

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПУТЕЙ СНИЖЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ЦИКЛОФОСФАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММОБИЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ ЦИКЛОФОСФАНА И ЦИТОПРОТЕКТОРА

Фролова О.Г.¹, Гладченко М.П.¹, Артюшкова Е.Б.¹, Хвостовой В.В.¹, Колесникова А.М.¹, Анурова Е.В.², Чернятина М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru;

²ОАО «Фармстандарт Лексредства», Курск, e-mail: info@pharmstd.ru

В ходе проведения серии экспериментов на крысах-самцах линии Вистар обнаружено кардиотоксическое действие циклофосфана при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 100 мг/кг. Проведение гемодинамических нагрузочных проб: нагрузки объемом, нагрузки сопротивлением и пробы на адренореактивность – позволило выявить особенности развития кардиотоксических эффектов циклофосфана в эксперименте. Проведен анализ экспериментальных данных кардиотоксических эффектов, вызванных внутрибрюшинным введением циклофосфана в дозе 100 мг/кг. Выявлено, что кардиотоксическое действие циклофосфана нарастает к 14-м суткам после внутрибрюшинного введения, его основными проявлениями являются прогрессирующее уменьшение левожелудочкового давления и снижение скорости сокращения и расслабления миокарда. Так, на 5-е сутки после внутрибрюшинного введения циклофосфана систолическое левожелудочковое давление снижается на 21,1%, а на 14-е сутки – на 26,3% по сравнению с контрольной группой животных, в аналогичной степени изменяются скоростные показатели: $+dp/dt$ к 5-м суткам снижается на 32,6%, а к 14-м суткам – на 38,5%; $-dp/dt$ к 5-м суткам снижается на 26,6% и к 14-м суткам – на 28,6%. Выявлена возможность коррекции кардиотоксических эффектов циклофосфана путем использования иммобилизованных форм циклофосфана в «Мезогеле». Наилучшие результаты для уменьшения проявления кардиотоксичности в острой фазе были показаны при использовании препарата «Мексикор®».

Ключевые слова: циклофосфан, кардиотоксичность, «Мезогель», «Мексикор®», внутрибрюшинное введение.

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF PROSPECTIVE WAYS TO REDUCE THE CARDIOTOXICITY OF CYCLOPHOSPHANE USING THE IMMOBILIZED FORM OF CYCLOPHOSPHANE AND CYTOPROTECTOR

Frolova O.G.¹, Gladchenko M.P.¹, Artyushkova E.B.¹, Hvostovoy V.V.¹, Kolesnikova A.M.¹, Anurova E.V.¹, Chernyatina M.A.¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru;

²Pharmstandard Leksredstva OJSC, Kursk, e-mail: info@pharmstd.ru

During a series of experiments on male rats of the Wistar strain, the cardiotoxic effect of cyclophosphamide was detected upon intraperitoneal administration of the drug at a dose of 100 mg / kg. Conducting hemodynamic loads allows you to identify features of the development of cardiotoxic effects of cyclophosphamide in the experiment. The analysis of experimental data on cardiotoxic effects caused by intraperitoneal administration of cyclophosphamide at a dose of 100 mg / kg was carried out. It was revealed that the cardiotoxic effect of cyclophosphamide entails 14 days after intraperitoneal exposure, which leads to a progressive decrease in left ventricular pressure and a decrease in the rate of contraction and relaxation of the myocardium. So, on the 5th day after intraperitoneal conduction of cyclophosphate-systolic left ventricular pressure decreases by 21.1%, and on the 14th day - by 26.3% compared with control group of the animals, the speed indices $+ dp / dt$ change to a similar degree by the 5th day, dt decreases by 32.6% and by the 14th day by 38.5% and $-dp / dt$ by the 5th day decreases by 26.6% and by the 14th day by 28.6% . The possibility of correcting the cardiotoxic effects of cyclophosphamide in the case of using immobilized forms of cyclophosphamide in Mesogel. The possibility of correcting the cardiotoxic effects of cyclophosphamide through the use of immobilized forms of cyclophosphamide in Mesogel was revealed. The best results to reduce the manifestation of cardiotoxicity in the acute phase were shown when using the drug «Mexicor®».

Keywords: cyclophosphamide, cardiotoxicity, «Mesogel», «Mexicor®», intra-abdominal introduction.

Высокая эффективность современных методов лечения опухолей, которая базируется

на химиолучевой терапии, позволила достичь значимых успехов в лечении онкологических и онкогематологических заболеваний. Для терапии колоректального рака сегодня химиотерапия остается одним из самых эффективных и наиболее часто применяемых методов лечения [1, 2, 3]. Но эффективное лечение онкологического заболевания все еще часто сопровождается разнообразными нарушениями в работе сердечно-сосудистой системы пациента, и эти нарушения могут быть очень тяжелыми с неблагоприятным прогнозом и проявляться уже после успешного завершения курса химиотерапии. Поэтому профилактика кардиотоксичности и лечение возникающих осложнений химиотерапии при лечении колоректального рака являются актуальными клиническими задачами [1, 4]. Применение внутрибрюшинного введения ряда химиопрепаратов (таких как цисплатин, циклофосфан, митомицин С, доксорубицин) для лечения колоректального рака, канцероматоза брюшины открывает неплохие возможности для увеличения продолжительности жизни у таких пациентов [5].

Цель исследования: изучить возможность снижения кардиотоксичности циклофосфана при применении в виде инъекций в «Мезогеле» и профилактическое действие цитопротективного препарата «Мексикор®» в отношении кардиотоксических эффектов циклофосфана.

Материал и методы исследования

В качестве объекта исследования были отобраны крысы-самцы линии Вистар. Количество лабораторных животных – 70. Перед началом эксперимента вес тела крыс находился в диапазоне от 180 до 220 г. Источник получения крыс-самцов для эксперимента – Медико-биологическая клиника Курского государственного медицинского университета Минздрава РФ. На протяжении эксперимента всем экспериментальным животным был обеспечен свободный доступ к пище и воде. Температура воздуха в помещениях для содержания животных, в манипуляционных комнатах и исследовательской лаборатории составляла $+22\pm 2$ °С. Световой режим в помещении для содержания животных был 12x12. Все необходимые действия с лабораторными животными, в том числе манипуляции и эвтаназия, а также условия содержания крыс соответствовали положению Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609 ЕЕС).

Препарат исследования циклофосфан применялся 1 раз в дозе 100 мг/кг в виде внутрибрюшинной инъекции крысам. «Мезогель» вводился внутрибрюшинно, объем инъекции составлял 10,7 мл на 1 кг веса животного.

Имплант «Мезогель» (производство ООО «Линтекс», Санкт-Петербург), представляющий собой 4%-ный стерильный водный раствор, основным компонентом которого является карбоксиметилцеллюлоза, широко применяется как противоспаечное средство, обладающее «барьерным» эффектом [6]. Создавая подобие барьера из раствора

карбоксиметилцеллюлозы между участками брюшины, которые могли быть травмированы во время оперативного вмешательства, имплант «Мезогель» не оказывает патогенетического воздействия на механизмы спайкообразования. Отсутствие токсичности у карбоксиметилцеллюлозы, способность к образованию вязких, устойчивых растворов позволяют рассматривать возможность использования полимера карбоксиметилцеллюлозы в качестве носителя лекарственных веществ [6]. Имплант «Мезогель» вводили внутрибрюшинно в объеме 10,7 мл/кг, что является минимальным количеством, необходимым для покрытия поверхности брюшины экспериментального животного (по таблице G.DiZeregaG.S.,1999) [6, 7]. Применение иммобилизованных форм цитостатиков является перспективным направлением при лечении пациентов с канцероматозом брюшины, как это отмечается в работе, посвященной исследованию противоспаечной активности «Мезогеля» [6].

Доза циклофосфана была нами выбрана с основой на литературных данных о кардиотоксичности циклофосфана у крыс. В работе [8] кардиотоксические эффекты циклофосфана наблюдались при однократном введении 50, 100 и 150 мг/кг, но в то же время в работе [9] при комплексном морфологическом анализе была показана кардиотоксичность циклофосфана при однократном внутрибрюшинном введении крысам в дозе 125 мг/кг, но при этом на 7–10-е сутки после введения гибели до 25% животных. Исходя из этих данных мы использовали дозу циклофосфана 100 мг/кг – как вызывающую кардиотоксические эффекты у крыс, но не приводящую к гибели животных в эксперименте (14 дней).

В экспериментальных группах, получавших циклофосфан в сочетании с «Мезогелем», перед внутрибрюшинным введением в асептических условиях выполнялось предварительное смешивание препаратов в тех же дозировках.

Лекарственный препарат «Мексикор®» вводился крысам внутримышечно в дозе 60 мг/кг. Максимальная суточная терапевтическая доза препарата «Мексикор®» для человека составляет 9 мг/кг/сутки и не должна быть выше 800 мг, т.е. 11,43 мг/кг; коэффициент пересчета дозы для человека – 39,0, коэффициент пересчета для крысы с массой тела 200 г равен 6,5; получаем, что максимальная терапевтическая доза для крыс будет находиться в диапазоне от 54,0 до 68,5 мг/кг. Поэтому препарат «Мексикор®» вводился ежедневно внутримышечно в дозе 60 мг/кг в сутки, приближенной к максимальной суточной терапевтической дозе.

Животные были разделены на 7 групп, в каждой группе было по 10 животных.

1-я группа – контрольная (животные, которым циклофосфан не вводился).

2-я группа – однократное внутрибрюшинное введение животным циклофосфана (100 мг/кг) – нагрузочные пробы выполняются на 5-й день.

3-я группа – однократное внутривентральное введение животным циклофосфана (100 мг/кг) в «Мезогеле» (10,7 мл/кг), нагрузочные пробы выполняются на 5-й день.

4-я группа – однократное внутривентральное введение животным циклофосфана (100 мг/кг) в сочетании с внутримышечной инъекцией препарата «Мексикор®» (60 мг/кг), нагрузочные пробы выполняются на 5-й день.

5-я группа – однократное внутривентральное введение животным циклофосфана (100 мг/кг) – нагрузочные пробы выполняются на 14-й день.

6-я группа животных – однократное внутривентральное введение циклофосфана (100 мг/кг) в «Мезогеле» (10,7 мл/кг) – нагрузочные пробы выполняются на 14-й день.

7-я группа – однократное внутривентральное введение циклофосфана (100 мг/кг) в сочетании с внутримышечной инъекцией препарата «Мексикор®» (60 мг/кг), нагрузочные пробы выполняются на 14-й день.

Функциональные резервы сердца подопытных животных оценивали при помощи комплекса MP 100 производства фирмы Вiorac (США) с использованием датчика для прямого измерения давления TSD105A и программного обеспечения AcqKnowledge 3.9.0.

Для проведения эксперимента животных наркотизировали хлоралгидратом 300 мг/кг внутривентрально [10], при этом особое внимание уделялось достижению адекватной и одинаковой для всех животных глубины наркоза. Если глубина наркоза была недостаточной, тогда выполнялась внутривентральная инъекция в дозе 20% от основной дозы наркоза, и эти инъекции могли повторяться, пока не наступит требуемая глубина наркоза [11], необходимая, чтобы исключить боль у животных во время проведения эксперимента. Наркотизированных животных интубировали и далее в ходе эксперимента использовали управляемую вентиляцию легких. Катетеризовали бедренную вену, вскрывали грудную клетку и через верхушку сердца вставляли катетер в полость левого желудочка. Далее выполнялся комплекс гемодинамических нагрузочных проб в определенной последовательности.

1. Нагрузочная проба, вызванная внутривенным введением болюса 0,9%-ного раствора NaCl в дозе 3 мл на 1 кг веса животного (нагрузка объемом) [12]. Эта проба позволила нам оценить реакцию сердечно-сосудистой системы на быстрое увеличение объема крови в сердце [11].

2. Нагрузочная проба, вызванная внутривенным болюсным введением раствора адреналина гидрохлорида в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л в дозе 1 мл на 1 кг веса крысы (проба на адренореактивность) [12]. Эта нагрузочная проба позволила нам сравнить реактивность сердечно-сосудистой системы на прямую стимуляцию адренорецепторов сердечной мышцы и сосудистого русла экспериментальных животных [11].

3. Нагрузочная проба, связанная с 30-секундным пережатием восходящей дуги аорты (нагрузка сопротивлением) [12]. Нагрузка сопротивлением позволила оценить истощение миокардиального резерва (способность миокарда работать при максимальной нагрузке в условиях ограничения снабжения кислородом) [11]. Миокардиальный резерв рассчитывался как отношение величины прироста давления в левом желудочке сердца экспериментального животного на 5-й секунде выполнения пробы к величине прироста давления в левом желудочке сердца экспериментального животного на 25-й секунде и выражался в процентах.

Цифровые данные, полученные в ходе эксперимента, подвергались статистической обработке. Сначала данные были проверены на нормальность распределения. Во всех экспериментах распределение полученных цифровых данных было нормальным. Для оценки результатов рассчитывали среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической ($\pm m$) и дисперсию (σ). Достоверность отличий между результатами экспериментальных групп оценивали при помощи t-test для групп с равной дисперсией. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала нагрузочных проб мы оценивали исходное состояние сердца крыс, наибольшее внимание уделяли показателям левожелудочкового давления (ЛЖД), максимальной скорости сокращения миокарда ($+dp/dt$), максимальной скорости расслабления миокарда ($-dp/dt$) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) [11]. Полученные результаты сократимости миокарда перед выполнением нагрузочных проб представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные показатели сократимости сердца крыс в покое ($M \pm m$, $n=10$)

№ п/п	Группа животных	ЛЖД, мм рт. ст.	$+dp/dt$, мм рт. ст./с	$-dp/dt$, мм рт. ст./с	ЧСС, уд./мин
1	Контрольные животные	106,1 \pm 3,4	6514 \pm 371	3428 \pm 201	348 \pm 9
2	Циклофосфан 5-е сутки	83,7 \pm 4,8*	4393 \pm 312*	2516 \pm 201	298 \pm 10*
3	Циклофосфан + «Мезогель» 5-е сутки	90,2 \pm 5,2*	4982 \pm 713*	3313 \pm 213	330 \pm 14
4	Циклофосфан + «Мексикор®» 5-е сутки	100,2 \pm 4,9	5500 \pm 713	3109 \pm 321	298 \pm 14
5	Циклофосфан 14-е сутки	78,2 \pm 3,9*	4005 \pm 316*	2447 \pm 424	286 \pm 16*
6	Циклофосфан + «Мезогель» 14-е сутки	92,4 \pm 3,1*	4935 \pm 316*	3006 \pm 291	301 \pm 16*
7	Циклофосфан + «Мексикор®» 14-е сутки	95,5 \pm 3,5	5153 \pm 348*	3108 \pm 244	308 \pm 13

Примечание: *– при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

Как следует из данных, представленных в таблице 1, под действием циклофосфана наблюдается прогрессирующее уменьшение показателей сократимости миокарда – на 5-е

сутки после начала эксперимента. В группе 2, получавшей только циклофосфан в дозе 100 мг/кг и выведенной на 5-е сутки, систолическое левожелудочковое давление в среднем составляло $83,7 \pm 4,8$ мм рт. ст., что на 21,1% ниже, чем в контрольной группе, а в группе 5, получавшей только циклофосфан в дозе 100 мг/кг и выведенной на 14-е сутки, в среднем составляло $72,8 \pm 3,9$ мм рт. ст., что на 6,6% меньше, чем в группе 2, и уже на 26,3% меньше по сравнению с контрольной группой животных. В аналогичной степени изменяются скоростные показатели $+dp/dt$ в группе 2, получавшей только циклофосфан в дозе 100 мг/кг и выведенной на 5-е сутки: $+dp/dt$ в среднем составил 4393 ± 312 мм рт. ст./с, что на 32,6% меньше, чем в контрольной группе животных. В группе 5, получавшей только циклофосфан в дозе 100 мг/кг и выведенной на 14-е сутки, $+dp/dt$ в среднем составил 4005 ± 316 мм рт. ст./с, что на 8,8% меньше, чем в группе 2, и на 38,5% меньше, чем в контрольной группе. Скоростной показатель $-dp/dt$, показывающий скорость расслабления миокарда и отражающий процессы в миокарде, происходящие во время диастолы, в группе 2, получавшей только циклофосфан в дозе 100 мг/кг и выведенной на 5-е сутки, в среднем составлял 2516 ± 201 мм рт. ст./с, что соответствует снижению на 26,6% по сравнению с контрольной группой. К 14-м суткам в группе 5, получавшей только циклофосфан в дозе 100 мг/кг и выведенной на 14-е сутки, $-dp/dt$ в среднем составлял 2447 ± 424 мм рт. ст./с, что соответствует снижению на 2,7% по сравнению с группой 2 и уже на 28,6% по сравнению с контрольной группой. Применение лекарственного препарата «Мексикор®» в дозе 60 мг/кг в/м в значительной степени позволило снизить негативное воздействие циклофосфана на миокард – к 14-м суткам эксперимента (группа животных 7) левожелудочковое давление снизилось по сравнению с контрольной группой животных в среднем только на 10% , $+dp/dt$ снизился в среднем на 20,9%, а скорость расслабления миокарда $-dp/dt$ снизилась в среднем только на 9,3%. Применение «Мезогеля» в качестве носителя для внутрибрюшинного введения циклофосфана также позволило значительно уменьшить снижение сократительной способности миокарда, но в несколько меньшей степени, чем использование цитопротектора «Мексикор®».

Выполнение нагрузочной пробы «нагрузка объемом» показало, что различия в величине гемодинамических показателей экспериментальных групп в исходном состоянии не могут быть вызваны возможными нарушениями потребления жидкости животными, а наиболее вероятно являются следствием прямого токсического действия циклофосфана (табл. 2).

Таблица 2

Показатели сократимости левого желудочка крыс при нагрузке объемом ($M \pm m$, $n=10$)

№	Группа животных	ЛЖД,	$+dp/dt$,	$-dp/dt$,	ЧСС,
---	-----------------	------	------------	------------	------

п/п		мм рт. ст.	мм рт. ст./с	мм рт. ст./с	уд./мин
1	Контрольные животные	117,7±9,0	7527±665	4166±453	327±18
2	Циклофосфан 5-е сутки	95,2±7,1*	4443±412*	3148±306	309±11
3	Циклофосфан + «Мезогель» 5-е сутки	101,6±7,0	6847±675	3926±611	329±21
4	Циклофосфан + «Мексикор®» 5-е сутки	112,7±6,2	6568±593	3516±433	318±24
5	Циклофосфан 14-е сутки	86,2±7,9*	4703±518*	2636±378*	281±19
6	Циклофосфан + «Мезогель» 14-е сутки	102,4±10,9	4582±462	3312±416	295±17
7	Циклофосфан + «Мексикор®» 14-е сутки	113,3±11,7	5034±848	3358±481	302±12

Примечание: * – при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

Динамика гемодинамических изменений, которые были зафиксированы в ходе выполнения пробы «нагрузка объемом», значительно не отличалась от исходных показателей сократимости сердца крыс, полученных до начала проведения нагрузочных проб. Как и до начала выполнения нагрузочных проб, мы наблюдали значимое снижение сократимости миокарда во всех группах, получавших только циклофосфан. При этом использование «Мезогеля» в качестве носителя для циклофосфана и применение лекарственного препарата «Мексикор®» позволили заметно купировать снижение сократимости на 5-е и 14-е сутки эксперимента. При этом применение препарата «Мексикор®» позволило добиться несколько лучших результатов, чем использование в качестве носителя циклофосфана «Мезогеля», хотя достоверных отличий между этими экспериментальными группами не наблюдалось как на 5-е, так и на 14-е сутки эксперимента.

Динамика гемодинамических показателей при проведении пробы на адренореактивность показала, что сократимость сердца экспериментальных животных в ответ на внутривенное введение раствора адреналина гидрохлорида достоверно ниже, чем у контрольной группы и в группах, получавших только циклофосфан, как на 5-е сутки, так и на 14-е сутки эксперимента. Но показатель $-dp/dt$ (скорость расслабления миокарда) был самым низким в группе животных, получавших только циклофосфан, на 14-е сутки эксперимента. При этом сократимость миокарда крыс в наибольшей степени сохранялась в группе, получавшей «Мексикор®», как на 5-е, так и на 14-е сутки эксперимента. Показатели сократимости при использовании в качестве носителя циклофосфана «Мезогеля» хоть и были несколько меньше, чем в контрольной группе и в группах, получавших «Мексикор®», но значительно превосходили аналогичные показатели в группах животных, получавших только циклофосфан (табл. 3).

Таблица 3

Показатели сократимости левого желудочка крыс, проба на адренореактивность ($M \pm m$, $n=10$)

№	Группа животных	ЛЖД,	+dp/dt,	-dp/dt,	ЧСС,
---	-----------------	------	---------	---------	------

п/п		мм рт. ст.	мм рт. ст./с	мм рт. ст./с	уд./мин
1	Контрольная	191,1±8,3	13962±719	7369±503	354±31
2	Циклофосфан 5-е сутки	151,4±11,0*	6982±530*	4235±140	354±46
3	Циклофосфан + «Мезогель» 5-е сутки	164,2±8,9*	10272±675	5512±615	347±11
4	Циклофосфан + «Мексикор®» 5-е сутки	173,9±11,2	11271±593	6636±433	330±19
5	Циклофосфан 14-е сутки	164,4±6,7*	9604±432*	4363±311*	277±23*
6	Циклофосфан + «Мезогель» 14-е сутки	176,4±12,5	9272±513	5462±711	332±28
7	Циклофосфан + «Мексикор®» 14-е сутки	180,3±10,4	10406±848	4831±524	310±29

Примечание: * – при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

В свою очередь показатели ЧСС при проведении пробы на адренореактивность отличались большой вариабельностью внутри каждой из экспериментальных групп, что не позволило обнаружить достоверных изменений по сравнению с контрольной группой.

Сократительные резервы миокарда были оценены нами во время проведения нагрузки сопротивлением (30-секундное пережатие дуги восходящей аорты). В ходе выполнения пробы сердце подвергается максимально возможным нагрузкам в условиях ограниченного снабжения кислородом [11]. Внутривентриальное введение циклофосфана приводило к снижению показателей ЛЖД как на 5-й, так и на 25-й секунде пережатия аорты (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ЛЖД крыс при пробе сопротивлением ($M \pm m$, $n=10$)

№ п/п	Группа животных	Максимум ЛЖД во время пробы, мм рт. ст.	ЛЖД на 5-й секунде пробы, мм рт. ст.	ЛЖД на 25-й секунде пробы, мм рт. ст.
1	Контрольная	256,5±7,4	226,1±3,5	216,3±7,3
2	Циклофосфан 5-е сутки	218,5±9,6*	200,1±10,3*	174,1±13,9*
3	Циклофосфан + «Мезогель» 5-е сутки	241,0±2,3	206,1±7,4	182,8±5,6*
4	Циклофосфан + «Мексикор®» 5-е сутки	249,9±11,2	214,0±5,9	195,6±6,2
5	Циклофосфан 14-е сутки	228,1±11,9	204,0±14,8	171,1±15,2*
6	Циклофосфан + «Мезогель» 14-е сутки	221,5±12,5	197,6±15,3	172,7±14,0*
7	Циклофосфан + «Мексикор®» 14-е сутки	221,7±18,5	200,3±13,6	181,3±10,8*

Примечание: * – при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

Динамика изменения левожелудочкового давления в ходе проведения нагрузки сопротивлением также продемонстрировала снижение способности миокарда поддерживать высокую сократительную способность в условиях гипоксии после внутривентриального введения циклофосфана, причем наибольшее снижение миокардиального резерва

наблюдалось на 14-е сутки ($p < 0,05$) в группе животных, получавших только циклофосфан (табл. 5).

Таблица 5

Показатели истощения миокардиального резерва у крыс в ходе проведения нагрузки сопротивлением ($M \pm m, n=10$)

№ п/п	Группа животных	Истощение миокардиального резерва, %
1	Контрольная	95,7±2,6
2	Циклофосфан 5-е сутки	87,0±6,2
3	Циклофосфан + «Мезогель» 5-е сутки	88,7±2,0
4	Циклофосфан + «Мексикор®» 5-е сутки	91,4±3,5
5	Циклофосфан 14-е сутки	83,9±3,4*
6	Циклофосфан + «Мезогель» 14-е сутки	87,4±2,1
7	Циклофосфан + «Мексикор®» 14-е сутки	90,5±3,5

Примечание: * – при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

Внутрибрюшинное введение циклофосфана в «Мезогеле» не устраняло полностью кардиотоксических эффектов циклофосфана, но снижение сократительного резерва в ходе нагрузки сопротивлением проявлялось в значительно меньшей степени, чем в группах, где применялся только циклофосфан.

Наибольший кардиопротективный эффект в ходе проведения нагрузки сопротивлением продемонстрировал препарат «Мексикор®». При его применении способность миокарда поддерживать высокую работоспособность в условиях гипоксии была наибольшей среди сравниваемых групп (за исключением группы контроля).

Проведенная серия экспериментов наглядно продемонстрировала кардиотоксическое действие циклофосфана, которое нарастало к 14-м суткам после его внутрибрюшинного введения. Кардиотоксическое действие проявлялось в виде прогрессирующего уменьшения левожелудочкового давления и снижения скорости сокращения и расслабления миокарда у животных, получавших циклофосфан в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно однократно. Левожелудочковое давление уменьшалось к 14-м суткам эксперимента на 26,3%, $+dp/dt$ – на 38,5% и $-dp/dt$ – на 28,6% по сравнению с контрольной группой животных, по всем показателям снижение было достоверным ($p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с известными проявлениями кардиотоксичности – отмечаются преимущественно литические поражения кардиомиоцитов, сопровождающиеся их атрофией и апоптотической гибелью, которые обуславливают развитие регенераторно-

пластической недостаточности [9].

Исходя из литературных данных [13] циклофосфан оказывает влияние на состояние энергетического обмена кардиомиоцитов, воздействуя на белки, связывающие жирные кислоты сердца (H-FABP). Было обнаружено, что кардиотоксическое действие циклофосфана связано с апоптозом кардиомиоцитов, воспалением и дисфункцией эндотелия, нарушением регуляции обмена кальция, а на клеточном уровне – с повреждением эндоплазматического ретикулума и повреждением митохондрий. Молекулярный механизм кардиотоксичности подробно изучался с помощью перекрестных помех на сигнальных путях Nrf2/ARE, Akt/GSK-3 β /NFAT/calcineurin, p53/p38MAPK, NF-kB/TLR-4 и Phospholamban/SERCA-2a. Метаболиты циклофосфана вызывают кардиотоксические проявления из-за истощения уровня антиоксидантов/АТФ, измененной сократимости, поврежденного эндотелия и усиленной провоспалительной и проапоптотической активности, приводящей к кардиомиопатии, некрозу клеток миокарда и сердечной недостаточности. Поэтому контроль за концентрацией циклофосфана в крови и поддержание эндогенного пула антиоксидантов за счет включения в терапию метаболических препаратов могут стать оптимальным терапевтическим подходом для снижения токсичности.

Применение «Мезогеля» в качестве носителя для внутривенного введения циклофосфана и использование цитопротектора «Мексикор®» позволили уменьшить негативное влияние циклофосфана на показатели сократимости миокарда лабораторных животных. Возможные механизмы, обуславливающие эффективность препарата «Мексикор®», были показаны в исследованиях Г.И. Клебанова [14] и описываются двумя функциями: взаимодействием с ионами железа, которое приводит к снижению уровня перекисного окисления липидов за счет окисления ионов железа, и способностью их связывания с водорастворимым супероксидным анион-радикалом [11, 14].

При этом эффект от использования «Мезогеля» лишь незначительно уступал эффекту цитопротектора «Мексикор®». На основании этого мы можем предположить, что замедленное высвобождение циклофосфана из структуры «Мезогеля», возможно, приводит к тому, что пик концентрации циклофосфана в системном кровотоке будет в значительной степени сглажен [11], что в свою очередь проявляется уменьшением кардиотоксических эффектов циклофосфана.

Таким образом, проведенные эксперименты наглядно показали наличие положительного эффекта от применения циклофосфана в виде инъекции в «Мезогеле», наиболее вероятно это связано со сглаживанием пика концентрации циклофосфана в системном кровотоке и, как следствие, приводит к уменьшению частоты побочных эффектов. В свою очередь кардиотоксические проявления носили умеренный характер и

лишь незначительно превосходили по выраженности кардиотоксические проявления, наблюдавшиеся при применении лекарственного препарата «Мексикор®».

Выводы

1. Иммобилизация циклофосфана в «Мезогеле» позволяет в значительной степени уменьшить проявления кардиотоксичности циклофосфана в эксперименте.
2. Применение препарата «Мексикор®» эффективно уменьшает кардиотоксические эффекты циклофосфана в эксперименте.

Список литературы

1. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // Российский кардиологический журнал. 2017. № 3. (143) С.145-154.
2. Матяш М.Г. Не-антрациклиновая кардиотоксичность // Сибирский онкологический журнал. 2009. №5(35). С.73-82.
3. Шуйкова К.В. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов // Новости кардиологии. 2012. №3. С. 9-19.
4. Бедрицкий С.А., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами М.: 2014. 9 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf> (дата обращения: 27.05.2020).
5. Набатова О.С., Кит О.И., Павленко С.Г., Сычева Н.Л., Фаустов Л.А., Кадол О.В. Морфологические проявления патоморфоза колоректального рака под влиянием лимфотропной химиотерапии 5-фторурацилом // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та, Медицина, Фармация. 2013. №4. С. 57-62.
6. Звягин И.Н., Фролова О.Г., Липатов В.А., Хвостовой В.В., Инархов М.А. Влияние лекарственных препаратов, депонированных в средстве «мезогель», на его противоспаечную активность в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28325> (дата обращения: 04.09.2020).
7. Липатов В.А. Концепция профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости с применением барьерных средств (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Курск, 2013. 48 с.
8. Bhatt L., Sebastian B, Joshi V. Mangiferin protects rat myocardial tissue against cyclophosphamide induced cardiotoxicity. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine. 2017.

vol. 8. P. 62-67.

9. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П. Влияние препаратов с противоопухолевой активностью - доксорубицина и циклофосфана - на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов // Сибирский онкологический журнал. 2011. №4. С.30-35.
10. Привалова И.Л., Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Кузнецова Т.Ш., Глотова И.В., Легостаева Т.Н., Озерова И.Ю. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы) // Генетика и разведение животных. 2019. №2. С.108-120.
11. Фролова О.Г., Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Хвостовой В.В., Колесникова А.М., Артюшкова Е.В., Чернятина М.А. Проблема кардиотоксичности цисплатина и возможности преодоления с использованием иммобилизованной формы цисплатина и цитопротектора // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25319> (дата обращения: 04.09.2020).
12. Губанов К.К., Ковалев Г.В., Паперна А.А. Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на различных моделях ишемии миокарда // Фармакология и токсикология. 1991. Т.54. №4. С.21-23.
13. Ashif Iqbal, Mohammad Kashif Iqbal, Sumit Sharma, Mohd Asif Ansari, Abul Kalam Najmi, Syed Mansoor Ali, Javed Ali, Syed Ehtaishamul Haque. Molecular Mechanism Involved in Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity: Old Drug With a New Vision. Life Sciences. 2018. vol. 218. P.112-131.
14. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С., Толстых М.П., Проморенко В.К., Владимиров Ю.А. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопросы медицинской химии. 2001. №3. С.288-300.