFINT.

Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация крысам клеток лимфосаркомы Плисса и карциносаркомы Уокера приводила к развитию опухолей в 100% случаев. Продолжительность жизни подопытных животных приведена в табл. 1.

Полученные результаты указывают на неодинаковую степень ответа используемых моделей опухолевого роста на цитостатическую терапию.

Развитие лимфосаркомы характеризовалось высокой инвазивной и метастатической активностью опухоли, что приводило к быстрой гибели крыс. Проводимое лечение доксорубицином лишь незначительно увеличивало среднюю продолжительность жизни животных (на 11% , $p = 0,111$). Включение в схему противоопухолевой терапии ангиопротективных препаратов выявило тенденцию к увеличению исследуемого показателя. Продолжительность жизни крыс, получавших пентоксифиллин и унифузол в дополнение к доксорубину, увеличивалась в среднем на $5,3$ и 6 сут, соот-

ветственно (отличие от показателей группы нелеченных животных – $p = 0,002$ и $p = 0,003$, соответственно). Однако достоверных отличий показателей длительности жизни от группы крыс-опухоленосителей, получавших только цитостатик, у животных, получавших ангиопротекторы, не установлено ($p > 0,05$). Клинически значимый уровень изучаемого показателя ($> 25\%$) также не был достигнут ни в одной группе крыс с лимфосаркомой Плисса (табл. 1).

Сравнительно медленно развивающаяся карциносаркома Уокера оказалась более чувствительной к проводимой терапии. Введение подопытным животным циклофосфана способствовало статистически значимому увеличению продолжительности жизни в среднем на 31% ($p = 0,007$). Сочетанное применение препарата унифузол с используемым цитостатиком оказало дополнительное влияние на исследуемый показатель у крыс, увеличивая его в среднем на $11,8$ сут ($p = 0,001$). Использование пентоксифиллина в схеме лечения экспериментальной опухоли достоверно не приводило к изменению терапевтической активности циклофосфана (табл. 1).

Средняя продолжительность жизни животных является интегральным показателем, во многом обусловленным динамикой развития первичного опухолевого узла и интенсивностью распространения новообразования в организме. Применение доксорубина для лечения лимфосаркомы Плисса способствовало выраженному подавлению развития опухоли на начальных этапах исследования. На 10 и 15 сут от момента трансплантации опухоли у животных, получавших цитостатик, величина первичного узла лимфосаркомы была статистически значимо в среднем на $14,0$ см³ (10 сут, $p = 0,041$) и на $23,0$ см³ (15 сут, $p = 0,046$) меньше, чем в группе нелеченных крыс. К окончанию периода наблюдений за динамикой роста первичного узла новообразования (20 сут) средний объем массы опухоли между группами нелеченных животных и животных, получавших цитостатик, были сопоставимы ($p = 0,140$).

Таблица 1. Влияние применения вазоактивных препаратов на фоне цитостатической терапии на продолжительность жизни подопытных животных ($M \pm SE$)

Группа	СПЖ, сут	УПЖ, %
Лимфосаркома Плисса	$27,4 \pm 1,15$	—
Лимфосаркома Плисса + доксорубин	$30,5 \pm 1,50$	11,3
Лимфосаркома Плисса + доксорубин + пентоксифиллин	$32,7 \pm 0,94^1$	19,3
Лимфосаркома Плисса + доксорубин + унифузол	$33,4 \pm 1,54^1$	21,9
Карциносаркома Уокера	$32,3 \pm 3,01$	—
Карциносаркома Уокера + циклофосфан	$42,2 \pm 2,71^2$	30,7*
Карциносаркома Уокера + циклофосфан + пентоксифиллин	$40,5 \pm 5,62$	25,4*
Карциносаркома Уокера + циклофосфан + унифузол	$44,1 \pm 3,10^2$	36,5*

* Клинически значимый уровень ($> 25\%$), ¹ – отличия от группы “Лимфосаркома Плисса” достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$), ² – отличия от группы “Карциносаркома Уокера” достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$).

Включение в схему противоопухолевого лечения лимфосаркомы Плисса ангиопротекторных препаратов приводило к увеличению эффективности доксорубина. Уже на 5 сут исследования объемы опухоли у крыс, получавших пентоксифиллин и унифузол на фоне цитостатической терапии, были достоверно меньше, чем у нелеченных крыс в среднем на $7,5 \text{ см}^3$ ($p = 0,048$) и на $7,7 \text{ см}^3$ ($p = 0,041$), соответственно. В дальнейшем на фоне введения препарата пентоксифиллин динамика роста первичного опухолевого узла не имела статистически значимых отличий от группы животных, получавших только доксорубин (табл. 2, рис. 1).

В то же время применение унифузола способствовало значительно большему усилению ингибирующего влияния доксорубина на рост лимфосаркомы (табл. 2). На 10 сут эксперимента (окончание введения унифузола) первичный узел опухоли в группе крыс, получавших исследуемый препарат, был не только достоверно меньше, чем в группах нелеченных животных и животных, получавших только цитостатик, в среднем на $31,4 \text{ см}^3$ ($p < 0,001$) и на $17,4 \text{ см}^3$ ($p = 0,002$), соответственно, но это уменьшение являлось также клинически значимым (56,1 %, табл. 2).

Высокая эффективность сочетанного применения ангиопротекторов с доксорубином на модели лимфосаркомы Плисса подтверждается результатами анализа влияния терапии на метастатическую активность новообразования (табл. 3).

Полученные данные дополнительного ингибирования метастазирования опухоли при использовании исследуемых ангиопротекторов (пентоксифиллина и особенно унифузола), вероятно, связаны с затруднением образования интраваскулярных конгломератов опухолевых клеток с тромбоцитами и их адгезии к интактным эндотелиоцитам за счет улучшения реологических свойств крови и снижения ее прогемостатического потенциала при включении в схему противоопухолевой терапии [8, 10]. При этом обращает на себя внимание факт незначительных различий в механизмах воздействия этих препаратов на пути распространения лимфосаркомы: пентоксифиллин в большей степени, чем унифузол, усиливает антиметастатический эффект доксорубина при гематогенном метастазировании опухоли, а унифузол значительно сильнее потенцирует действие цитостатика, направленное на ингибирование лимфогенного метастазирования лимфосаркомы (табл. 3).

Более высокая чувствительность карциносаркомы Уокера к проводимому лечению проявилась и при анализе динамики роста первичного узла опухоли. На первых этапах развития новообразования (10 – 20 сут эксперимента) на фоне терапии циклофосфаном наблюдалось выраженное, клинически значимое торможение роста опухоли (табл. 2). Использование ангиопротекторных препаратов не приводило к изменению терапевтической активности циклофосфана на иссле-

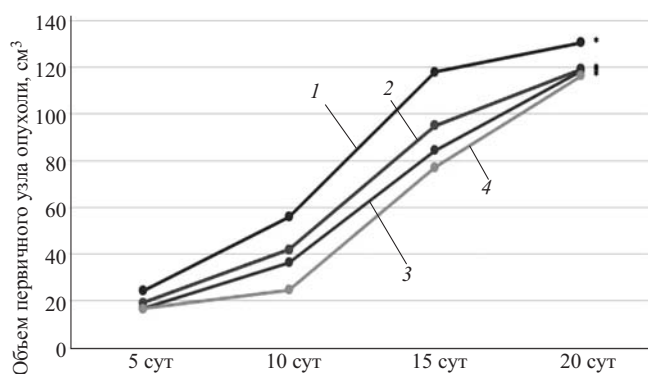


Рис. 1. Влияние вазоактивных препаратов на динамику роста первичного опухолевого узла лимфосаркомы Плисса на фоне цитостатической терапии. Примечание: ЛФС – группа “Лимфосаркома Плисса” (1), ЛФС + ДОКС – группа “Лимфосаркома Плисса + доксорубин” (2), ЛФС + ДОКС + ПЕНТ – группа “Лимфосаркома Плисса + доксорубин + пентоксифиллин” (3), ЛФС + ДОКС + УНФ – группа “Лимфосаркома Плисса + доксорубин + унифузол” (4).

* Достоверность $p < 0,05$, при сравнении с начальными показателями.

дуемой модели опухолевого роста – на всем протяжении эксперимента объем узла карциносаркомы у крыс групп, получавших поддерживающую терапию, был сопоставим с таковым показателем у животных, получавших только цитостатический препарат (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2. Влияние применения вазоактивных препаратов на торможение роста опухолей на фоне цитостатической терапии

Группа	Срок, сут	ТРО, %
Лимфосаркома Плисса	—	—
Лимфосаркома Плисса + доксорубин	5	21,0
	10	25,0
	15	19,5
	20	8,7
Лимфосаркома Плисса + доксорубин + пентоксифиллин	5	30,9
	10	35,0
	15	28,5
Лимфосаркома Плисса + доксорубин + унифузол	5	31,7
	10	56,1*
	15	34,7
Карциносаркома Уокера	5	31,7
	10	56,1*
	15	34,7
Карциносаркома Уокера + циклофосфан	5	31,7
	10	82,0*
	20	53,2*
Карциносаркома Уокера + циклофосфан + пентоксифиллин	10	90,2*
	20	71,2*
	30	32,8
Карциносаркома Уокера + циклофосфан + унифузол	10	85,2*
	20	75,5*
	30	24,4

* Клинически значимый уровень (> 50 %)

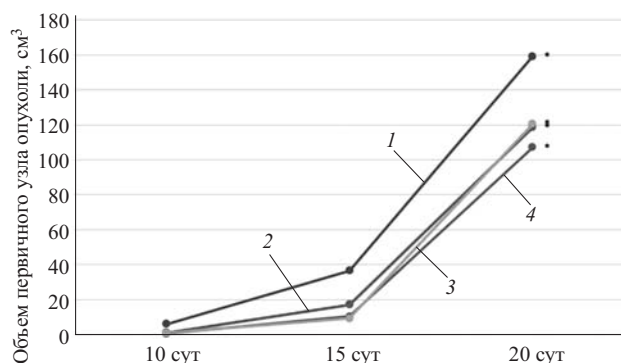


Рис. 2. Влияние вазоактивных препаратов на динамику роста первичного опухолевого узла карциносаркомы Уокера на фоне цитостатической терапии. КУ – группа “Карциносаркома Уокера” (1), КУ + ЦФ – группа “Карциносаркома Уокера + циклофосфан” (2), КУ + ЦФ + ПЕНТ – группа “Карциносаркома Уокера + циклофосфан + пентоксифиллин” (3), КУ + ЦФ + УНФ – группа “Карциносаркома Уокера + циклофосфан + унифузол” (4).

* Достоверность $p < 0,05$, при сравнении результатов лечения крыс, получавших поддерживающую терапию и получавших только цитостатический препарат.

На фоне значительного ингибирования роста первичного опухолевого узла карциносаркомы анализ результатов антиметастатической активности циклофосфана, в том числе и при включении в терапевтическую схему пентоксифиллина и унифузола, выглядит менее обнадеживающим. Ни в одной из экспериментальных групп, получавших лечение, не удалось достигнуть клинически значимого уменьшения темпов метастазирования опухоли (табл. 3). При этом статистически значимых отличий между средними величинами, отражающими интенсивность метастазирования карцино-

саркомы, между группами крыс, получавшими ангиопротекторы на фоне цитостатической терапии, и группой животных, получавших только циклофосфан, не установлено ($p > 0,05$).

В рамках нашего исследования объяснить наблюдаемый феномен различного ответа первичного узла и метастазов карциносаркомы Уокера на исследуемые схемы противоопухолевого лечения невозможно. Вероятно, имеет место глубокое различие в тонких механизмах гематогенной диссеминации используемых моделей опухолевого роста и/или антиметастатическое действие циклофосфана недостаточно выражено. Этот вопрос нуждается в дополнительных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Модели опухолевого роста (лимфосаркома Плисса и карциносаркома Уокера-256) обладают высокими темпами роста и распространения в организме подопытных животных, достаточными для получения объективных данных по анализу влияния на рост новообразований различных цитостатических препаратов и средств поддерживающей терапии.

2. Применяемые в качестве потенциальных средств поддерживающей терапии препараты с выраженным ангиопротективным и эндотелиопротективным действием пентоксифиллин (2 % раствор, вводимый внутривенно ежедневно в течение 10 сут после трансплантации опухолей в дозе 10 мг/кг) и унифузол (1,4 % раствор, вводимый внутривенно ежедневно в течение 10 сут после трансплантации опухолей в дозе 12,5 мг/кг) не снижают терапевтическую эффективность доксорубина и циклофосфана на изучаемых моделях переносимых опухолей.

Таблица 3. Влияние применения вазоактивных препаратов на фоне цитостатической терапии на метастатическую активность экспериментальных опухолей (M ± SE)

Группа	Орган	ЧМ (%), [95% ДИ]	СЧМ	ИИМ, %
Лимфосаркома Плисса	печень	67, [34,9 – 90,1]	4,1 ± 1,20	—
	л/у	75, [42,8 – 94,5]	6,3 ± 2,22	—
Лимфосаркома Плисса + доксорубин	печень	27, [6,0 – 61,0] ¹	2,3 ± 0,91	77,4*
	л/у	36, [10,9 – 69,2] ¹	2,0 ± 0,88 ¹	84,8*
Лимфосаркома Плисса + доксорубин + пентоксифиллин	печень	17, [2,1 – 48,4] ¹	2,8 ± 1,04	82,7*
	л/у	33, [9,9 – 65,1] ¹	3,1 ± 1,15 ¹	78,3*
Лимфосаркома Плисса + доксорубин + унифузол	печень	22, [2,8 – 60,0] ¹	3,0 ± 1,01	76,0*
	л/у	33, [7,5 – 70,1] ¹	1,4 ± 0,63 ¹	90,2*
Карциносаркома Уокера	легкие	75, [42,8 – 94,5]	9,1 ± 3,33	—
Карциносаркома Уокера + циклофосфан	легкие	33, [9,9 – 65,1] ²	7,0 ± 2,82	66,2
Карциносаркома Уокера + циклофосфан + пентоксифиллин	легкие	42, [15,2 – 72,3] ²	10,2 ± 3,55	37,2
Карциносаркома Уокера + циклофосфан + унифузол	легкие	50, [21,9 – 78,9]	11,0 ± 3,80	19,4

Примечание: ЧМ – частота метастазирования, 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал, * – клинически значимый уровень ($> 75 %$), ¹ отличия от группы “Лимфосаркома Плисса” достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$), ² отличия от группы “Карциносаркома Уокера” достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$).

3. На модели лимфосаркомы Плисса выявлено достоверное различие между действием изученных препаратов: пентоксифиллин в большей степени усиливает антиметастатический эффект доксорубина при гематогенном метастазировании опухоли, а унифузол значительно сильнее потенцирует действие цитостатика, направленное на ингибирование лимфогенного метастазирования лимфосаркомы.

4. Инфузионный препарат унифузол (1,4 % раствор натрия-L-аргинина сукцината) может быть рекомендован для доклинических испытаний в качестве лекарственного средства, обладающего способностью повышать эффективность цитостатической терапии (по параметру торможение метастазирования).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Ю. Алимжанов, И. Ш. Чакеев, Б. Н. Лепшин и др., *Вестник КРСУ*, **5**(14), 11 – 14 (2014).
2. Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов и др., *Consilium Med. Кардиосоматика*, **4**(3), 65 – 69 (2012).
3. ГОСТ 33044 – 2014, Принципы надлежащей лабораторной практики” (OECD Guide 1:1998, IDT).
4. Б. Н. Жуков, Е. В. Костяева, В. Е. Костяев и др., *Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции “Посттромботическая болезнь”*, СПбГУ, Санкт-Петербург (2009), сс. 14 – 16.
5. О. В. Красникова, А. С. Гордеев, К. Н. Контрщикова и др., *Вестник Нижегородского гос. универ. им. Н. И. Лобачевского*, **5**(1), 105 – 109 (2011).
6. А. И. Матюшин, В. С. Осняч, Т. Н. Павлова, *Деонтология медико-биологического эксперимента*, Москва(1987).
7. Е. В. Овсянко, К. К. Дмитриева, Ю. В. Пахомова и др., *Материалы I Всероссийской науч.-практ. конференции с международным участием “Вопросы патогенеза типовых патологических процессов”*, Новосибирск (2009), сс. 279 – 281.
8. Т. Н. Опакова, *Вестник новых мед. технол.*, **4**(XVIII), 148 – 149 (2011).
9. Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов, *Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*, Изд-во СПбГМУ, Санкт-Петербург (2008), сс. 4 – 38.
10. Т. В. Тимченко, Л. И. Щербакова, В. А. Компанцев, *Совр. пробл. науки и образов.*, **1**(2), (2015).
11. К. В. Шуйкова, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин и др., *Атмосфера. Новости кардиол.*, № 3, 9 – 19 (2012).
12. *European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*, Strasbourg, 18.III.1986, European Treaty Series, № 123 (1986).
13. R. Folberg, M. J. C. Hendrix, A. J. Maniotis, *Am. J. Pathol.*, **156**, 361 – 381 (2000).
14. S. Legha, Y. Wang, D. Mackay, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 411 – 418 (1982).

Поступила 17.02.16

INFLUENCE OF ANGIOPROTECTOR DRUGS ON THE EFFICACY OF CYTOSTATIC THERAPY (EXPERIMENTAL STUDY)

A. P. Trashkov¹, A. G. Vasil'ev¹, A. L. Kovalenko², A. Yu. Petrov¹, and V. V. Valeev¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, ul. Litovskaya 2, St. Petersburg, 194100 Russia

² Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019 Russia

The influence of angioprotector and endothelium-protector drugs pentoxifylline and unifuzol as components of supportive therapy on the efficacy of combined cytostatic treatment has been experimentally studied. It is established that pentoxifylline and unifuzol do not affect the antitumor and antimetastatic activity of doxorubicin and cyclophosphan with respect to Pliss lymphosarcoma and Walker 256 carcinosarcoma, and in some cases even potentiate the effect of cytostatic therapy.

Keywords: tumor; Pliss lymphosarcoma; Walker 256 carcinosarcoma; succinic acid; cytostatic therapy; pentoxifylline; unifuzol.