

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-7-12

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА И 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА В СОЧЕТАНИИ С АНТИБЛАСТОМНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НА УРОВЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЕМЕННИКАХ КРЫС С КАРЦИНОМОЙ WALKER-256

А. В. Сипров, Э. В. Романова, М. В. Сипрова, Н. Д. Волкова,
В. А. Кузнецова, М. Ю. Макарова, П. И. Скопин¹

В эксперименте изучено влияние отдельного и сочетанного введения ксимедона (100 мг/кг однократно ежедневно 10 дней внутримышечно с 11 сут после имплантации клеток карциномы Walker-256) и мексидола (50 мг/кг однократно ежедневно 10 дней внутримышечно с 11 сут после имплантации опухолевых клеток) на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), глутатиона восстановленного, активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ткани семенников у крыс на фоне применения доксорубина и циклофосамида. Показано, что ксимедон, сопоставимо с мексидолом, препятствует накоплению продуктов ПОЛ в ткани семенников на 3 сут после введения цитостатиков, снижая содержание триеновых конъюгатов (на 33 %) и оснований Шиффа (на 54 %), в сравнении с введением только цитостатиков. При этом активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возрастает на 48,6 и 57 %, соответственно ($p < 0,05$) с параллельным увеличением уровня восстановленного глутатиона в 4 раза, по сравнению с применением только антибластомных средств. На 10 сут после введения цитостатиков ксимедон эффективнее мексидола (на 17,4 %, $p < 0,05$) снижает уровень малонового диальдегида в ткани семенников. Комбинация ксимедона и мексидола эффективнее их отдельного применения снижает содержание продуктов ПОЛ в течение всего периода наблюдения (3 и 10 сут после применения антибластомных средств) и повышает активность глутатионредуктазы (на 3 сут — на 34,6 и 23 % больше в сравнении с отдельным введением ксимедона и мексидола, на 10 сут — на 25 и 34 %, соответственно ($p < 0,05$), и уровень глутатиона восстановленного (на 3 сут — на 54 и 77 % больше, чем при отдельном использовании ксимедона и мексидола, на 10 сут — на 48 и 53 %, соответственно ($p < 0,05$) в ткани семенников у крыс с карциномой Walker-256 на фоне доксорубина и циклофосамида.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов; глутатион; доксорубин; циклофосамид; ксимедон; мексидол; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной противоопухолевой терапии с использованием новых и традиционных цитостатиков и рост доли излеченных от заболевания лиц актуализируют вопрос сохранения репродуктивного здоровья пациентов [5]. Наиболее неблагоприятное действие на мужскую репродукцию оказывают алкилирующие цитостатики, а также антрациклины [1, 11]. Выявлена существенная роль усиления цитостатиками окислительных процессов в тестикулах в развитии дисфункции семенников с подавлением сперматогенеза [10, 12].

Активные формы кислорода негативно влияют на пролиферативно-дифференцировочный потенциал клеток сперматогенного эпителия, угнетают выработку тестостерона клетками Лейдига, дестабилизируют мембраны сперматозоидов, повреждают их ДНК и индуцируют апоптоз [15]. Эти обстоятельства с патогенетической точки зрения обосновывают целесообразность исследования цитопротекторов с антиоксидантной активностью в снижении гонадотоксичности противоопухолевых лекарственных средств (ЛС). В ряде экспериментальных работ установлена ограниченная эффективность растительных средств с антиоксидантными свойствами, а также карнитина в уменьшении повреждения гонад цитостатиками крыс-самцов [9, 10, 14, 15]. Ранее установлены кардиопротективный и миелопротективный эффекты производных

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», Медицинский институт Россия, 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68.

3-гидроксипиридина и пиримидина при доксорубицин- и таксансодержащей химиотерапии [6, 7]. Производное пиримидина ксимедон обладает антиоксидантным эффектом [3] и эффективнее мексидола снижает выраженность анемии у животных при добавлении его к противоопухолевым ЛС в эксперименте [6]. Вместе с тем проявления тестикулопротекторных свойств ксимедона и мексидола в условиях антибластомной лекарственной терапии остаются неизученными.

Целью настоящего исследования явилось исследование влияния раздельного и комбинированного введения производных пиримидина и 3-гидроксипиридина — ксимедона и мексидола на параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и глутатионового звена антиоксидантной защиты в тканях семенников крыс с карциномой Walker-256 на фоне применения доксорубицина и циклофосфамида.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 94 крысах-самцах линии Вистар массой 150–250 г из филиала “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА (Московская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария Мордовского государственного университета при естественном световом режиме на стандартном корме при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Мордовского государственного университета. 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 доксорубицина 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 пиримидина ксимедон использовали в форме субстанции (ФГУП НИИ “Кристалл”, Россия) в виде 10 % раствора в изотоническом растворе натрия хлорида, производное 3-гидроксипиридина мексидол — в виде официальной формы (5 % водный раствор, “Фармасофт”, Россия).

Животные были распределены на 7 групп по 12–14 особей в каждой: 1-я группа — интактные крысы; 2-я группа — “W-256” — крысы с трансплантированной карциномой Walker-256, не получавшие ЛС; 3-я группа — “W-256 + доксорубицин” — крысы с трансплантированной карциномой Walker-256, получавшие доксорубицина гидрохлорид в дозе 4 мг/кг однократно внутривентрально на 11 сут после введения

опухолевых клеток; 4-я — “W-256 + доксорубицин + циклофосфамид” — крысы с трансплантированной карциномой W-256, получавшие комбинацию доксорубицина гидрохлорида в дозе 4 мг/кг и эндоксана (циклофосфамида) в дозе 45 мг/кг однократно внутривентрально на 11 сут после введения опухолевых клеток; 5-я группа — “W-256 + доксорубицин + циклофосфамид + ксимедон” — крысы с трансплантированной карциномой Walker-256, получавшие цитостатики в аналогичном 4-й группе режиме и ксимедон в дозе 100 мг/кг внутримышечно ежедневно с начала применения цитостатиков в течение 10 сут; 6-я группа — “W-256 + доксорубицин + циклофосфамид + мексидол” — крысы с трансплантированной карциномой W-256, получавшие цитостатики в вышеуказанном режиме и мексидол в дозе 50 мг/кг внутримышечно ежедневно с начала введения цитостатиков в течение 10 дней; 7-я группа — “W-256 + доксорубицин + циклофосфамид + ксимедон + мексидол” — крысы с карциномой Walker-256, получавшие на фоне цитостатиков ксимедон (100 мг/кг) и мексидол (50 мг/кг) внутримышечно ежедневно с начала применения цитостатиков в течение 10 сут.

На 3 и 10 сут после введения цитостатиков 6–7 животных из каждой группы выводили из опыта под общей анестезией тиопенталом натрия (50 мг/кг), извлекали семенники, навеску (0,4–0,5 г) ткани которых помещали в фосфатный забуференный физиологический раствор (рН 7,4) в соотношении 1:10 (w:w), гомогенизировали и центрифугировали при 2700 об/мин в течение 20 мин с последующим использованием надосадочной жидкости. О состоянии процессов липопероксидации судили по показателям диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа [8], определяемых на спектрофотометре LEKI SS 2109 UV, малонового диальдегида (в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов (ООО “Агат-Мед”, Москва). Изменения в глутатионовом звене антиоксидантной системы оценивали по концентрации глутатиона восстановленного [2], активности глутатионредуктазы [4] и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (с использованием набора реактивов фирмы “Sentinel Diagnostics”, Италия). Результаты рассчитывали на 1 г ткани.

Статистический анализ первичных данных включал расчет показателей средних арифметических значений (M) и их стандартных ошибок (m). Проверка характера распределения данных в выборочных совокупностях проведена с использованием теста Колмогорова — Смирнова. При нормальном характере распределения оценку статистической значимости различий величин проводили с использованием t -критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — с использованием U -критерия Манна — Уитни. За уровень статистически значимых принимали изменения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ состояния процессов ПОЛ в ткани семенников во 2-й группе крыс (W-256) выявил достоверное повышение содержания триеновых конъюгатов на 59 % ($p < 0,05$) на 14 сут после имплантации опухолевых клеток (соответствует 3 сут после применения цитостатиков в последующих группах), а к 21 сут (соответствует 10 сут после применения цитостатиков в последующих группах) — увеличение концентрации малонового диальдегида на 47,2 % ($p < 0,05$), по сравнению с интактными животными (табл. 1).

У животных в 3-й группе на 3 сут после применения доксорубина отмечалось увеличение содержания триеновых конъюгатов в 2,3 раза ($p < 0,05$), а на 10 сут — в 1,8 раза ($p < 0,05$) относительно интактных животных и животных без цитостатических ЛС. При этом уровень малонового диальдегида превышал данный показатель у интактных крыс на 55 % ($p < 0,05$).

У крыс в 4-й группе на 3 сут после сочетанной химиотерапии доксорубином и циклофосфамидом отмечали увеличение концентрации как триеновых

конъюгатов в 2,2 раза, так и малонового диальдегида на 65 % ($p < 0,05$) относительно интактных крыс. На 10 сут показатели триеновых конъюгатов и малонового диальдегида превышали соответствующие значения в интактной группе в среднем в 1,9 раза и на 85 %, соответственно, ($p < 0,05$). Также отмечено увеличение содержания оснований Шиффа в 2,25 раза ($p < 0,05$) относительно интактных крыс. Полученные нами данные об активации процессов ПОЛ и накоплении продуктов перекисного окисления липидов в гомогенатах семенников согласуются с результатами ранее проведенных работ [13]. Было установлено, что повреждение липидов в мембране, вызванное свободными радикалами кислорода на фоне угнетения антиоксидантной защиты, — ключевой фактор доксорубин-индуцированной гонадотоксичности, определяющий дестабилизирующее действие цитостатика на мембраны сперматозоидов, ДНК и способствующий ускорению процессов апоптоза половых клеток [11]. Циклофосфамид как потенциальный индуктор чрезмерной генерации свободных радикалов при использовании с

Таблица 1. Содержание продуктов липопероксидации в гомогенатах семенников крыс с карциномой Walker-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне применения цитостатиков ($M \pm m$)

Группа	Срок, сут	Диеновые конъюгаты, усл. ед.	Триеновые конъюгаты, усл. ед.	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Основания Шиффа, усл. ед.
1. Интактные крысы	-	5,3 ± 0,3	3,3 ± 0,5	9,14 ± 1,1	2,2 ± 0,5
2. W-256	14(3)	5,8 ± 0,4	5,2 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	12,9 ± 2,3	3,0 ± 1,0
	21(10)	5,8 ± 0,2	4,3 ± 0,2	13,42 ± 1,4 $p_1 < 0,05$	2,7 ± 0,7
3. W-256 + доксорубин	3	6,7 ± 0,6	7,7 ± 0,8 $p_{1,2} < 0,05$	14,0 ± 2,2	2,6 ± 0,6
	10	5,9 ± 0,4	6,0 ± 0,7 $p_{1,2} < 0,01$	14,2 ± 1,6 $p_1 < 0,05$	3,8 ± 0,8
4. W-256 + доксорубин + циклофосфамид	3	6,3 ± 0,6	7,3 ± 0,6 $p_{1,2} < 0,05$	15,06 ± 2,3 $p_1 < 0,05$	3,7 ± 0,4
	10	5,8 ± 0,3	6,2 ± 0,4 $p_{1,2} < 0,01$	16,9 ± 2,29 $p_1 < 0,05$	4,58 ± 0,8 $p_1 < 0,05$
5. W-256 + доксорубин + циклофосфамид + ксимедон	3	5,4 ± 0,2	4,9 ± 0,2 $p_{1,3,4} < 0,05$	10,79 ± 1,14	1,7 ± 0,4 $p_4 < 0,05$
	10	6,2 ± 0,4	6,5 ± 0,7 $p_{1,2} < 0,05$	9,99 ± 0,33 $p_{3,4} < 0,05$	5,2 ± 0,7* $p_{1,2} < 0,05$
6. W-256 + доксорубин + циклофосфамид + мексидол	3	5,0 ± 0,3 $p_3 < 0,05$	4,8 ± 0,2 $p_{1,3,4} < 0,05$	13,4 ± 2,1	2,2 ± 0,4 $p_4 < 0,05$
	10	5,8 ± 0,16	4,7 ± 0,4 $p_4 < 0,05$	12,1 ± 0,5 $p_5 < 0,05$	4,6 ± 0,5* $p_1 < 0,05$
7. W-256 + доксорубин + циклофосфамид + ксимедон + мексидол	3	5,0 ± 0,5	4,1 ± 0,6 $p_{3,4} < 0,05$	6,98 ± 0,93 $p_{3,4,5,6} < 0,05$	2,1 ± 0,25 $p_4 < 0,05$
	10	5,7 ± 0,2	4,6 ± 0,3 $p_{4,5} < 0,05$	10,06 ± 0,7* $p_{3,4} < 0,05$	3,2 ± 0,6

Здесь и в табл. 2 достоверность различий по сравнению с:

p_1 — интактными животными; p_2 — группой 2 (W-256); p_3 — группой 3 (W-256 + доксорубин); p_4 — группой 4 (W-256 + доксорубин + циклофосфамид); p_5 — группой 5 (W-256 + доксорубин + циклофосфамид + ксимедон); p_6 — группой 6 (W-256 + доксорубин + циклофосфамид + мексидол) в аналогичные сроки исследования;

* достоверность различий относительно 3 сут ($p < 0,05$).

U-критерий Манна — Уитни использовали при оценке различий в показателях триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, t-критерий Стьюдента — в показателях диеновых конъюгатов и малонового диальдегида.

доксорубицином может усиливать дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе тестикулярной ткани, потенцируя проявления гонадотоксичности противоопухолевых ЛС.

В 5-й группе животных дополнительное введение ксимедона приводило к снижению уровня триеновых конъюгатов на 33 % на 3 сут после цитостатиков, а на 10 сут — уровня малонового диальдегида на 41 % ($p < 0,05$) относительно 4-й группы крыс (с введением цитостатиков без ксимедона). Содержание оснований Шиффа на 54 % сокращалось ($p < 0,05$) на 3 сут в сравнении с 4-й группой, а к 10 сут превышало исходное значение в 2,5 раза ($p < 0,05$).

В 6-й группе крыс дополнительное введение мексидола в сравнении с 4-й группой животных сопровождалось снижением уровня триеновых конъюгатов на 34 и 24,2 % ($p < 0,05$) относительно 3 и 10 сут после введения цитостатиков. При этом концентрация оснований Шиффа на 3 сут после введения противоопухолевых ЛС была на 40,5 % ниже в сравнении с 4-й группой крыс, а к 10 сут нарастала и не отличалась от таковой в 4-й группе крыс.

В 7-й группе сочетанное введение ксимедона и мексидола приводило к снижению уровня триеновых конъюгатов на 43,8 и 25,8 % на 3 и 10 сут, соответственно, после введения цитостатиков. Концентрация малонового диальдегида снижалась на 53,6 и 40,5 % ($p < 0,05$), соответственно. Уровень оснований Шиффа

заметно изменялся лишь на 3 сут — на 43 % относительно животных 4-й группы. Однако и на 10 сут после применения цитостатиков содержание оснований Шиффа не превышало исходного значения у интактных животных.

Существенные изменения наблюдались и в системе глутатиона. Так, концентрация глутатиона восстановленного во 2-й группе крыс на 14 и 22 сут эксперимента (соответственно 3 и 10 сут после цитостатиков в последующих группах) достоверно снижалась на 48 и 50,4 % ($p < 0,05$) соответственно, при этом активность глутатионредуктазы снижалась на 43,7 и 50,6 % ($p < 0,001$) соответственно, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы уменьшалась только к 10 сут на 32,2 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Применение доксорубицина (в 3-й группе) сопровождалось снижением содержания глутатиона восстановленного в ткани семенников на 3 сут после введения цитостатика на 65 %, активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — на 53 и 38,5 % ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с интактными крысами. На 10 сут после химиотерапии сохранялось снижение показателей глутатиона восстановленного, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 68,5, 47 и 33,3 % ($p < 0,05$), соответственно.

У крыс 4-й группы на 3 сут после сочетанного применения доксорубицина и циклофосфида отмечали

Таблица 2. Содержание восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в гомогенатах семенников крыс с карциномой Walker-256 после введения ксимедона и мексидола на фоне цитостатиков ($M \pm m$)

Группа	Срок, сут	Глутатион восстановленный, ммоль/г ткани	Глутатион-редуктаза, ммоль/мин г ткани	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, МЕ/г ткани
1. Интактные крысы	-	3,55 ± 0,62	0,087 ± 0,006	7,12 ± 0,77
2. W-256	3	1,85 ± 0,3 $p_1 < 0,05$	0,049 ± 0,005 $p_1 < 0,001$	5,84 ± 0,47
	10	1,76 ± 0,4 $p_1 < 0,05$	0,043 ± 0,005 $p_1 < 0,001$	4,83 ± 0,42 $p_1 < 0,05$
3. W-256 + доксорубин	3	1,24 ± 0,3 $p_1 < 0,05$	0,041 ± 0,003 $p_1 < 0,001$	4,38 ± 0,36 $p_{1,2} < 0,05$
	10	1,12 ± 0,2 $p_1 < 0,01$	0,046 ± 0,005 $p_1 < 0,001$	4,75 ± 0,4 $p_1 < 0,05$
4. W-256 + доксорубин + циклофосфамид	3	0,76 ± 0,1 $p_{1,2} < 0,01$	0,035 ± 0,003 $p_1 < 0,001$	3,23 ± 0,3 $p_{1,2,3} < 0,05$
	10	0,97 ± 0,12 $p_1 < 0,01$	0,037 ± 0,003 $p_1 < 0,001$	4,0 ± 0,33 $p_1 < 0,01$
5. W-256 + доксорубин + циклофосфамид + ксимедон	3	3,1 ± 0,5 $p_{3,4} < 0,05$	0,052 ± 0,003 $p_{1,3,4} < 0,05$	5,07 ± 0,45 $p_4 < 0,05$
	10	3,4 ± 0,48 $p_{2,3,4} < 0,05$	0,06 ± 0,004 $p_{1,2,4} < 0,05$	5,54 ± 0,43 $p_4 < 0,05$
6. W-256 + доксорубин + циклофосфамид + мексидол	3	2,7 ± 0,38 $p_{3,4} < 0,05$	0,057 ± 0,003 $p_{1,3,4} < 0,05$	5,5 ± 0,46 $p_4 < 0,01$
	10	3,3 ± 0,36 $p_{2,3,4} < 0,05$	0,056 ± 0,004 $p_{1,4} < 0,01$	5,59 ± 0,5 $p_4 < 0,05$
7. W-256 + доксорубин + циклофосфамид + ксимедон + мексидол	3	4,77 ± 0,31 $p_{2,3,4,5,6} < 0,05$	0,07 ± 0,004 $p_{2,3,4,5,6} < 0,05$	5,3 ± 0,5 $p_4 < 0,05$
	10	5,05 ± 0,39 $p_{2,3,4,5,6} < 0,05$	0,075 ± 0,004 $p_{2,3,4,5,6} < 0,05$	6,08 ± 0,5 $p_4 < 0,05$

снижение содержания глутатиона восстановленного на 78,6 % ($p < 0,01$) относительно интактных крыс. Активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы уменьшалась на 60 и 54,6 %, соответственно, относительно интактных крыс ($p < 0,05$). На 10 сут показатели восстановленного глутатиона, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы оставались ниже исходных значений на 72,7, 57,5 и 44 % ($p < 0,01$), соответственно.

В 5-й группе дополнительное введение ксимедона приводило к достоверному повышению содержания глутатиона восстановленного в ткани семенников на 3 сут после применения цитостатиков в 4 раза в сочетании с ростом активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 48,6 и 57 % ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с 4-й группой животных (сочетанное применение цитостатических ЛС без введения ксимедона). На 10 сут после введения цитостатиков содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сохранялись выше соответствующих параметров в 4-й группе крыс в 3,5 раза и на 62 и 38,5 % ($p < 0,05$), соответственно.

В 6-й группе (с мексидолом) регистрировались аналогичные изменения в системе глутатиона: на 3 сут концентрация восстановленного глутатиона в гомогенатах семенников в 3,5 раза превышала соответствующий показатель в 4-й группе животных ($p < 0,05$), а активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — на 62,8 и 70 % ($p < 0,05$), соответственно. На 10 сут после введения цитостатиков содержание глутатиона восстановленного и активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сохранялись выше соответствующих параметров в 4-й группе крыс в 3,4 раза и на 51,3 и 39,8 % ($p < 0,05$), соответственно.

Сочетанное введение ксимедона и мексидола (в 7-й группе) эффективнее отдельного их применения восстанавливает содержание глутатиона восстановленного и активность глутатионредуктазы в ткани семенников на протяжении всего исследования. Так, на 3 сут концентрация глутатиона восстановленного превышала соответствующие значения в 5-й и 6-й группах крыс на 54 и 77 % ($p < 0,05$), соответственно, а активность глутатионредуктазы — на 34,6 и 23 % ($p < 0,05$), соответственно. На 10 сут после введения цитостатиков содержание глутатиона восстановленного превышало аналогичные показатели в 5-й и 6-й группах крыс на 48,5 и 53 % ($p < 0,05$), соответственно, активность глутатионредуктазы — на 25 и 34 % ($p < 0,05$), соответственно. При этом активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы не отличалась от таковой в группах с отдельным введением ксимедона и мексидола и превышала соответствующий показатель в 4-й группе крыс на 64 и 52 %, соответственно, к 3 и 10 сут после применения цитостатиков ($p < 0,05$).

Таким образом, сочетанное введение ксимедона и мексидола эффективнее их отдельного применения ограничивает накопление продуктов ПОЛ в тканях семенников и увеличивает содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионредуктазы на 3 и 10 сут после использования цитостатиков.

Восстановление баланса в системе прооксидантной нагрузки и тиолового звена антиоксидантной защиты в тестикулярной ткани при использовании комбинации ксимедона и мексидола на фоне доксорубина и циклофосфида может способствовать снижению гонадотоксичности данных цитостатиков и углубляет имеющиеся сведения о фармакодинамике и взаимодействии ксимедона и мексидола.

Полученные в работе результаты открывают дальнейшие перспективы изучения возможностей ксимедона и мексидола в снижении репротоксичности противоопухолевых препаратов с последующим клиническим исследованием эффективности их комбинации.

ВЫВОДЫ

1. Доксорубин (4 мг/кг внутривнутрибрюшинно однократно) и циклофосфамид (45 мг/кг внутривнутрибрюшинно однократно) активируют процессы ПОЛ в тканях семенников крыс с перевитой опухолью на 3 сут (в 2,2 раза увеличивается содержание триеновых конъюгатов и на 65 % — малонового диальдегида) и на 10 сут после введения цитостатиков (уровень триеновых конъюгатов и малонового диальдегида повышается в 1,9 раза и на 85 %, соответственно, оснований Шиффа — в 2,25 раза, $p < 0,05$). Это сопровождается угнетением глутатионового звена антиоксидантной защиты ткани семенников — снижением содержания глутатиона восстановленного, активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 3 сут (на 78, 60 и 54,6 %, соответственно) и 10 сут после применения цитостатиков (на 72,7, 57,5 и 44 %, соответственно), $p < 0,05$.

2. Ксимедон (100 мг/кг в течение 10 дней внутримышечно) сопоставимо с мексидолом (50 мг/кг в течение 10 дней внутримышечно) эффективно препятствуют накоплению продуктов ПОЛ в тестикулярной ткани на 3 сут после применения антибластомных ЛС (содержание триеновых конъюгатов и оснований Шиффа снижается на 33 и 54 %, соответственно), увеличивая уровень восстановленного глутатиона в тканях семенников в 4 раза, а активность глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — на 48,6 и 57 %, соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с показателями, полученными при применении цитостатических ЛС. Комбинация ксимедона и мексидола эффективнее их отдельного применения подавляет индуцирование процессов ПОЛ на 3 и 10 сут после введения цитостатиков в среднем на 23 – 54 % ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, *Вопр. онкол.*, **59**(5), 555 – 564 (2013).
2. В. С. Бузлама, М. И. Рецкий, Н. П. Мещеряков, Т. Е. Рогачева, *Методическое пособие по изучению процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма у животных*, ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии, Воронеж (1997).
3. И. Х. Валеева, А. Ф. Титаренко, В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(1), 33 – 37 (2016).
4. Н. В. Верлан, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2008).
5. А. А. Винокуров, Г. А. Новичкова, А. Г. Румянцев, *Рос. ж. детской гематол. и онкол.*, **2**(4), 42 – 50 (2015); doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-42-50.
6. В. А. Масыгин, А. В. Сипров, Н. Д. Волкова и др., *Современные проблемы науки и образов.*, № 3; URL: <http://www.science-education.ru/123-19818> (2015).
7. А. В. Сипров, Ю. А. Костина, *Саратовский научно-мед. ж.*, **10**(2), 257 – 261 (2014).
8. Б. С. Хышиктуев, Н. А. Хышиктуева, В. Н. Иванов, *Клин. лабораторная диагност.*, № 3, 13 – 15 (1996).
9. S. Aghaei, H. Nikzad, M. Taghizadeh, et al., *Andrologia*, **46**(8), 927 – 935 (2014); doi: 10.1111/and.12175.
10. R. E. L. Cabral, T. B. Mendes, V. Vendramini, S. M. Miraglia, *Andrology*, **6**, 236 – 246 (2018); doi: 10.1111/andr.12426.
11. S. Divya, D. Madhuri, M. Lakshman, A. Gopal Reddy, *Int. J. Cur. Microbiol. App. Sci.*, **6**(7), 2295 – 2306 (2017); doi: 10.20546/ijcmas.2017.607.330.
12. E. Ghobadi, M. Moloudizargari, M. H. Asghari, M. Abdollahi, *Expert Opinion on Drug Metab. & Toxicol.*, **13**(5), 525 – 536 (2017); doi: 10.1080/17425255.2017.1277205.
13. Y. P. Gu, X. M. Yang, Z. H. Duan, et al., *Exp. Ther. Med.*, **14**(6), 5889 – 5895 (2017); doi: 10.3892/etm.2017.5342.
14. W. Kim, S. H. Kim, S. K. Park, et al., *Phytother. Res.*, **26**(9), 1418 – 1421 (2012); doi: 10.1002/ptr.4756.
15. B. Zhu, Y. F. Zheng, Y. Y. Zhang, et al., *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, **16**(9), 780 – 787 (2015); doi: 10.1631/jzus. B1500015.

Поступила 04.06.20

THE EFFECT OF PYRIMIDINE AND 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES IN COMBINATION WITH ANTITUMOR CHEMOTHERAPY ON THE LEVEL OF LIPID PEROXIDATION IN TESTIS OF RATS WITH WALKER-256 CARCINOMA

A. V. Siprov, E. V. Romanova, M. V. Siprova, N. D. Volkova, V. A. Kuznetsova, M. Yu. Makarova, and P. I. Skopin

Institute of Medicine, N. P. Ogarev Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, Mordovia, 430005 Russia

The effect of separate and combined administration of xymedon (100 mg/kg once intramuscularly for 10 days starting from day 11 after Walker-256 carcinoma cells injection) and mexidol (50 mg/kg once intramuscularly for 10 days starting from day 11 after tumor cells injection) on the content of lipid peroxidation (LPO) products and reduced glutathione, glutathione reductase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase indicators in testis tissue of rats on the background of doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy was studied. It is established that xymedon and mexidol comparably prevent the accumulation of LPO products in testis tissue 3 days after chemotherapy, decrease the content of triene conjugates and concentration of Schiff bases by 33 and 54%, respectively, in comparison to the case of cytostatics administered alone. The activity of glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase increases by 48.6 and 57%, respectively ($p < 0.05$), with parallel 4-fold increase in the reduced glutathione level as compared to the case of antitumor preparations administered alone. Ten days after the treatment with cytostatics, xymedon reduces malondialdehyde (MDA) level in testis tissue more effectively by 17.4% ($p < 0.05$) than mexidol. Xymedon and mexidol combination decreases the content of LPO products during all time of observation (3rd and 10th days) and increases the glutathione reductase activity and reduced glutathione level in testis tissue in rats with Walker-256 carcinoma at the doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy more effectively as compared to the separate use of xymedon and mexidol. Thus, glutathione reductase activity increases by 34.6 and 23% in comparison to the separate use of xymedon and mexidol, respectively, on the 3rd day after chemotherapy and by 25 and 34% ($p < 0.05$) on the 10th day after chemotherapy. The reduced glutathione level increases by 54 and 77% in comparison to the separate use of xymedon and mexidol, respectively, on the 3rd day after chemotherapy and by 48 and 53% ($p < 0.05$) on the 10th day after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide.

Keywords: lipid peroxidation; glutathione; doxorubicin; cyclophosphamide; xymedon; mexidol; rats.