

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕМАТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА И 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Масягин В.А., Сипров А.В., Волкова Н.Д., Кузнецова В.А., Шмырева Н.В., Макарова М.Ю., Вашуркина И.М.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: alek-s13@mail.ru

Проведен сравнительный анализ изменения количественных показателей эритроцитарного, тромбоцитарного и лейкоцитарного звеньев периферической крови у крыс с карциномой WALKER-256 под влиянием производных пириимидина и 3-гидроксипиридина – ксимедона и мексидола при химиотерапии доxorубицином и паклитакселом. Исследование проводилось на 83 крысах-самках линии Wistar массой 150–250 г. Доксирубицин (4 мг/кг) и паклитаксел (6 мг/кг) вводили внутривентрально однократно. Ксимедон и мексидол вводили внутримышечно в дозах 100 и 50 мг/кг соответственно. Установлено, что уже на 14-е сутки эксперимента ксимедон эффективнее мексидола уменьшает степень тяжести анемии. Ксимедон и мексидол сопоставимы по способности снижать тяжесть тромбоцитопении и лейкопении. Сочетанное применение ксимедона и мексидола препятствует развитию нейтропении более эффективно, чем использование их по отдельности, но не обладает преимуществом в отношении защиты эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев периферической крови.

Ключевые слова: доxorубицин, паклитаксел, ксимедон, мексидол, гематопротекторный эффект.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF PYRIMIDINE AND 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES HEMATOPROTECTIVE EFFICIENCY AT THE ANTITUMOR CHEMOTHERAPY IN EXPERIMENT

Masyagin V.A., Siprov A.V., Volkova N.D., Kuznecova V.A., Shmyreva N.V., Makarova M.Y., Vashurkina I.M.

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, Bolshevistskaya str., 68), e-mail: alek-s13@mail.ru

The comparative analysis of changes of quantitative indicators of erythrocyte, platelet and leukocyte components of peripheral blood in rats with Walker-256 carcinoma at the influence of pyrimidine and 3-hydroxypyridine derivatives – xymedon and mexidol, at the chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel has been carried out. The study has been carried out in 83 female Wistar rats, weighing 150–250 g. Doxorubicin (4 mg/kg) and paclitaxel (6 mg/kg) were administered intraperitoneally once. Xymedon (100 mg/kg) and mexidol (50 mg/kg) were administered intramuscularly. It has established that xymedon reduces severity of anemia on the 14th day of the experiment more efficiently than mexidol. Xymedon and mexidol are comparable in reduction of severity of thrombocytopenia and leukopenia. The combination of xymedon and mexidol prevents the development of neutropenia more efficiently than separate use of these medicines, but it does not have any advantage in protection of erythrocyte and platelet components of peripheral blood.

Keywords: doxorubicin, paclitaxel, xymedon, mexidol, hematoprotective effect.

В настоящее время таксаны часто используются в качестве первой линии терапии широкого спектра злокачественных опухолей, особенно в сочетании с антрациклинами, однако гематотоксические осложнения нередко приводят к нарушению режима лечения с уменьшением дозы препаратов, отсрочкой очередного курса или его прерыванию.

Для купирования нейтропении на фоне противоопухолевой химиотерапии наиболее часто используются препараты колониестимулирующих факторов. Кроме того, показано, что, например, лейкостим предупреждает развитие в костном мозге экспериментальных животных и пострадиационного дефицита клеток нейтрофильного, моноцитарного,

лимфоцитарного рядов [5]. Однако препараты колониестимулирующих факторов применяются только после химиотерапии на глубине нейтропении из-за опасности стимуляции пролиферации опухолевых клеток и приводят к выбросу в периферическую кровь большого числа клеток миелоидного ряда, в том числе незрелых, что вызывает опустошение костного мозга в течение 2–3 дней после инъекции. С другой стороны, коррекция нейтропении этими препаратами сопряжена с удорожанием лечения [6].

В борьбе с анемией у онкологических больных, получающих противоопухолевую химиотерапию, используют препараты рекомбинантного эритропоэтина. Однако существует определенная настороженность в отношении безопасности их использования (в связи с исследованиями, свидетельствующими об уменьшении выживаемости больных, получавших такие препараты, а также увеличением риска тромбоэмболических осложнений) [3].

Развитие гематотоксических осложнений в значительной мере связано с активацией процессов перекисного окисления липидов и образованием активных форм кислорода [1], в связи с чем использование средств с антиоксидантным действием и поиск среди них наиболее эффективного препарата для уменьшения токсичности цитостатиков не на один, а различные ростки кроветворения, представляется вполне оправданным.

В экспериментах показано, что производные 3-гидроксипиридина обладают гематопротекторным действием разной степени выраженности в условиях противоопухолевой химиотерапии, что во многом определяется особенностями механизма повреждающего действия цитостатиков [7,8], предотвращают стрессорные изменения числа эритроцитов в крови и насыщенности их гемоглобином [2]. Производное пиридина – ксимедон – обладает антиоксидантным и апоптозрегулирующим действием, противоишемической активностью [4]. Вместе с тем гематопротекторная эффективность ксимедона в условиях противоопухолевой химиотерапии по сравнению с мексидолом, а также возможность их сочетанного применения остаются малоизученными.

Цель исследования – сравнительная оценка количественного состава эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного звеньев периферической крови у крыс с карциномой Walker-256 при химиотерапии паклитакселом и доксорубицином в сочетании с производными пиридина и 3-гидроксипиридина – ксимедоном и мексидолом.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 83 крысах-самках линии Wistar массой 150–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария Мордовского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей

(Страсбург, 1986). Суспензию клеток карциномы Walker-256 (W-256) (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали под кожу хвоста. Животные были распределены на 6 групп. Дизайн исследований представлен в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследований

Группы	Режим эксперимента
Интактные животные (n=7)	Опухолевые клетки W-256 не вводили, лекарственная терапия не проводилась
1-я – опухолевый штамм W-256 (контроль) (n=12)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256 под кожу хвоста
2-я – W-256, Доксорубин – W-256+ДР (n=12)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256, доксорубин внутривенно в дозе 4 мг/кг на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
3-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел – W-256+ДР+ПТ (n=14)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток W-256, доксорубин в дозе 4 мг/кг и паклитаксел в дозе 6 мг/кг внутривенно на 11-е сутки после имплантации опухолевых клеток
4-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Ксимедон 100 мг/кг – W-256+ДР+ПТ+Ксимедон (n=12)	Так же, как и в 3-й группе, ксимедон внутримышечно в дозе 100 мг/кг ежедневно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток
5-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Мексидол 50 мг/кг – W-256+ДР+ПТ+Мексидол (n=12)	Так же, как и в 3-й группе, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток
6-я – W-256, Доксорубин, Паклитаксел, Мексидол 50 мг/кг, Ксимедон 100 мг/кг – W-256+ДР+ПТ+Мексидол+Ксимедон (n=14)	Так же, как и в 3-й группе, мексидол в дозе 50 мг/кг и ксимедон в дозе 100 мг/кг ежедневно внутримышечно, начиная с 11-х суток эксперимента, 10 суток

Исследование проводили на 14-е и 22-е сутки эксперимента. Для этого у 6–7 животных из каждой группы в указанные сроки под общей анестезией тиопенталом натрия забирали кровь из сердца. Для оценки изменений в клеточном составе периферической крови при помощи гематологического анализатора PCE-90Vet (High Technology Inc., США) определялось содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоформула. При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок средних арифметических (m). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова. При условии соответствия нормальности распределения достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные данные продемонстрировали, что показатели эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев

периферической крови у животных 1-ой группы (контрольной) на 14-е сутки эксперимента не отличались от таковых у интактных крыс. Химиотерапия доксорубицином (во 2-ой группе животных) сопровождалась развитием анемии у животных уже на 14-е сутки исследования: содержание гемоглобина и эритроцитов достоверно снижалось на 20 % и 14 % соответственно по отношению к интактным крысам (табл. 2). Количество тромбоцитов также снижалось по сравнению с группой интактных животных на 27 % ($p < 0,01$).

Таблица 2

Средние значения показателей эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев периферической крови у крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом (14-е сутки эксперимента), ($M \pm m$)

Группы	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, ($\times 10^{12}$)	Тромбоциты, ($\times 10^9$)
Интактные	145,8 \pm 1,7	7,6 \pm 0,1	815,3 \pm 30,3
1 – W-256 (контроль)	129,3 \pm 9,6	6,9 \pm 0,5	662,5 \pm 116,0
2 – W-256+ДР	116,0 \pm 3,7 $p_1 < 0,001$	6,5 \pm 0,2 $p_1 < 0,001$	590,5 \pm 60,3 $p_1 < 0,01$
3 – W-256+ДР+ПТ	98,8 \pm 4,7 $p_{1,2,3} < 0,05$	5,3 \pm 0,3 $p_{1,2,3} < 0,05$	575,3 \pm 84,0 $p_1 < 0,05$
4 – W-256+ДР+ПТ+ ксимедон	117,17 \pm 6,1 $p_{1,4} < 0,05$	6,6 \pm 0,4 $p_{1,4} < 0,05$	787,2 \pm 123,8
5 – W-256+ДР+ПТ+ мексидол	110,0 \pm 6,5 $p_1 < 0,001$	6,1 \pm 0,3 $p_1 < 0,001$	628,5 \pm 92,3
6 – W-256+ДР+ПТ+ ксимедон+мексидол	110,8 \pm 6,2 $p_1 < 0,001$	6,2 \pm 0,4 $p_1 < 0,01$	762,3 \pm 64,0

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к группе 1; p_3 – к группе 2; p_4 – к группе 3; p_5 – к группе 4; p_6 – к группе 5.

Полихимиотерапия доксорубицином и паклитакселом (в 3-ей группе животных) приводила к усилению проявлений анемии: уровень гемоглобина и эритроцитов снижался на 15 % и 18 % ($p < 0,05$) по отношению к животным, леченным только доксорубицином. Дополнительное введение ксимедона (в 4-ой группе) приводило к уменьшению выраженности анемии у животных: концентрация гемоглобина и количество эритроцитов достоверно увеличивалось на 18,5 % и 24 % соответственно по сравнению с животными, получавшими только доксорубицин и паклитаксел (3-я группа, табл. 2). Содержание тромбоцитов при этом не отличалось от данного показателя у интактных крыс. Введение мексидола (в 5-ой группе) не приводило к уменьшению выраженности анемии: показатели гемоглобина и эритроцитов не отличались от таковых у животных 3-ей группы и были достоверно ниже, чем у интактных крыс, на 24,5 % и 20 %. Сочетанное применение

ксимедона и мексидола (в 6-ой группе) не выявило преимуществ перед их отдельным применением.

К 22-м суткам эксперимента у животных контрольной группы развивалась анемия с уменьшением содержания гемоглобина и эритроцитов на 30 % и 26 % ($p < 0,001$) по сравнению с интактными крысами (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения показателей эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев периферической крови у крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом (22-е сутки эксперимента), ($M \pm m$)

Группы	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, ($\times 10^{12}$)	Тромбоциты, ($\times 10^9$)
Интактные	145,8 \pm 1,7	7,6 \pm 0,1	815,3 \pm 30,3
1 – W-256 (контроль)	102,2 \pm 7,6 $p_1 < 0,001$	5,6 \pm 0,4 $p_1 < 0,001$	902,7 \pm 189,3
2 – W-256+ДР	104,7 \pm 7,2 $p_1 < 0,001$	5,7 \pm 0,5 $p_1 < 0,01$	799,7 \pm 126,8
3 – W-256+ДР+ПТ	105,1 \pm 4,5 $p_1 < 0,001$	5,7 \pm 0,3 $p_1 < 0,001$	442,2 \pm 108,8 $p_1 < 0,01$
4 – W-256+ДР+ПТ+ ксимедон	120,5 \pm 11,9	6,7 \pm 0,7	844,7 \pm 92,6 $p_4 < 0,05$
5 – W-256+ДР+ПТ+ мексидол	120,2 \pm 4,8 $p_{1,4} < 0,05$	6,6 \pm 0,2 $p_{1,4} < 0,05$	931,1 \pm 83,2 $p_4 < 0,01$
6 – W-256+ДР+ПТ+ ксимедон+мексидол	118,8 \pm 5,3 $p_1 < 0,001$	6,7 \pm 0,3 $p_1 < 0,05$	507,3 \pm 103,1 $p_{1,5,6} < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к группе 1; p_3 – к группе 2; p_4 – к группе 3; p_5 – к группе 4; p_6 – к группе 5.

Во 2-ой группе (с монотерапией доксорубицином) уровень гемоглобина и эритроцитов достоверно снижался на 28 % и 25 % соответственно по отношению к интактной группе животных. В 3-ей группе (с доксорубицином и паклитакселом) регистрировались аналогичные изменения. При этом отмечалось сохранение тромбоцитопении: содержание тромбоцитов было меньше аналогичного показателя у интактных крыс на 46 % ($p < 0,01$). В 4-ой группе (с ксимедоном) содержание гемоглобина и эритроцитов не отличалось от такового ни у интактных животных, ни у крыс 3-ей группы. Содержание тромбоцитов увеличивалось по отношению к животным 3-ей группы на 91 % и не отличалось от уровня интактных крыс (табл. 3). В 5-ой группе (с мексидолом) концентрация гемоглобина и количество эритроцитов достоверно увеличивались на 14 % и 16 % по сравнению с животными 3-ей группы, а тромбоцитов – на 110 %. В 6-ой группе (с комбинацией ксимедона и мексидола) показатели уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов не отличались от таковых в 3-ей группе.

Общее содержание лейкоцитов на 14-е сутки эксперимента у животных контрольной группы статистически значимо увеличивалось на 86 % по отношению к интактным крысам (преимущественно за счет роста числа лимфоцитов, табл. 4).

Таблица 4

Средние значения показателей лейкоцитарной формулы у крыс с карциномой W-256 при введении ксимедона и мексидола на фоне химиотерапии доксорубицином и паклитакселом (14-е сутки эксперимента), (M±m)

Группы	Лейкоциты, ($\times 10^9$)	Нейтрофилы, ($\times 10^9$)	Лимфоциты, ($\times 10^9$)	Моноциты, ($\times 10^9$)
Интактные	5,31±0,7	1,86±0,3	3,3±0,5	0,15±0,02
1 – W-256 (контроль)	9,9±1,5 $p_1 < 0,05$	3,1±0,7	6,5±1,1 $p_1 < 0,05$	0,3±0,06 $p_1 < 0,05$
2 – W-256+ДР	4,0±0,3 $p_2 < 0,01$	1,53±0,2	2,4±0,19 $p_2 < 0,01$	0,07±0,02 $p_{1,2} < 0,05$
3 – W-256+ДР+ПТ	1,8±0,3 $p_{1,2,3} < 0,001$	0,37±0,1 $p_{1,2,3} < 0,01$	1,4±0,2 $p_{1,2,3} < 0,01$	0,03±0,01 $p_{1,2} < 0,01$
4 – W-256+ДР+ПТ+ ксимедон	3,7±0,5 $p_{2,4} < 0,05$	0,95±0,2 $p_{1,2,4} < 0,05$	2,65±0,3 $p_{2,4} < 0,05$	0,1±0,03 $p_{2,4} < 0,05$
5 – W-256+ДР+ПТ+ мексидол	3,75±0,5 $p_{2,4} < 0,01$	1,0±0,2 $p_{2,4} < 0,05$	2,7±0,3 $p_{2,4} < 0,01$	0,05±0,02 $p_{1,2} < 0,05$
6 – W-256+ДР+ПТ+ ксимедон+мексидол	5,1±0,7 $p_{2,4} < 0,05$	1,9±0,3 $p_{4,5,6} < 0,05$	3,1±0,5 $p_{2,4} < 0,05$	0,1±0,03 $p_{2,4} < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 – к группе 1; p_3 – к группе 2; p_4 – к группе 3; p_5 – к группе 4; p_6 – к группе 5.

Во 2-ой группе (с монотерапией доксорубицином) общее содержание лейкоцитов снижалось по отношению к контрольной группе (за счет лимфоцитов) на 60 % и не отличалось от исходного уровня у интактных животных. Однако содержание моноцитов по отношению к последним уменьшалось на 50 % ($p < 0,05$, табл. 4).

В 3-ей группе (с доксорубицином и паклитакселом) развивалась лейкопения: общее содержание лейкоцитов достоверно уменьшалось на 66 % за счет нейтрофилов (на 80 %) и лимфоцитов (на 58 %) по отношению к интактным животным. Содержание моноцитов снижалось по отношению к интактным крысам на 80 % ($p < 0,01$). У животных 4-ой группы (с ксимедоном) общее содержание лейкоцитов возрастало на 105 %: количество нейтрофилов увеличивалось в 2,5 раза, лимфоцитов – в 1,9 раза, моноцитов – в 3 раза по сравнению с животными 3-ей группы ($p < 0,05$, табл. 4). Аналогичные изменения наблюдались и у животных 5-ой группы (с мексидолом), за исключением содержания моноцитов – их количество не отличалось от такового у крыс в 3-ей группе. Однако наиболее эффективное восстановление лейкопоза наблюдалось у животных 6-ой группы (с комбинированным применением ксимедона и мексидола): количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов не

отличалось от исходного (табл. 4). Следовательно, сочетание ксимедона и мексидола оказало потенцирующее действие в отношении восстановления угнетенного лейкопоэза.

К 22-м суткам исследований в контроле и группах с химиотерапией отмечался лейкоцитоз. Так, в 1-ой (контрольной) группе содержание лейкоцитов достоверно возрастало до $18,0 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов – в 5 раз, лимфоцитов – в 2 раза, моноцитов – в 4 раза), во 2-ой группе – до $21,7 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов – в 5 раз, лимфоцитов – в 3 раза, моноцитов – в 6,5 раза), в 3-ей группе – до $21,0 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов – в 6 раз, лимфоцитов – в 2,8 раза, моноцитов – в 4,5 раза по отношению к интактным). При дополнительном применении ксимедона, мексидола и их комбинации, в периферической крови также регистрировался лейкоцитоз. В 4-ой и 5-ой группах общее количество лейкоцитов увеличивалось до $19,7 \times 10^9/\text{л}$ и $12,3 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов – в 5,8 и 3,8 раза, лимфоцитов – в 2,5 и 1,5 раза, моноцитов – в 4 и 3,5 раза соответственно по отношению к интактным крысам). В 6-ой группе содержание лейкоцитов возрастало до $19,4 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов – в 5,9 раза, лимфоцитов – в 2,3 раза, моноцитов – в 5,7 раза).

Заключение. Таким образом, ксимедон раньше (уже на 14-е сутки) и эффективнее мексидола уменьшает степень тяжести анемии у животных при химиотерапии доксорубицином и паклитакселом. Ксимедон и мексидол сопоставимы по тромбоцитопротекторному действию (корректируют тромбоцитопению) и способности снижать выраженность лейкопении. Однако ксимедон эффективнее мексидола препятствует развитию моноцитопении на 14-е сутки эксперимента. Сочетанное применение ксимедона и мексидола эффективнее их отдельного применения препятствует развитию нейтропении, но не обладает преимуществом в отношении защиты эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев периферической крови у экспериментальных животных.

Список литературы

1. Давыдовский А.Г. Проблема «молекулярного износа и старения» эритрона при противоопухолевой химиотерапии // Онкологический журнал. 2007. Т. 1. № 2. С. 101-125.
2. Девяткина Т.А., Важничная Е.М., Олейник Н.А. Регуляторное действие мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т.70. №5. С. 24-26.
3. Жуков Н.В. Кому не показано назначение эритропоэзстимулирующих препаратов // Клиническая онкогематология. 2009. Т.2. № 2. С. 176-184.

4. Кадыров Р.К. Влияние ксимедона на деструктивные изменения в поджелудочной железе, вызванные ишемией // Вестник современной клинической медицины. 2012. Т.5. № 3. С. 15-18.
5. К вопросу о миелопротекторном эффекте лейкостима в условиях экспериментального лучевого повреждения кроветворного костного мозга / И.Я. Моисеева, Л.В. Ионичева, О.П. Родина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. С. 99-101.
6. Модификация миелосупрессивного действия противоопухолевых цитостатиков с помощью перорального гематокорректора дикарбамина (экспериментальное исследование) / И.Д. Трещалин, Д.А. Бодягин, Э.Р. Переверзева[и др.] // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 6. С. 769-774.
7. Сипров А.В., Кинзирская Ю.А. Применение эмоксипина для коррекции гематотоксичности циклофосфана в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т.146. №7. С. 72-75.
8. Сипров А.В., Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Антиоксиданты как средства снижения гематотоксичности химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей. Пенза: Изд-во ПГУ, 2012. 298 с.

Рецензенты:

Блинов Д.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации с курсом гигиены, Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Скопин П.И., д.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.