

Заключение. Во многих случаях специалисты затрудняется ответить, что может назначаться при определенных видах ГБ, что может говорить о поверхностном представлении о некоторых цефалгиях. Для профессионального консультирования и качественного оказания фармацевтической помощи необходимо совершенствование коммуникативных навыков, а также профессиональных знаний работников первого стола в области терапии различных цефалгий.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

- Osipova VV. Primary headaches: diagnosis and treatment. Methodic recommendations. Moscow, 2017; 27 p. Russian (Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение: метод. рекомендации. М., 2017; 27 с.).
- World Health Organization. Headache disorders. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (14 March 2021).
- Dryomova NB, Ovod AI, Litvinova TM. Pharmaceutical care: term and concept. Farmaciya 2005; (2): 37–45. Russian (Дремова Н.Б., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие. Фармация 2005; (2): 37–45).
- Petrov AG. Development and implementation of pharmaceutical care as an important aspect of professional activity of pharmaceutical workers. Medicine in Kuzbass 2014; 13 (3): 10–16. Russian (Петров А.Г. Развитие и внедрение фармацевтической помощи — важнейший аспект профессиональной деятельности фармацевтического работника. Медицина в Кузбассе 2014; 13 (3): 10–16).
- Cochran WG. Sampling techniques. 2nd edition. N. Y.; L.; Sydney: John Wiley & Sons, 1963; 413 p.
- On Approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicinal Products for Medical Use: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n dated August 31, 2016. Russian (Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Минздрава России №647н от 31 августа 2016 г. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201701090003> (дата обращения: 14.03.2021)).
- European principles of management of common headache disorders in primary care. URL: [\[load/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf\]\(https://painrussia.ru/up-load/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf\) \(14 March 2021\).](https://painrussia.ru/up-

</div>
<div data-bbox=)

8. Osipova VV, Filatova YeG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. Journal of Neurology and Psychiatry 2017; 12 (4): 4–14. Russian (Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журнал неврологии и психиатрии 2017; 12 (4): 4–14). DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42.

9. Reshetko OV, Grishin AI. Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine. Good Clinical Practice 2019; (2): 95–104. Russian (Решетько О.В., Гришин А.И. Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных головных болей: мигрень. Качественная клиническая практика 2019; (2): 95–104). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10077.

10. Osipova VV, Golubeva VV. Drug abuse in patients with chronic headache. Medical Council 2013; (1): 74–81. Russian (Осипова В.В., Голубева В.В. Проблема лекарственного злоупотребления у пациентов с хроническими формами головной боли. Медицинский совет 2013; (1): 74–81.) DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-2-74-81.

11. Yakhno NN, ed. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuropathic pain. URL: <https://painrussia.ru/%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C.pdf> (14 March 2021). Russian (Яхно Н.Н., ред. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. URL: <https://painrussia.ru/%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C.pdf> (дата обращения: 14.03.2021)).

12. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. Russian Journal of Pain 2018; 58 (4): 5–41. Russian (Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли 2018; 58 (4): 5–41).

13. Gusev EI, Kononov AN, Gekht AB. Neurology. National guidance. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 688 p. Russian (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 688 с.).

УДК 615.27:615.277.3:616–006.6

Оригинальная статья

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ КСИМЕДОНА И МЕКСИДОЛА[®] НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ АНТИБЛАСТОМНЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.В. Сипров — ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **М.А. Соловьёва** — ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, ассистент кафедры госпитальной терапии; **В.П. Агеев** — ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии; **И.М. Вашуркина** — ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, кандидат медицинских наук; **Д.Ю. Шубин** — ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, студент; **М.И. Кечемайкина** — ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, студентка.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LIPOSOMAL FORMS OF XYMEDON AND MEXIDOL[®] ON THE THERAPEUTIC EFFECT OF LIPOSOMAL ANTINEOPLASTIC DRUGS IN THE EXPERIMENT

A. V. Siprova — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, DSc; **M. A. Solovyova** — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Assistant at the Department of Hospital Therapy; **V. P. Ageev** — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Junior Researcher at the Laboratory of Pharmacokinetics and Targeted Pharmacotherapy; **I. M. Vashurkina** — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Assistant Professor at the Department of Faculty Surgery with courses of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, PhD; **D. Yu. Shubin** — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Student; **M. I. Kechemaykina** — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Student.

bin — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Student; **M. I. Kechemaykina** — National Research Ogarev Mordovia State University, Institute of Medicine, Student.

Дата поступления — 10.06.2021 г.

Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Сипров А. В., Соловьева М. А., Агеев В. П., Вашуркина И. М., Шубин Д. Ю., Кечемайкина М. И. Оценка влияния липосомальных форм Ксимедона и Мексидола® на терапевтический эффект липосомальных антибластомных средств в эксперименте. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 780–786.

Цель: оценить влияние липосомальных форм Ксимедона и Мексидола на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид» у подопытных крыс с карциномой Walker-256. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 116 крысах (самках) Вистар массой 170–270 г. Комбинация «доксорубин/циклофосфамид» в дозах 4/45 мг/кг соответственно в свободной и липосомальной формах вводилась внутривенно на 11-е сутки опыта. Ксимедон (50 и 100 мг/кг) и Мексидол (25 и 50 мг/кг) в свободной и липосомальной формах вводились внутривенно 5 дней начиная с 11-х суток опыта. **Результаты.** Липосомальная форма Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах не влияет на динамику роста и массу первичной опухоли и не препятствует подавлению ее метастазирования на фоне липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид» у крыс с карциномой Walker-256. При сочетании липосомальных форм Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах и липосомальных цитостатиков отмечалось исчезновение крупных (более 1 мм в диаметре) и преобладание мелких (менее 1 мм в диаметре) метастазов в легких. **Заключение.** Использование липосомальных форм Ксимедона и Мексидола в сочетании с химиотерапией липосомальной комбинацией «доксорубин/циклофосфамид» не снижает терапевтическую эффективность этих цитостатиков, что выражается в отсутствии существенных изменений в процессах замедления роста первичной опухоли и ее метастазирования у крыс с карциномой Walker-256.

Ключевые слова: липосомы, Ксимедон, Мексидол, доxorубин, циклофосфамид, терапевтическая эффективность.

Siprov AV, Solovyova MA, Ageev VP, Vashurkina IM, Shubin DYU, Kechemaykina MI. Assessment of the effect of liposomal forms of Xymedon and Mexidol® on the therapeutic effect of liposomal antineoplastic drugs in the experiment. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (4): 780–786.

Our aim is the assessment of effect of liposomal forms of Xymedon and Mexidol on antitumor and antimetastatic efficiency of liposomal combination «doxorubicin/cyclophosphamide» in experimental rats with Walker-256 carcinoma. **Material and methods.** Experiments were carried out on 116 Wistar female rats of weight 170–270 gm. «Doxorubicin/cyclophosphamide» combination at doses of 4/45 mg/kg, respectively, was administered as a free and liposomal forms intravenously on day 11th day of the experiment. Free and liposomal forms of Xymedon (50 and 100 mg/kg) and Mexidol (25 and 50 mg/kg) were administered intravenously during 5 days starting with day 11 of the experiment. **Results.** Liposomal form of Xymedon and Mexidol in the studied doses doesn't affect the growth dynamics and mass of primary tumor and doesn't prevent its metastasis suppression at the use of liposomal combination «doxorubicin/cyclophosphamide» in rats with Walker-256 carcinoma. The disappearance of large lung metastases (more than 1 mm in diameter) and predominance of small lung metastases (less than 1mm in diameter) were observed at the combined use of liposomal Xymedon and Mexidol in the studied doses with liposomal cytostatics. **Conclusion.** The use of liposomal Xymedon and Mexidol together with chemotherapy by «doxorubicin/cyclophosphamide» liposomal combination doesn't reduce the therapeutic efficiency of these cytostatics and is manifested by the absence of significant changes of slowing down the growth of the primary tumor and its metastasis in rats with Walker-256 carcinoma.

Key words: liposomes, Xymedon, Mexidol, doxorubicin, cyclophosphamide, therapeutic efficiency.

Введение. Приоритетным направлением современной онкологии является поиск путей совершенствования диагностики, мониторинга и индивидуализации тактики лечения злокачественных опухолей [1]. В этих условиях медикаментозная терапия, являясь одним из традиционных и базисных методов лечения, постоянно совершенствуется и все больше закрепляет свои позиции [2]. Однако в течение многих лет остается актуальной проблема токсичности противоопухолевых препаратов в отношении нормальных клеток организма с развитием многочисленных побочных эффектов, обусловленных индукцией окислительного стресса [3]. Перспективным направлением в решении данной проблемы можно назвать применение препаратов с антиоксидантным действием. Вместе с тем до сих пор нет единого мнения о влиянии таких препаратов на терапевтический эффект цитостатиков. Вопрос использования антиоксидантов при онкологической патологии по-прежнему остается открытым, поскольку в литературе имеются противоречивые данные о целесообразности их применения в рамках лекарственной противоопухолевой терапии. Согласно некоторым данным, в опухолевых клетках, особенно на поздних стадиях опухолевого процесса, баланс между свободными

радикалами и антиоксидантами смещается в сторону последних, что может способствовать блоку апоптоза, управляемого активными формами кислорода, и стимуляции метастазирования [4, 5]. Ранее также было показано, что N-ацетилцистеин и витамин E ускоряют метастазирование при экспериментальных раке легких и меланоме у мышей [6]. В то же время высокие дозы витамина C увеличивают внутриклеточную концентрацию активных форм кислорода (АФК) в клетках колоректального рака человека с мутациями KRAS или BRAF с последующими биоэнергетическим кризисом и гибелью опухолевых клеток [6, 7]. Иные данные имеются при совместном использовании антиоксидантов с цитостатиками. Ряд исследований показал способность мелатонина, обладающего антиоксидантным действием, усиливать цитотоксическое действие химиотерапевтических агентов на опухолевые клетки в зависимости от дозы, а также формы и типа рака [8, 9]. Другие средства с антиоксидантной активностью, в частности Мексидол и Ксимедон, не влияют на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность комбинации «доксорубин+паклитаксел» в эксперименте [10]. Следовательно, влияние антиоксидантов на конечный эффект антибластомной химиотерапии зависит от типа опухоли и механизмов действия противоопухолевых препаратов и антиоксидантов, используемых в лечении [11]. Именно поэтому необходимы дополнительные исследования в оценке возможности

Ответственный автор — Сипров Александр Владимирович
Тел.: +7 (927) 1771171
E-mail: alek-s13@mail.ru

применения антиоксидантных средств при противоопухолевой химиотерапии.

Цель — оценить влияние липосомальных форм Ксимедона и Мексидола на противоопухолевую и антимастистическую эффективность липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид» у подопытных крыс с карциномой Walker-256.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), национальных руководств (ГОСТы 33215–2014 и 34088–2017) и правил учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных. Животные (116 крыс-самок Вистар с массой тела 170–270 г.) находились на стандартном режиме вивария и имели свободный доступ к воде и корму. Всех крыс разделили на две большие группы: в 1-й группе ($n=56$) первичный опухолевый очаг формировался внутримышечным введением (в бедро задней лапки) взвеси клеток опухолевого штамма Walker-256 (W-256) (10^6 клеток на изотоническом растворе натрия хлорида), во 2-й ($n=60$) — метастатический процесс моделировался подкожным введением того же количества опухолевых клеток в среднюю треть хвоста. Далее в каждой группе животных разделили на 11 подгрупп по 5–7 крыс: в 1-ю подгруппу входили крысы с перевитым штаммом W-256, не получавшие лечения (контроль); во 2-ю — крысы с W-256, получавшие доксорубин (4 мг/кг) и циклофосфамид (45 мг/кг) в свободной форме однократно в боковую хвостовую вену на 11-е сутки после перевивки штамма W-256; в 3-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальную комбинацию «доксорубин (4 мг/кг) + циклофосфамид (45 мг/кг)» однократно внутривенно на 11-е сутки после перевивки штамма W-256; в 4-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики (как в 3-й подгруппе) и липосомальный Ксимедон (50 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 5-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и липосомальный Ксимедон (100 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 6-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и липосомальный Мексидол (25 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала введения цитостатиков, в течение 5 суток; в 7-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и липосомальный Мексидол (50 мг/кг) внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 8-ю и 9-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и «свободный» Ксимедон в дозах 50 и 100 мг/кг соответственно внутривенно ежедневно с начала применения цитостатиков, в течение 5 суток; в 10-ю и 11-ю — крысы с W-256, получавшие липосомальные цитостатики и «свободный» Мексидол в дозах 25 и 50 мг/кг соответственно внутривенно ежедневно с начала введения цитостатиков, в течение 5 суток.

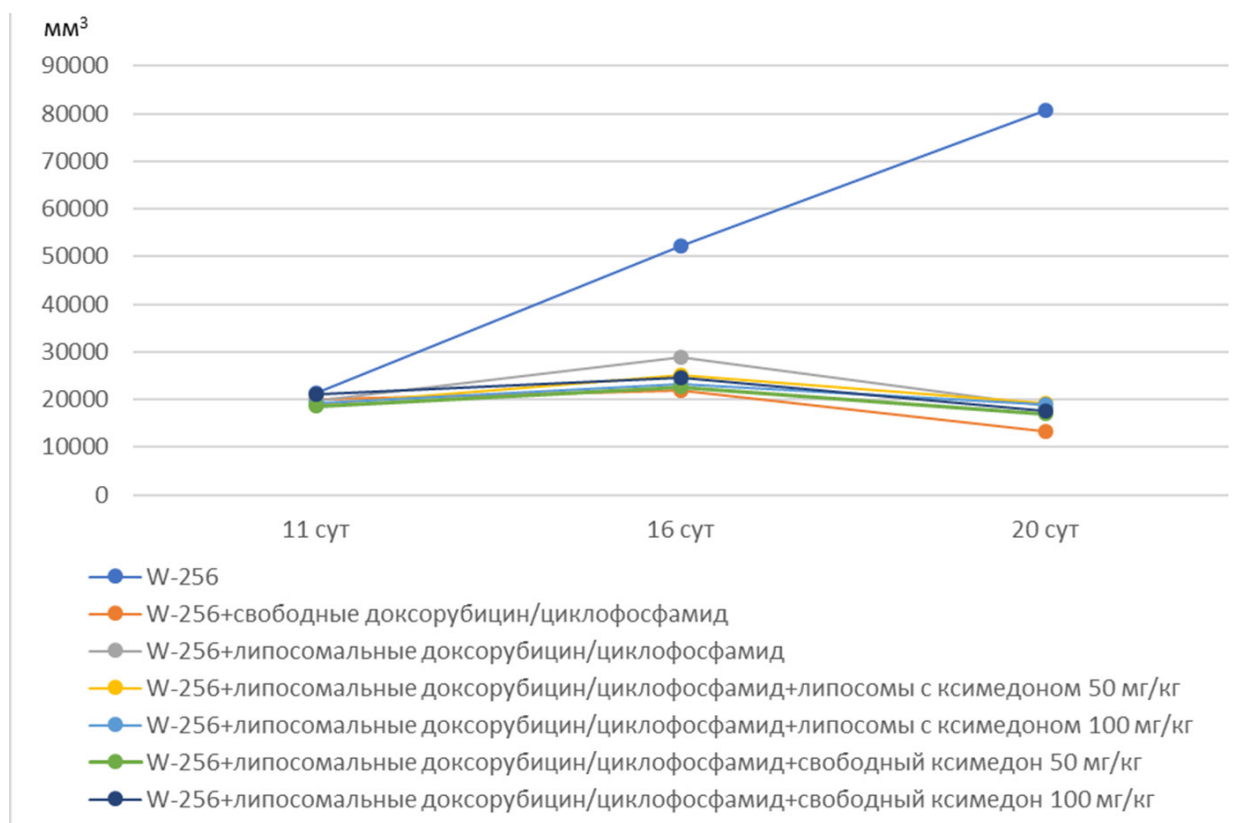
Животным вводили официальные лекарственные формы доксорубина гидрохлорида («Ebewe Pharma», Австрия) в виде 0,04%-го раствора и циклофосфамида («Baxter oncology», Германия) в виде 0,45%-го раствора, разведенных на изотоническом растворе натрия хлорида. Субстанцию Ксимедона (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина) (ФГУП НИИ «Кристалл», Россия) применяли 10%-м раствором на изотоническом растворе натрия хлорида, Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) («Фармасофт», Россия) — официальным 5%-м

водным раствором. Липосомы с антибластомными средствами приготавливали гидратированием раствором доксорубина (2 мг/мл) липидной пленки из растворенных в хлороформе циклофосфамида (120 мг), лецитина («Lipoid», Германия, 500 мг) и холестерина («Avanti Polar Lipids Inc.», США, 50 мг) с использованием роторного испарителя («Heidolph», Германия) и экструдера (LIPEX, Канада). Очистку липосом от не включившихся в них свободных фракций веществ выполняли путем ультрафильтрации. Анализатором размеров наночастиц NANO-flex (США) оценивали диаметр липосом, который колебался от 60 до 90 нм. Липосомы с Ксимедоном и Мексидолом приготавливали так же, используя водные растворы этих средств в концентрациях 50 и 100 мг/мл (для Ксимедона) и 25 и 50 мг/мл (для Мексидола) для гидратации липидной пленки, получаемой из лецитина и холестерина. Концентрация веществ в липосомах определялась с использованием спектрофотометра Shimadzu (Япония) и составила для доксорубина и циклофосфамида 1,86 мг/мл и 21 мг/мл соответственно, для Ксимедона — 50 и 100 мг/мл, для Мексидола — 25 и 50 мг/мл.

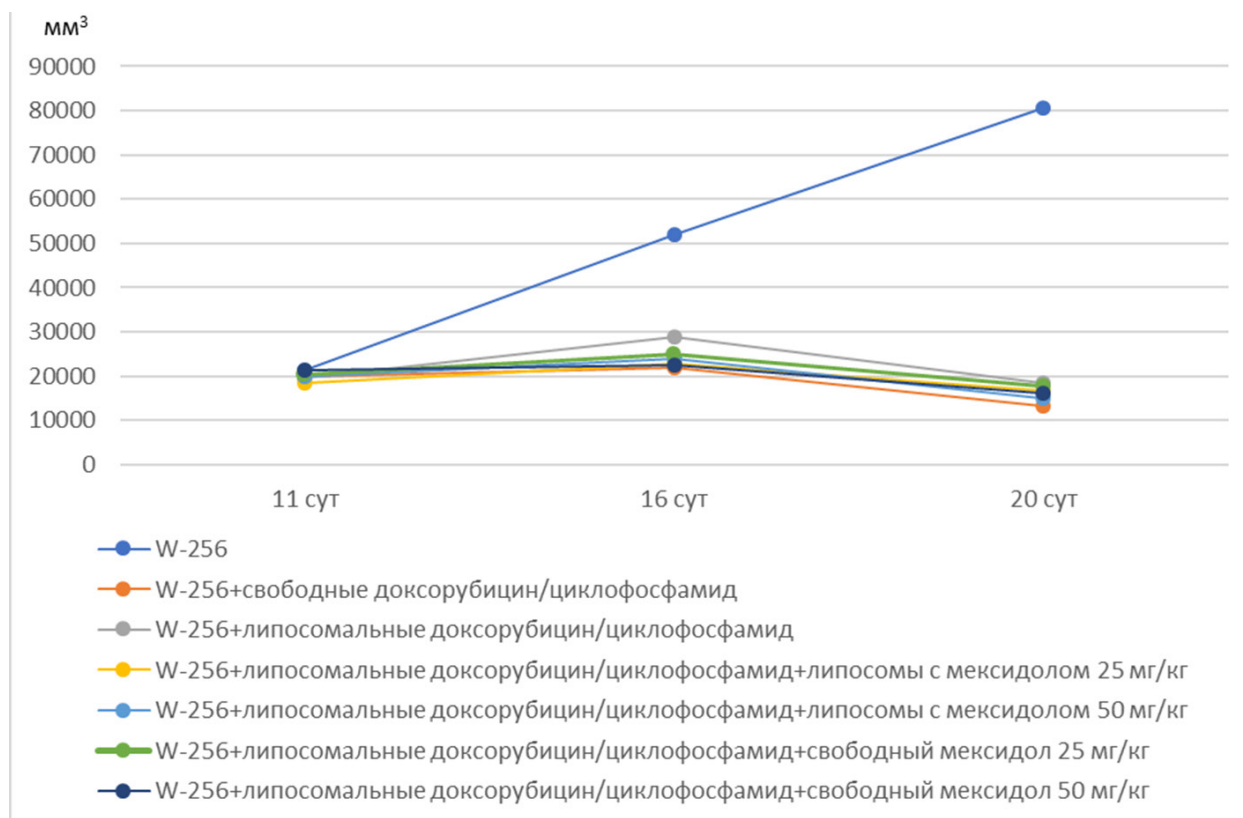
Объем первичной опухоли в динамике ее роста оценивали на 11, 16 и 20-е сутки опыта, перемножая длину, ширину и высоту опухолевого узла, измеренных штангенциркулем. Всех животных выводили из опыта под наркозом тиопенталом натрия (50 мг/кг) на 20-е сутки эксперимента с последующим вылушиванием первичной опухоли и измерением ее массы. Влияние исследуемых средств на метастатический процесс в легких оценивали по следующим параметрам: визуально определяемое количество поверхностно расположенных метастазов в легких, частота метастазирования, диаметр поверхностных метастатических очагов и индекс ингибирования процесса метастазирования [12]. Число легочных метастазов считали с помощью бинокулярной лупы МБС-9 (увеличение 8×2) после фиксации легких в жидкости Карнуа.

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с расчетом средних арифметических значений (M) и их ошибок (m) с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Проверку нормальности распределения проводили с использованием теста Шапиро — Уилка. Значимость различий в группах по количественному признаку (в показателях объема, массы первичной опухоли, общего количества метастатических узлов в легких, крупных и мелких метастатических очагов) в связи с малыми выборками определяли при помощи U -критерия Манна — Уитни. Достоверность различий в показателях частоты метастазирования определяли при помощи критерия χ^2 . Различия считали достоверными, если $p < 0,05$.

Результаты. Объем первичной опухоли среди крыс с W-256 на фоне применения медикаментозных комбинаций имел значимые изменения на протяжении всего эксперимента. Так, на 16-е сутки опыта объем первичного опухолевого узла во всех экспериментальных подгруппах был достоверно меньше, чем в контроле: во 2-й подгруппе — на 57,9%, в 3-й — на 44,5%, в 4-й — на 51,5%, в 5-й — на 55%, в 6-й — на 56%, в 7-й — на 54%, в 8-й — на 56,5%, в 9-й — на 53%, в 10-й — на 52,3%, в 11-й — на 56,7% ($p=0,001$, рис. 1). К концу эксперимента, на 20-е сутки, размеры первичного опухолевого узла продолжали уменьшаться по сравнению с контролем: во 2-й подгруппе — в 6 раз, в 3-й и 5-й — в 4,3 раза, в 4-й — в 4,2 раза, в 6-й — в 4,8 раза, в 7-й — в 5,3 раза, в 8-й — в 4,7 раза, в 9-й — в 4,6 раза, в 10-й — в 4,5 раза, в 11-й — в 4,9 раза ($p < 0,001$, рис. 1).



А



Б

Рис. 1. Динамика изменения объема первичной опухоли при совместном использовании липосомальных форм Ксимедона (А) и Мексидола (Б) с липосомальной комбинацией «доксорубин/циклофосфамид» у крыс с W-256

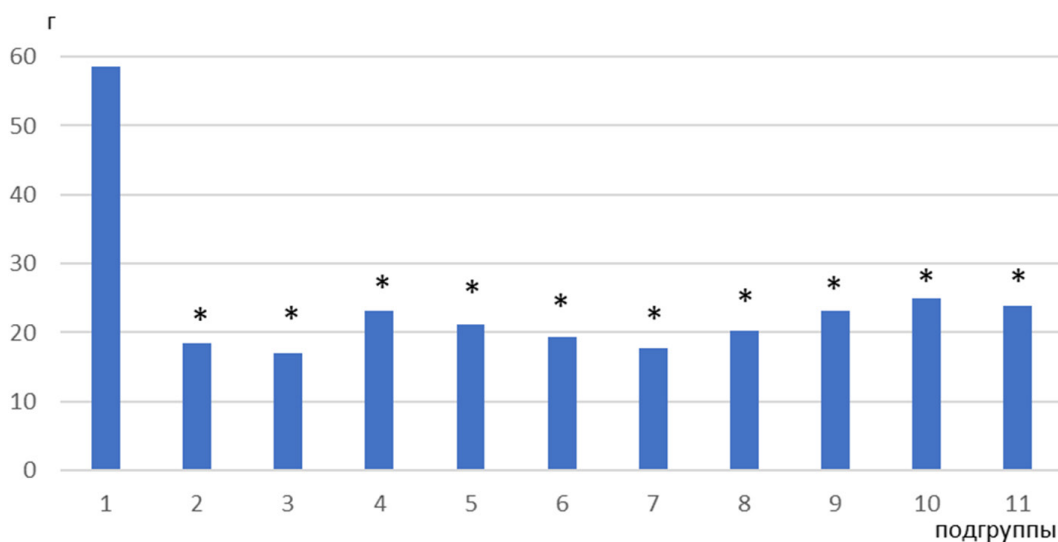


Рис. 2. Изменения массы первичной опухоли у крыс с W-256 при совместном использовании липосомальных форм Ксимедона и Мексидола с липосомальной комбинацией «доксорубин/циклофосфамид»: 1 — контроль W-256 (контроль); 2 — W-256+свободные «доксорубин/циклофосфамид»; 3 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»; 4 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 50 мг/кг; 5 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 100 мг/кг; 6 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 25 мг/кг; 7 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 50 мг/кг; 8 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 50 мг/кг; 9 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 100 мг/кг; 10 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 25 мг/кг; 11 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 50 мг/кг; * — различия достоверны по сравнению с контролем

Масса первичного опухолевого узла после химиотерапии свободными цитостатиками (во 2-й подгруппе) к 20-м суткам опыта была в 3 раза меньше, чем в контроле ($p=0,005$, рис. 2).

Химиотерапия липосомальными цитостатиками (в 3-й подгруппе) приводила к аналогичному снижению массы первичной опухоли — в 3,4 раза по сравнению с контролем ($p=0,003$). Дополнительное использование липосомальной формы Ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг (в 4-й и 5-й подгруппах) вместе с цитостатиками приводило к снижению массы первичной опухоли в 2,5 и 2,8 раза соответственно по сравнению с контролем ($p=0,01$), а липосомальной формы Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг (в 6-й и 7-й подгруппах) — в 3 и 3,3 раза соответственно ($p=0,009$, рис. 2). Использование свободной формы Ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг совместно с цитостатиками приводило к аналогичным результатам: масса первичной опухоли снижалась в 2,9 и 2,5 раза соответственно относительно контроля ($p=0,019$). Использование свободной формы Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг совместно с цитостатиками приводило к снижению массы первичной опухоли в 2,3 и 2,4 раза соответственно относительно контроля ($p=0,02$, рис. 2).

Частота метастазирования в подгруппах как с отдельным использованием липосомальных цитостатиков, так и в сочетании с липосомальными и свободными формами Ксимедона и Мексидола не отличалась от показателя в контроле (табл. 1).

Количество поверхностных метастазов в легких после использования свободной и липосомальной форм цитостатиков во 2-й и 3-й подгруппах одинаково эффективно уменьшалось в 9,3 и 9,2 раза соответственно относительно контроля ($p=0,003$, табл. 1). Аналогичные изменения были при сочетании липо-

сомальных цитостатиков и липосомальных форм Ксимедона и Мексидола: количество метастатических очагов в легких уменьшалось в 15–20 раз относительно контроля ($p=0,016$), не отличаясь при этом от показателя в подгруппе с использованием только липосомальных цитостатиков (табл. 1). Такие же изменения были в подгруппах с использованием свободной формы Ксимедона и Мексидола: число метастатических очагов в легких снижалось в 7–15 раз относительно контроля ($p=0,015$). При этом различий с показателем в подгруппе с отдельным введением липосомальных цитостатиков также не отмечалось.

Количество крупных метастазов (больше 1 мм в диаметре) в легких при использовании свободной формы цитостатиков достоверно снижалось до 10,3 против 28,6% в контроле ($p=0,039$, рис. 3). Аналогичная тенденция была и при использовании липосомальной формы цитостатиков, однако достоверных различий с контролем не было.

Примечательно, что при сочетании липосомальных форм Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах и липосомальных цитостатиков полностью исчезли крупные метастазы в легких, и все метастатические очаги были менее 1 мм в диаметре (100% мелких метастатических очагов против 71,4% мелких и 28,6% крупных очагов в контроле, $p=0,009$, рис. 3). При сочетании свободных форм Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах и липосомальных цитостатиков количество крупных и мелких метастатических очагов в легких не отличалось ни от показателей в контроле, ни от показателей в подгруппе с отдельным использованием липосомальных противоопухолевых средств. Более того, при использовании свободного Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг было достоверное увеличение числа крупных метастазов до 29,5 и 32,6% соответственно относительно под-

Таблица 1

Влияние липосомальных форм Ксимедона и Мексидола на антиметастатический эффект липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид»

Подгруппа	Частота метастазирования, %	Количество поверхностных метастазов в легких ($M \pm m$), %	Индекс ингибирования процесса метастазирования, %
1-W-256 (контроль)		53,3±13,1	—
2-W-256+свободные «доксорубин/циклофосфамид»	100	5,7±1,1 $p_1=0,003$	89,29
3-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»		5,9±0,9 $p_1=0,003$	89,02
4-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ липосомы с Ксимедоном 50 мг/кг	80	2,6±1,2 $p_1=0,008$	96,1
5-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ липосомы с Ксимедоном 100 мг/кг	60	3,0±1,7 $p_1=0,008$	96,63
6-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ липосомы с Мексидолом 25 мг/кг		3,5±0,8 $p_1=0,016$	93,44
7-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ липосомы с Мексидолом 50 мг/кг	100	3,2±0,5 $p_1=0,016$	93,91
8-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ свободный Ксимедон 50 мг/кг		3,6±1,4 $p_1=0,009$	93,25
9-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ свободный Ксимедон 100 мг/кг		7,8±2,7 $p_1=0,013$	88,3
10-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ свободный Мексидол 25 мг/кг	80	7,0±2,2 $p_1=0,012$	89,5
11-W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+ свободный Мексидол 50 мг/кг		9,0±3,1 $p_1=0,015$	86,5

Примечание: p_1 — достоверность различий относительно контроля.

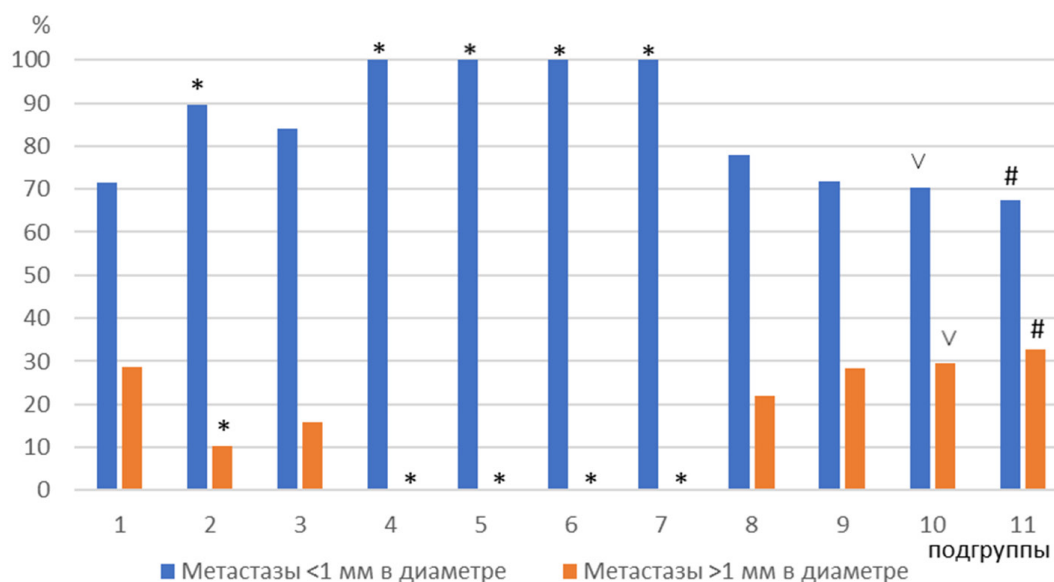


Рис. 3. Влияние сочетанного использования липосомальных форм Ксимедона и Мексидола с липосомальной комбинацией «доксорубин/циклофосфамид» на диаметр метастатических очагов в легких у крыс с W-256:

1 — контроль W-256 (контроль); 2 — W-256+свободные «доксорубин/циклофосфамид»; 3 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»; 4 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 50 мг/кг; 5 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Ксимедоном 100 мг/кг; 6 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 25 мг/кг; 7 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+липосомы с Мексидолом 50 мг/кг; 8 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 50 мг/кг; 9 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Ксимедон 100 мг/кг; 10 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 25 мг/кг; 11 — W-256+липосомальные «доксорубин/циклофосфамид»+свободный Мексидол 50 мг/кг; * — различия достоверны по сравнению с контролем; v — различия достоверны по сравнению с подгруппой 6; # — различия достоверны по сравнению с подгруппой 7

групп с липосомальной формой Мексидола ($p=0,003$), где крупные очаги полностью отсутствовали.

Обсуждение. Липосомальная комбинация «доксорубин/циклофосфамид» не показала преимущества перед комбинацией их свободной формы как в отношении торможения роста первичной опухоли, так и в отношении ингибирования процесса метастазирования. Липосомальная форма Ксимедона и Мексидола в обеих исследуемых дозах не влияет на реализацию противоопухолевого эффекта липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид», не снижая торможения роста первичной опухоли. В итоге масса первичной опухоли у животных в этих подгруппах не отличалась от массы опухоли у крыс, получавших только липосомальные цитостатики. Следует сказать, что не было различий в показателях массы первичной опухоли и между Ксимедоном и Мексидолом, применяемых как в липосомах, так и в свободной форме. Антиметастатический эффект липосомальной комбинации использованных цитостатиков не снижается при дополнительном применении липосомальной формы Ксимедона и Мексидола в исследуемых дозах. Это подтверждается отсутствием различий в количестве метастатических очагов в легких в сравниваемых подгруппах. Однако, в целом прослеживается тенденция большей эффективности сочетанного применения липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид» с липосомальной формой Ксимедона и особенно Мексидола в сравнении со свободной формой этих средств в торможении роста метастатических очагов в легких, что требует дополнительного более глубокого отдельного изучения. Известно, что компоненты мембран липосом могут модифицировать фармакокинетические параметры лекарственных субстанций, включенных в липосомальные частицы. Комплекс «липосома — биологически активная субстанция» также может модулировать эффекты последней или приобретать иные механизмы действия на функциональные системы организма [13].

Заключение. Таким образом, липосомальная форма Ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг и Мексидола в дозах 25 и 50 мг/кг не оказывает значимого влияния на терапевтический эффект липосомальной комбинации «доксорубин/циклофосфамид», следовательно, не снижает и не увеличивает ее противоопухолевую и антиметастатическую эффективность у крыс с карциномой Walker-256. Липосомальная форма Мексидола в обеих исследуемых дозах эффективнее его свободной формы при сочетании с цитостатиками меняет соотношение мелких и крупных легочных метастазов в сторону преобладания первых и исчезновения последних.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература).

1. Lozovska YuV, Andrusishina IM, Lukianova NYu, et al. The influence of lactoferrin on elemental homeostasis and activity of metal-containing enzymes in rats with Walker-256 carcinosarcoma. *Experimental Oncology* 2019; 41 (1): 20–5.
2. Pobiarszhyn VV, Pashinskaya YeS, Semenov VM, Honcharov AYe. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions. *Vestnik of Vitebsk State Medical University* 2018; 17 (6): 32–45. Russian (Побяжин В. В., Пашинская Е. С., Семенов В. М., Гончаров А. Е. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента. *Вестник ВГМУ* 2018; 17 (6): 32–45).
3. Singh K, Bhoori M, Kasu YA, et al. Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity — Exploring the armoury of obscurity. *Saudi Pharm J* 2018; 26 (2): 177–90. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.12.013.
4. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. *Open Biol* 2013; 3 (1): 120144. DOI: 10.1098/rsob.120144.
5. Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. *Nature* 2015; 527 (7577): 186–91. DOI: 10.1038/nature15726.
6. Hawk MA, McCallister C, Schafer ZT. Antioxidant activity during tumor progression: a necessity for the survival of cancer cells? *Cancers (Basel)* 2016; 8 (10): 92. DOI: 10.3390/cancers810092.
7. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 2015; 350 (6266): 1391–6. DOI: 10.1126/science.aaa5004.
8. Buldak RJ, Pilc-Gumula K, Buldak Ł, et al. Effects of ghrelin, leptin and melatonin on the levels of reactive oxygen species, antioxidant enzyme activity and viability of the HCT 116 human colorectal carcinoma cell line. *Mol Med Rep* 2015; 12 (2): 2275–82. DOI: 10.3892/mmr.2015.3599.
9. Kim J-H, Jeong S-J, Kim B, et al. Melatonin synergistically enhances cisplatin-induced apoptosis via the dephosphorylation of ERK/p90 ribosomal S6 kinase/heat shock protein 27 in SK-OV-3 cells. *J Pineal Res* 2012; 52 (2): 244–52.
10. Masyagin VA. The effect of hydroxyethylidimethylhydro pyrimidine and its combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the hemato- and myelotoxicity of antitumor chemotherapy in experiment: PhD abstract. Moscow, 2017; 25 p. Russian (Масягин В. А. Влияние гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина и его комбинации с этилметилгидроксилиридина сукцинатом на гемато- и миелотоксичность противоопухолевой химиотерапии в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017; 25 с.).
11. Mut-Salud N, Alvarez PJ, Garrido JM, et al. Antioxidant intake and antitumor therapy: toward nutritional recommendations for optimal results. *Oxid Med Cell Longev* 2016; (2016): 6719534. DOI: 10.1155/2016/6719534.
12. Khabriev RU. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina, 2005; 832 p. Russian (Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; 832 с.).
13. Shvets VI, Lyutik AI. The research applicable to elaboration of new generation of effective medicinal drugs using encapsulation of classic substances into nanocontainers. *Fine Chemical Technologies* 2014; 9 (3): 11–20. Russian (Швец В. И., Лютик А. И. Исследования в области создания эффективных лекарственных препаратов нового поколения включением классических субстанций в наноконтейнеры. *Тонкие химические технологии* 2014; 9 (3): 11–20).