

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ «МИТОМИЦИНА С» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММОБИЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ «МИТОМИЦИНА С» И ЦИТОПРОТЕКТОРА

© Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Фролова О.Г., Маль Г.С., Хвостовой В.В.,
Быканова А.М., Чернятина М.А., Пучак И.Р.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель настоящей работы – изучение в экспериментах на лабораторных крысах возможности уменьшения кардиотоксичности противоопухолевого лекарственного препарата «Митомицин С» путем смешивания его с «Мезогелем» перед введением и использования препарата «Мексикор®» в качестве кардиопротектора.

Материалы и методы. Для выполнения исследования были использованы крысы-самцы линии Wistar в количестве 70 особей. Вес тела лабораторных животных на момент начала экспериментального исследования находился в диапазоне от 180 до 220 грамм. Использовалось внутрибрюшинное введение лекарственного препарата «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг один раз в начале исследования. В том случае, когда «Митомицин С» вводился вместе с «Мезогелем», перед внутрибрюшинным введением в асептических условиях выполнялось соединение препаратов, объем введения «Мезогеля» составлял 10,7 мл/кг. Лекарственный препарат «Мексикор®» применяли в виде внутримышечных инъекций в дозе 60 мг/кг в сутки на протяжении 14 дней.

Результаты. После внутрибрюшинного введения препарата «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг заметное снижение сократительной способности миокарда крыс при выполнении нагрузочных проб наблюдается только на 14-е сутки. Применение «Митомицина С» в смеси с «Мезогелем» при внутрибрюшинном введении оказывало положительное действие, но полностью не исключало проявление кардиотоксических эффектов «Митомицина С». Наибольшая эффективность была продемонстрирована в группах животных, получавших «Митомицин С» в смеси с «Мезогелем» совместно с цитопротективным препаратом «Мексикор®».

Заключение. Установлено, что сочетание иммобилизации «Митомицина С» в «Мезогеле» совместно с применением цитопротективного препарата «Мексикор®» в наибольшей степени устраняют кардиотоксические эффекты «Митомицина С».

Ключевые слова: «Митомицин С»; кардиотоксичность; «Мезогель»; «Мексикор®»; крысы; внутрибрюшное введение.

Гладченко Михаил Петрович – канд. фарм. наук, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3627-9747. E-mail: mgladchenko@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Артюшкова Елена Борисовна – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, директор НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: arttyushkova@yandex.ru

Фролова Оксана Геннадиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6620-5170. E-mail: nixonfrol@mail.ru

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

Хвостовой Владимир Владимирович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой онкологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3841-4164. E-mail: khvostovojv@kursksmu.net

Быканова Анна Михайловна – ассистент кафедры онкологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5316-571X. E-mail: sv.smit@yandex.ru

Чернятина Марина Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0691-6357. E-mail: mchernyatina@yandex.ru

Пучак Ирина Романовна – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1243-8056. E-mail: ira9puchak9@gmail.com

На современном этапе развития медицинской науки лечению злокачественных новообразований уделяется самое пристальное внимание, и благодаря этому в течение последних десятилетий ожидаемая продолжительность жизни больных с онкологическими заболеваниями существенно увеличилась. Но, несмотря на появление новых лекарственных препаратов и методов лечения, одним из основных методов лечения злокачественных опухолей остается химиотерапия, основанная на применении лекарственных препаратов цитотоксического и цитостатического типа действия [1, 2, 3, 4]. Для многих онкологических больных, которых считали

раньше безнадежными, применение интенсифицированных схем химиотерапии приводит к увеличению общей продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости. И в то же время клиническая польза в отношении подавления опухолевого процесса не всегда сопоставима с профилем безопасности используемых лекарственных препаратов. Одним из наиболее неблагоприятных последствий химиотерапии является увеличение числа случаев кардиотоксичности, причем кардиотоксические эффекты могут проявляться на разных стадиях лечения. Кардиотоксичность может проявляться как непосредственно во время проведения курсов

химиотерапии, так и по прошествии месяцев и даже лет после его использования [5, 6, 7, 8].

С целью усиления терапевтического воздействия у некоторых больных колоректальным раком, а также раком яичника и желудка, возможно использовать внутрибрюшинное введение химиотерапевтических препаратов, таких как «Цисплатин», «Митомицин С», «Доксорубин», «Карбоплатин». Такой способ введения препаратов может позволить добиться увеличения продолжительности и качества жизни пациентов за счет профилактики и лечения канцероматоза брюшины и асцита. Однако даже при использовании внутрибрюшинного введения нередко химиотерапевтические препараты, в том числе и «Митомицин С», способны приводить к развитию кардиотоксичности разной степени выраженности от изменений на ЭКГ которые протекают бессимптомно, так и более тяжелым проявлением, такими как токсическая кардиомиопатия, сопровождающаяся развитием устойчивой к лечению тяжелой сердечной недостаточности [9, 10, 11]. В связи с этим решение вопросов, связанных с уменьшением кардиотоксических проявлений терапии «Митомицином С», является актуальной задачей современной фармакологии.

Цель настоящей работы – изучение в экспериментах на лабораторных крысах возможности уменьшения кардиотоксичности противоопухолевого лекарственного препарата «Митомицин С» путем смешивания его с «Мезогелем» перед введением и использования препарата «Мексикор®» в качестве кардиопротектора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве тест-системы были использованы крысы-самцы линии Wistar, вес тела лабораторных животных на момент начала экспериментального исследования находился в диапазоне от 180 до 220 грамм. Во время эксперимента животные содержались в помещении Экспериментально-биологической клиники КГМУ. На протяжении всего времени проведения эксперимента, включая адаптационный период, в комнате содержания животных и в манипуляционной комнате поддерживалась температура воздуха $+22 \pm 2$ °C, воздухообмен обеспечивался приточно-вытяжной вентиляцией и составлял не менее 10-12 объемов в час. Доступ к воде и пище без ограничений в течение всего исследования. Манипуляции с животными выполнялись согласно плану эксперимента и не противоречили положению Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609 ЕЕС).

Препарат «Мексикор®» вводился внутримышечно в объеме 0,12 мл на каждые 100 грамм веса крысы (60 мг/кг) в мышцу бедра (по нечетным дням в левую, по четным дням в правую) один раз в день в течение 14 дней. Доза препарата «Мексикор®» определялась по таблицам переноса доз с человека на животных (Freireich et al., 1966). «Мезогель» вводили внутрибрюшинно путем инъекции в объеме 10,7 мл/кг (по таблице DiZerega G.S., 1999) [12]. Однократная доза «Митомицина С» для человека при монотерапии составляет 20 мг/м², эквивалентная однократная доза для крыс будет также 20 мг/м² [12]. Для удобства применения доза для крыс была пересчитана в мг/кг и согласно таблицам (Freireich et al., 1966) составила 4 мг/кг однократно внутрибрюшинно для крысы массой 200 г. [13]. В тех группах, где «Митомицин С» вводился совместно с «Мезогелем», предварительно эти препараты перемешивались в асептических условиях.

Для выполнения исследования было выделено семь групп, в каждой группе по 10 животных.

Группа № 1 – контроль, внутрибрюшинное введение стерильного 0,9% раствора NaCl в объеме 10,7 мл/кг.

Группа № 2 – «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг с проведением проб на 5-е сутки.

Группа № 3 – «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг в смеси с «Мезогелем» в дозе 10,7 мл/кг, проведение проб на 5-е сутки.

Группа № 4 – «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг в смеси с «Мезогелем» в дозе 10,7 мл/кг и «Мексикор®» в дозе 60 мг/кг, проведение проб на 5-е сутки.

Группа № 5 – «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг с проведением проб на 14-е сутки.

Группа № 6 – «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг в смеси с «Мезогелем» в дозе 10,7 мл/кг, проведение проб на 14-е сутки.

Группа № 7 – «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг в смеси с «Мезогелем» в дозе 10,7 мл/кг и «Мексикор®» в дозе 60 мг/кг, проведение проб на 5-е сутки.

Оценку функционирования сердечно-сосудистой системы животных проводили с помощью аппаратно-программного комплекса для электрофизиологических исследований MP100 производства («Biopac Systems, Inc.», США), с датчиком давления TSD104A. Запись данных и последующая обработка выполнялись с помощью программы «AcqKnowledge 3.9».

Предварительно животных наркотизировали внутрибрюшинной инъекцией хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг, переводили на искусственную вентиляцию легких, вскрывали грудную клетку и катетеризировали полость левого желудочка

жестким катетером, соединенным с датчиком давления. Далее выполнялся комплекс нагрузочных проб в следующей последовательности: нагрузка объемом (в/в болюс 0,9% NaCl в дозе 3 мл/кг), проба на адренореактивность (в/в болюс раствора адреналина гидрохлорида 1×10^{-5} моль/л в дозе 1 мл/кг), нагрузка сопротивлением (механическая окклюзия восходящей дуги аорты в течение 30 секунд) [14, 15]. Нагрузка сопротивлением выполнялась с целью определения миокардиального резерва – отношения развиваемого давления миокардом на 25-й секунде к давлению на 5-й секунде пробы.

Цифровые результаты обрабатывались статистически. Определяли нормальность распределения, и т.к. во всех точках эксперимента полученные цифровые значения имели нормальное распределение, достоверность различий оценивали по t-критерию для групп с равной дисперсией, уровень, соответствующий достоверным различиям, принимался как $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед тем как приступить непосредственно к выполнению нагрузочных проб, после катете-

ризации левого желудочка и стабилизации гемодинамических параметров производилась запись исходного стабильного состояния сердечно-сосудистой системы. Впоследствии эти данные принимались за базовые значения гемодинамики экспериментальных животных. Нами оценивались: левожелудочковое давление (ЛЖД), скоростные показатели сокращения – $+dp/dt$ (максимальная скорость сокращения миокарда левого желудочка) и $-dp/dt$ (максимальная скорость расслабления миокарда левого желудочка), а также частота сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 1).

Как мы можем видеть из данных, представленных выше, на 5-е сутки после введения «Митомицина С» заметных изменений в параметрах сократимости миокарда не наблюдается, негативное действие «Митомицина С» проявляется только на 14-е сутки после начала эксперимента и выражается в первую очередь в снижении показателей сократимости миокарда $+dp/dt$ и $-dp/dt$. Сократимость миокарда в группе № 5, получавшей «Митомицин С», через 14 дней после начала эксперимента была ниже, чем у контрольной группы ($p < 0,05$), $(+dp/dt)$ была меньше, чем в контроле на 22%, а $(-dp/dt)$ меньше на 19%.

Таблица 1

Table 1

Базовые значения показателей сократимости миокарда левого желудочка крыс перед проведением нагрузочных проб ($M \pm m$, $n=10$)

Baseline values of rat left ventricular myocardial contractility before exercise tests ($M \pm m$, $n=10$)

№№	Группа животных Group of animals	ЛЖД, мм рт.ст. LVP, mmHg	$+dp/dt$, мм рт.ст./с $+dp/dt$, mmHg/s	$-dp/dt$, мм рт.ст./с $-dp/dt$, mmHg/s	ЧСС, уд/мин Heart rate, bpm
1	Контрольные животные Control animals	105.6±7.4	7126±671	3691±244	324±21
2	«Митомицин С» 5-е сутки "Mitomycin C" 5th day	96.2±6.4	6038±403	3122±238	318±20
3	«Митомицин С» + «Мезогель» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 5th day	99.6±5.9	6521±412	3501±351	311±16
4	«Митомицин С» + «Мезогель» + «Мексикор®» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 5th day	102.1±7.2	6987±531	3525±312	322±10
5	«Митомицин С» 14-е сутки "Mitomycin C" 14th day	90.6±3.1	5581±221*	3001±204*	339±12
6	«Митомицин С» + «Мезогель» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 14th day	98.0±3.5	6195±301	3315±231	337±13
7	«Митомицин С» + «Мезогель» + «Мексикор®» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 14th day	106.4±6.3	6813±411	3401±199	334±22

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

Note: here and further: * – at $p < 0.05$ in comparison with the control group of animals.

Применение «Мезогеля» в качестве носителя для внутрибрюшинного введения «Митомицина С», как и использование «Мезогеля» вместе с цитопротектором «Мексикор®», позволило предотвратить снижение сократительной способности миокарда крысы в покое, достоверных различий между этими двумя группами не отмечено, хотя средние показатели сократимости при добавлении «Мексикора» были выше, чем в группе, получавшей «Митомицин С» в «Мезогеле».

Выполнение пробы «нагрузка объемом» в первую очередь было необходимо для того, чтобы оценить, нет ли серьезных нарушений функциональной активности миокарда, которые будут проявляться даже при минимальных нагрузках на сердечно-сосудистую систему.

Результаты, полученные при проведении «нагрузки объемом», продемонстрировали, что достоверно более низкие показатели сократимости по сравнению с контрольной группой животных наблюдаются только в группе № 5, получавшей только «Митомицин С», что наиболее вероятно является следствием прямого токсического действия «Митомицина С» (табл. 2).

В остальных группах животных гемодинамические изменения, которые мы наблюдали во время выполнения «нагрузки объемом», лишь незначительно отличались от исходных базовых значений показателей сократимости миокарда левого желудочка крыс ($p > 0,05$). Применение

«Митомицина С» в смеси с «Мезогелем» в значительной степени предотвратило снижение показателей сократимости миокарда левого желудочка крыс во время проведения «нагрузки объемом». И хотя в группах, получавших дополнительно «Мексикор®», мы наблюдали несколько лучшие значения показателей сократимости миокарда левого желудочка крыс, но достоверных отличий с группами, где «Митомицин С» использовался в смеси с «Мезогелем» без использования препарата «Мексикор®», не отмечено ни на 5-е, ни на 14-е сутки эксперимента.

Следующей нагрузочной пробой, оказывающей большую нагрузку на миокард, была проба на адренореактивность. Проведение пробы на адренореактивность показало, что снижение сократимости миокарда в первую очередь наблюдается в группе животных № 5 – 14 суток после внутрибрюшинного введения «Митомицина С» в дозе 4 мг/кг. У этой группы животных мы наблюдали достоверно более низкие показатели по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 3). Однако при воздействии большей нагрузки, чем при проведении пробы «нагрузка объемом» в группе № 2 мы также зафиксировали достоверно меньшее значение $+dp/dt$ по сравнению с контрольной группой. При этом сократимость миокарда левого желудочка крыс при проведении пробы на адренореактивность как на 5-е, так и на 14-е сутки экспе-

Таблица 2

Table 2

Показатели сократимости миокарда левого желудочка крыс при нагрузке объемом ($M \pm m$, $n=10$)Indicators of left ventricular contractility in rats under volume loading ($M \pm m$, $n=10$)

№№	Группа животных Group of animals	ЛЖД, мм рт.ст. LVP, mmHg	+dp/dt, мм рт.ст./с +dp/dt, mmHg/s	-dp/dt, мм рт.ст./с -dp/dt, mmHg/s	ЧСС, уд/мин Heart rate, bpm
1	Контрольные животные Control animals	117.7±9.0	7527±665	4166±453	327±18
2	«Митомицин С» 5-е сутки "Mitomycin C" 5th day	109.5±8.1	6941±578	3726±311	322±13
3	«Митомицин С» + «Мезогель» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 5th day	112.6±6.9	7149±639	3624±415	330±18
4	«Митомицин С» + «Мезогель» + «Мексикор®» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 5th day	114.3±7.8	7578±721	3924±513	331±25
5	«Митомицин С» 14-е сутки "Mitomycin C" 14th day	98.8±4.1*	5672±323*	2914±214*	329±12
6	«Митомицин С» + «Мезогель» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 14th day	108.1±4.5	6534±498	3276±501	317±21
7	«Митомицин С» + «Мезогель» + «Мексикор®» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 14th day	111.4±5.4	6987±524	3423±199	344±19

римента в наибольшей степени сохранялась в группе, получавшей «Мексикор®». Показатели сократимости миокарда крыс при использовании «Митомицина С» в смеси с «Мезогелем» хотя и были несколько меньше, чем в группе животных, получавших также и «Мексикор®», но достоверных различий между ними и контрольной группой не отмечалось (табл. 3).

Частота сердечных сокращений во время выполнения пробы на адренореактивность характеризовалась большой вариабельностью внутри каждой из групп животных, и вследствие этого статистически значимых различий с контрольной группой не наблюдалось ни в одной из экспериментальных групп.

И в завершении серии нагрузочных проб мы выполняли нагрузку сопротивлением – пробу, в течение которой миокард левого желудочка крысы сокращается с максимально возможной силой в течение 30 секунд в условиях ограниченного снабжения кислородом [14]. Во время выполнения пробы значительное снижение способности миокарда левого желудочка крыс поддерживать высокую сократительную способность в условиях гипоксии после «Митомицина С», причем наибольшая разница между уровнем левожелудочкового давления на 5-й и 25-й секунде пережатия восходящей дуги аорты (миокардиального резерва [15]), наблюдалось в группе животных, получавших только «Митомицин С», через 14 суток после внутрибрюшинного введения препарата (табл. 4).

Как мы можем видеть из данных, представленных в таблице 4, применение «Митомицина С» в смеси с «Мезогелем» не приводило к полному купированию кардиотоксических эффектов «Митомицина С», но все же снижение сократительного резерва миокарда левого желудочка крыс во время выполнения нагрузки сопротивлением проявлялось в значительно меньшей степени, чем в группах, где применялся только «Митомицин С».

Как и при проведении предыдущих проб, применение препарата «Мексикор®» совместно с введением «Митомицина С» в «Мезогеле» демонстрировало наиболее выраженный кардиопротективный эффект в ходе проведения нагрузки сопротивлением. В группах животных, которым в течение эксперимента внутримышечно вводили «Мексикор®» в дозе 60 мг/кг/сутки, миокард левого желудочка крыс демонстрировал наибольшую способность поддерживать высокую работоспособность в условиях гипоксии среди сравниваемых групп (за исключением группы контроля).

Проведение нагрузочных проб у лабораторных животных позволило продемонстрировать наличие у «Митомицина С» кардиотоксическо-

го действия после его однократного внутрибрюшинного введения в дозе 4 мг/кг. При этом кардиотоксическое действие в наибольшей степени проявлялось только к 14 суткам после введения препарата. В первую очередь негативное действие «Митомицина С» на сердечно-сосудистую систему экспериментальных животных проявлялось как снижение абсолютных значений левожелудочкового давления и снижения скоростных показателей сердечной мышцы (как в процессе сокращения, так и во время расслабления миокарда) у животных, получавших «Митомицин С» в дозе 4 мг/кг внутривнутрибрюшинно однократно. Показатели сократимости уменьшались к 14 суткам эксперимента, $+dp/dt$ на 22% и $-dp/dt$ на 19% по сравнению с контрольной группой животных, по всем показателям снижение было достоверным ($p < 0,05$).

Данные, полученные нами на крысах с использованием «Митомицина С», схожи с проявлениями кардиотоксичности алкилирующих агентов, известными в клинической практике, пусковым механизмом которых часто является активация свободнорадикального окисления, что в свою очередь приводит к повреждению кардиомиоцитов и опосредовано через цепь сигнальных молекул, включающую в себя ионы железа, кальция, NO-оксидазу, глутатион пероксидазу, нейрегулин-1, протеинкиназу В, факторы роста, цитокины, запускает процессы апоптоза, приводящие к развитию регенераторно-пластической недостаточности [16].

Согласно данным, представленным в научных публикациях [6, 10, 16], «Митомицин С» способен оказывать прямое влияние на эндотелий миокарда, учитывая способность к кумуляции «Митомицина С», его негативные эффекты, как правило, проявляются отсроченно и наиболее часто в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, способствующими развитию кардиотоксических эффектов. В результате происходит потенцирование кардиотоксических действий и необратимое повреждение клеток миокарда, что в последствии может проявляться кардиомиопатиями и развитием сердечной недостаточности. «Митомицин С» и его метаболиты вызывают кардиотоксические проявления в первую очередь – благодаря повреждению клеток эндотелия и как следствие усиления апоптоза, приводящего к некрозу клеток миокарда, кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Поэтому контроль за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы и включение в терапию метаболитических препаратов с поддержанием эндогенного пула антиоксидантов может стать одним из наиболее действенных терапевтических подходов для

Таблица 3
Table 3Показатели сократимости миокарда левого желудочка крыс, проба на адренореактивность
($M \pm m$, $n=10$)Indicators of left ventricular contractility in rats, test for adrenergic reactivity ($M \pm m$, $n=10$)

№№	Группа животных Group of animals	ЛЖД, мм рт.ст. LVP, mmHg	+dp/dt, мм рт.ст./с +dp/dt, mmHg/s	-dp/dt, мм рт.ст./с -dp/dt, mmHg/s	ЧСС, уд./мин Heart rate, bpm
1	Контрольные животные Control animals	191.1±8.3	13962±719	7369±503	354±31
2	«Митомицин С» 5-е сутки "Mitomycin C" 5th day	169.4±12.0	9802±630*	4385±440	344±28
3	«Митомицин С» + «Мезогель» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 5th day	174.2±10.1	10581±856	5641±413	338±11
4	«Митомицин С»+ «Мезогель» + «Мексикор®» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 5th day	180.9±11.3	11587±693	6436±423	329±24
5	«Митомицин С» 14-е сутки "Mitomycin C" 14th day	163.0±7.4*	9511±534*	4308±425*	299±29
6	«Митомицин С»+ «Мезогель» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 14th day	177.1±13.1	9538±431	5322±703	360±18
7	«Митомицин С» + «Мезогель» + «Мексикор®» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 14th day	182.2±9.2	10106±713	4568±525	351±34

Таблица 4
Table 4Показатели истощения миокардиального резерва у крыс в ходе проведения нагрузки
сопротивлением ($M \pm m$, $n=10$)Myocardial reserve depletion in rats during resistance exercise ($M \pm m$, $n=10$)

№№	Группа животных Group of animals	Истощение миокардиального резерва, % Myocardial reserve depletion, %
1	Контрольные животные Control animals	95.7±2.6
2	«Митомицин С» 5-е сутки "Mitomycin C" 5th day	84.1±3.2*
3	«Митомицин С» + «Мезогель» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 5th day	89.9±2.4
4	«Митомицин С»+ «Мезогель» + «Мексикор®» 5-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 5th day	92.5±3.3
5	«Митомицин С» 14-е сутки "Mitomycin C" 14th day	78.1±3.4*
6	«Митомицин С»+ «Мезогель» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" 14th day	87.4±4.1
7	«Митомицин С» + «Мезогель» + «Мексикор®» 14-е сутки "Mitomycin C" + "Mesogel" + "Mexicor®" 14th day	89.7±3.7

снижения кардиотоксичности при противоопухолевой терапии, в состав которой включен «Митомицин С».

Применение «Митомицина С» в виде смеси с «Мезогелем» при внутрибрюшинном введении, а также курсовое применение цитопротектора «Мексикор®» в экспериментах на лабораторных животных в значительной степени снизило неблагоприятные эффекты, оказываемые «Митомицином С» на сократимость миокарда левого желудочка крыс при его внутрибрюшинном введении. Эффективность цитопротектора «Мексикор®», продемонстрированную в выполненном нами экспериментальном исследовании, наилучшим образом можно объяснить снижением уровня перекисного окисления липидов под действием этилметилгидроксипиридина, что было доказано в работе Г.И. Клебанова [17]. При этом использование «Митомицина С» в виде смеси с «Мезогелем» при внутрибрюшинном введении приводит к более медленно высвобождению «Митомицина С» из структуры «Мезогеля». Это с одной стороны способствует продолжительности действия «Митомицина С» в относительно более высоких концентрациях непосредственно в месте введения, а с другой стороны – кумуляция «Митомицина С» в тканях миокарда происходит медленнее, и как следствие уменьшается риск развития кардиотоксических эффектов «Митомицина С». Препарат «Мексикор®» в свою очередь, обладая цитопротективными свойствами, защищает клетки эндотелия от повреждения свободными радикалами.

Таким образом, проведенное нами экспериментальное исследование на лабораторных животных продемонстрировало положительный эффект в отношении предотвращения развития кардиотоксичности при применении «Митомицина С» в виде смеси с «Мезогелем». Однако наилучшим образом в отношении предупреждения развития кардиотоксических эффектов, связанных с применением «Митомицина С», показала себя комбинация введения «Митомицина С» в смеси с «Мезогелем» совместно с курсовым использованием лекарственного препарата «Мексикор®».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была выполнена в рамках государственного задания: «Разработка схем применения кардиопротективных препаратов различных классов

для профилактики кардиотоксичности противоопухолевых препаратов» 2021-2023 гг.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все исследования проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях; «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012) и в соответствии с решением регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 15.02.2021 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Гладченко М.П. – сбор материала, интерпретация результатов исследования, формулирование выводов; Артюшкова Е.Б. – редактирование и переработка рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Маль Г.С. – редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Фролова О.Г. – разработка концепции и дизайна, выполнение эксперимента; Хвостовой В.В. – интерпретация результатов исследования, редактирование и переработка рукописи; Быканова А.М., Пучак И.Р. – сбор материала; Чернятина М.А. – консультация по отдельным вопросам, редактирование и переработка рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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):145–154 [Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145–154. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
2. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S., Damaj G.L., Salem J.E., Barlesi F., Farnault L., Charbonnier A. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403
3. Armenian S.H., Armstrong G.T., Aune G., Chow E.J., Ehrhardt M.J., Ky B., Moslehi J., Mulrooney DA, Nathan PC, Ryan TD, van der Pal HJ, van Dalen EC, Kremer L.C.M. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2135–2144. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3920
4. Schlitt A., Jordan K., Vordermark D., Schwamborn J., Langer T., Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10): 161–168. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0161
5. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F., ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic

- agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v277-282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
6. Brana I., Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 7):vii173-179. DOI: 10.1093/annonc/mdq295
 7. Kamphuis J.A.M., Linschoten M., Cramer M.J., Gort E.H., van Rhenen A., Asselbergs F.W., Doevendans P.A., Teske A.J. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction of Nonanthracycline Chemotherapeutics: What Is the Evidence? *JACC CardioOncol.* 2019;1(2):280-290. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.007
 8. Oliveira G.H., Qattan M.Y., Al-Kindi S., Park S.J. Advanced heart failure therapies for patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2014;7(6):1050-1058. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001292
 9. Cautela J., Lalevée N., Ammar C., Ederhy S., Peyrol M., Debourdeau P., Serin D., Le Dolley Y. et al. Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity: Challenges and perspectives. *Int J Cardiol.* 2016;(224):366-375. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.046
 10. Dorr R.T., Shipp N.G., Liddil J.D., Iyengar B.S., Kunz K.R., Remers W.A. Cardiotoxicity of mitomycin A, mitomycin C, and seven N7 analogs in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;31(1):1-5. DOI: 10.1007/BF00695986
 11. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., Galderisi M., Lyon A.R., Van der Meer P., Cohen Solal A., Zamorano J.L. et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1756-1763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453
 12. 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):89 [Zvyagin I.N., Frolova O.G., Lipatov V.A., Khvostovoy V.V., Inarkhov M.A. The influence of drugs deposited in the "Mesogel" agent on its anti-adhesion activity in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018;(6):89 (in Russ.)]
 13. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020;10(1):19-28 [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020;10(1):19-28. (in Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28
 14. Губанов К.К., Ковалёв Г.В., Паперна А.А. Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на различных моделях ишемии миокарда. *Фармакология и токсикология.* 1991;54(4):21-23 [Gubanov K.K., Kovalev G.V., Paperna A.A. Comparative evaluation of the anti-ischemic action of verapamil in various models of myocardial ischemia. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1991;54(4):21-23. (in Russ.)]
 15. 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):118 [Frolova O.G., Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Khvostovoy V.V., Kolesnikova A.M., Artyushkova E.V., Chernyatina M.A. The problem of cisplatin cardiotoxicity and the possibility of overcoming with the use of an immobilized form of cisplatin and a cytoprotector. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016;(5):118. (in Russ.)]
 16. Dolci A., Dominici R., Cardinale D., Sandri M.T., Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):688-695. DOI: 10.1309/AJCPB66LRIVMQDR
 17. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С., Толстых М.П., Проморенко В.К. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. *Вопросы медицинской химии.* 2001;(3):288-300 [Klebanov G.I., Lyubitskiy O.B., Vasil'yeva O.V., Klimov Yu.V., Penzulayeva O.B., Teplyashin A.S., Tolstykh M.P., Promorenko V.K. et al. Antioxidant properties of analogues of 3-oxypyridine: mexidol, emoxipin, proxi-pin. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 2001;47(3):288-300 (in Russ.)]

Поступила в редакцию 31.10.2021

Подписана в печать 21.03.2022

Для цитирования: Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Фролова О.Г., Маль Г.С., Хвостовой В.В., Быканова А.М., Чернятина М.А., Пучак И.Р. Экспериментальное исследование возможности снижения кардиотоксических эффектов «Митомидина С» с использованием иммобилизованной формы «Митомидина С» и цитопротектора. *Человек и его здоровье.* 2022;25(1):45-53. DOI: 10.21626/vestnik/2022-1/06

EXPERIMENTAL STUDY OF THE POSSIBILITY OF REDUCING THE CARDIOTOXIC EFFECTS OF "MITOMYCIN C" USING AN IMMOBILIZED FORM OF "MITOMYCIN C" AND CYTOPROTECTOR

© Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Frolova O.G., Mal G.S., Khvostovoy V.V.,
Bykanova A.M., Chernyatina M.A., Puchak I.R.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The objective of this work was to investigate in experiments on laboratory rats the possibility of reducing the cardiotoxicity of the anticancer drug Mitomycin C by mixing it with Mesogel before injection and using Mexicor® as a cardioprotective agent.

Materials and methods. To carry out the study, 70 male Wistar rats were used. The body weight of laboratory animals at the beginning of the experimental study ranged from 180 to 220 grams. Intraperitoneal administration of Mitomycin C at a dose of 4 mg/kg once at the start of the study was used. When Mitomycin C was administered together with Mesogel, the drugs were combined under aseptic conditions before intraperitoneal administration, and Mesogel was administered at a volume of 10.7 ml/kg. The drug Mexicor® was administered in the form of intramuscular injections at a dose of 60 mg/kg per day for 14 days

Results. After intraperitoneal injection of the drug "Mitomycin C" at a dose of 4 mg / kg, a noticeable decrease in the contractility of the rat myocardium during exercise tests was observed only on the 14th day. The use of "Mitomycin C" mixed with "Mesogel" during intraperitoneal administration had a positive effect, but did not completely exclude the manifestation of the cardiotoxic effects of "Mitomycin C". The greatest efficiency was demonstrated in groups of animals that received "Mitomycin C" in a mixture with "Mesogel" together with the cytoprotective drug "Mexicor®".

Conclusion. The combination of "Mitomycin C" immobilisation in "Mesogel" together with the cytoprotective drug "Mexicor®" was found to eliminate the cardiotoxic effects of "Mitomycin C" to the greatest extent.

Keywords: "Mitomycin C"; cardiotoxicity; "Mesogel"; "Mexicor®"; rats; intra-abdominal administration.

Gladchenko Mikhail P. – Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher at the Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3627-9747. E-mail: mgladchenko@yandex.ru (correspondence author)

Artushkova Elena B. – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Head of the Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@yandex.ru

Frolova Oxana G. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6620-5170. E-mail: nixonfrol@mail.ru

Mal Galina S. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

Khvostovoy Vladimir V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3841-4164. E-mail: khvostovojvv@kursksmu.net

Bykanova Anna M. – Assistant of the Department of Oncology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5316-571X. E-mail: sv.smit@yandex.ru

Chernyatina Marina A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0691-6357. E-mail: mchernyatina@yandex.ru

Puchak Irina R. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1243-8056. E-mail: ira9puchak9@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The work was performed within the framework of the state assignment: "Development of schemes for the use of cardioprotective drugs of various classes for the prevention of cardiotoxicity of anticancer drugs" 2021-2023.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All studies were conducted in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrates Used in Experimental Research; the Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines (Moscow, 2012) and in accordance with the decision of the Regional Ethics Commit-

tee under Kursk State Medical University (Protocol No. 1 of 16.01.2014).

AUTHORS CONTRIBUTION

Gladchenko M.P. – material collection, interpretation of research results, formulating conclusions; Artushkova E.B. – editing and revising the manuscript, final approval for publication of the manuscript; Mal G.S. – editing and revising the manuscript, final approval for publication of the manuscript; Frolova O.G. – concept and design development, experiment execution; Khvostovoy V.V. – interpretation of research results, editing and revising the manuscript; Bykanova A.M., Puchak I.R. – material collection; Chernyatina M.A. – collecting literature data; consultation on certain issues; interpretation of research results, editing and revising the manuscript.

Received 31.10.2021

Accepted 21.03.2022

For citation: Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Frolova O.G., Mal G.S., Khvostovoy V.V., Bykanova A.M., Chernyatina M.A., Puchak I.R. Experimental study of the possibility of reducing the cardiotoxic effects of "Mitomycin C" using an immobilized form of "Mitomycin C" and cytoprotector. *Humans and their health*. 2022;25(1):45–53. DOI: 10.21626/vestnik/2022-1/06