

## ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛИНЕЙНО-НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КАРЦИНОСАРКОМЫ WALKER-256

Макаров Е.Д., Акиншин И.Д., Гусев А.В., Иванов А.В., Барбашов И.В., Белобородова Е.В., Самсонова Н.В.

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»

Научный руководитель – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Ефремов А.В.

**Введение.** Использование химических и физических методов противоопухолевой терапии часто способствует увеличению интенсивности свободнорадикальных реакций в организме [2]. В связи с этим целесообразно исследовать особенности изменения состояния антиоксидантного потенциала на разных этапах экспериментального опухолевого роста и под влиянием современных методов терапии.

**Цель и задачи.** Изучение у крыс с линейно-неспецифической карциносаркомой Walker-256 концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови в динамике ее развития и на фоне применения общей гипертермии (ОГ), циклофосфана и мелатонина.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар. Суспензию клеток прививаемой карциносаркомы Walker-256 вводили в мышцу бедра в дозе  $10^6$  клеток [3]. Размеры опухоли измеряли штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях. Животных держали при фиксированном световом режиме и стандартизированной окружающей температуре. Циклофосфан вводился однократно из расчета 25 мг/кг внутривентриально. Мелатонин – 0,3 мг/кг внутривентриально в течение 14-ти суток. Разогревание крыс производилось по «Способу экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [1]. ОГ, введение циклофосфана и мелатонина начинали с 5-х суток введения опухолевых клеток. Крысы были разбиты на контрольную (интактные) и опытные (с карциносаркомой Walker-256 в динамике и получавшие ОГ, циклофосфан, мелатонин) группы. Содержание жирорастворимых антиоксидантов (ретинола и б-токоферола) в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ данных вели на PC CPU Intel P-II 750 МГц Celeron в среде Windows по программе SPSS 16.0

и Microsoft Excel версии 1998.

**Результаты и их обсуждение.** Рассматривая динамику содержания жирорастворимых антиоксидантов при опухолевой прогрессии следует отметить, что у крыс с карциносаркомой Walker-256 в крови уровень б-токоферола на 7-е и 14-е сутки эксперимента был на 57 и 60% ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась и для содержания ретинола, величина которого в крови крыс с карциносаркомой Walker-256 на 7-е и 14-е сутки эксперимента был на 45 и 38% ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

Одним из перспективных направлений в противоопухолевой терапии сегодня является общая гипертермия (ОГ). Влияние ОГ на трансмембранный перенос и метаболизм может привести к преодолению лекарственной устойчивости и повышению иммуногенности опухоли. Не являясь канцерогенным и мутагенным агентом, гипертермия может вызвать в опухоли как апоптоз, так и некроз, что весьма обнадеживающим представляется ее включение в схемы лечения.

На фоне применения ОГ у крыс с карциносаркомой Walker-256 концентрация жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови на протяжении всего эксперимента имела четкую тенденцию к снижению. Так, содержание б-токоферола на 7-е и 14-е сутки было в 3,3 и 3,7 раза, а ретинола в 1,3 и 2,1 раза ниже значений, определенных у интактных животных ( $p < 0,05$ ). Причем уровень последнего антиоксиданта в крови у крыс с карциносаркомой Walker-256 при ОГ на 14-е сутки был достоверно меньше, по сравнению с показателями у этих животных на 7-е сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ).

Применение циклофосфана у крыс с карциносаркомой Walker-256 также сопровождалось уменьшением содержания жирорастворимых антиоксидантов в крови. Так, на 7-е сутки эксперимента уровень б-токоферола и ретинола

был ниже величин в контроле на 49 и 43% соответственно ( $p < 0,05$ ). На 14-е сутки эксперимента низкое содержание жирорастворимых антиоксидантов в крови сохранялось, что может быть связано не только с особенностями опухолевого роста, но и действием циклофосфана в организме. Известно, что метаболиты циклофосфана индуцируют перекисное окисление липидов, продукты которого нарушают структуру и функции мембран, что, в свою очередь, способствует ускоренному расходованию антиоксидантов в свободнорадикальных реакциях. Поэтому обоснованным является дополнительное использование в полихимиотерапии опухолей соединений, в частности мелатонина, обладающих антиоксидантным действием. Обнаружено, что мелатонин является более эффективным ингибитором гидроксильного (\*ОН) и пероксильного (ROO\*) радикалов, чем глутатион и витамин Е. Он и его метаболиты (6-гидроксимелатонин) беспрепятственно проникают в клетки и защищают нуклеиновые кислоты, липиды и белки от повреждения свободными радикалами. Выявлено также, что мелатонин может ингибировать NO-синтетазу и усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез Cu-Zn-зависимой СОД.

Использование мелатонина у крыс с карциносаркомой Walker-256 приводило к сохранению на относительно высоком уровне жирорастворимых антиоксидантов в крови к 7-м и 14-м суткам эксперимента. Аналогичная закономерность наблюдалась для содержания б-токоферола в крови животных и при сочетанном использовании в терапии циклофосфана и мелатонина. Хотя со стороны содержания ретинола наблюдалось уменьшение его концентрации в крови как на 7-е, так и 14-е сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ).

Сходная закономерность в отношении изменения содержания жирорастворимых антиоксидантов в крови животных на протяжении всего

опыта наблюдалась у крыс с карциносаркомой Walker-256, получавших ОУГ, циклофосфан и мелатонин. Так, уровень б-токоферола на 7-е и 14-е сутки был на 35 и 66%, а ретинола на 31 и 29% ниже, чем животных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Причем содержание б-токоферола в крови крыс с карциносаркомой Walker-256, получавших ОУГ, циклофосфан и мелатонин, на 14-е сутки было достоверно ниже, по сравнению с показателями на 7-е сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Используемые методики противоопухолевой терапии оказывают различное влияние на динамику содержания жирорастворимых антиоксидантов в организме экспериментальных животных. Использование ОУГ и циклофосфана сопровождается снижением уровней б-токоферола и ретинола в крови крыс с карциносаркомой Walker-256, добавление мелатонина к лечению сохраняет их содержание. Одним из перспективных путей повышения эффективности лечения злокачественных новообразований может быть сохранение высокой активности антиоксидантной регуляторной системы во внеопухолевых клетках и тканях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Пахомов Е.А., Ибрагимов Р.Ш. [и др.] Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных. – Патент РФ №2165105. – Бюлл. №10. – 2001.
2. Ефремов А.В. Изменение активности перекисного окисления липидов у животных с карциносаркомой Walker-256 под влиянием различных методов лечения / А. В. Ефремов [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. XV, № 3. – С. 22–24.
3. Хегай И. И. Влияние экспрессии гена вазопрессина на рост карциносаркомы Walker 256 у крыс / И. П. Хегай, Н. А. Попова, Л. Н. Иванова // Генетика. – 2000. – Т. 42, № 7. – С. 993–995.