

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СРЕДСТВ С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У МЫШЕЙ

А. В. Сипров — ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Медицинский институт, профессор кафедры фармакологии, доцент, доктор медицинских наук; **И. М. Вашуркина** — ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Медицинский институт, аспирант кафедры фармакологии; **В. А. Масыгин** — ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Медицинский институт, клинический ординатор кафедры общей хирургии.

COMPARATIVE EVALUATION OF INFLUENCE OF DRUGS WITH ANTIOXIDANT EFFECT ON THERAPEUTIC EFFICIENCY OF RADIOTHERAPY AND OXIDATIVE STATUS IN MICE

A. V. Sipro — *Mordovia State University n.a. N. P. Ogaryov, Medical Institute, Department of Pharmacology, Assistant, Professor, Doctor of Medical Science*; **I. M. Vashurkina** — *Mordovia State University n.a. N. P. Ogaryov, Medical Institute, Department of Pharmacology, Post-graduate*; **V. A. Masyagin** — *Mordovia State University n.a. N. P. Ogaryov, Medical Institute, Department of General Surgery, Attending Physician*.

Дата поступления — 29.10.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Сипров А. В., Вашуркина И. М., Масыгин В. А. Сравнительная оценка влияния средств с антиоксидантным действием на терапевтическую эффективность химиолучевой терапии и оксидантный статус у мышей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 906–910.

Цель: сравнительная оценка влияния мелатонина (мелаксена) и производного 3-гидроксипиридина (мексидола) на противоопухолевый и антиметастатический эффекты химиолучевой терапии и оксидантный статус у мышей с карциномой легкого Льюис. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 95 мышях линии C57Bl/6 массой 20–22 г. Циклофосфан вводили в дозе 60 мг/кг двукратно с интервалом 120 ч внутрибрюшинно за 20–30 мин до лучевой терапии, которая осуществлялась локально на область первичного опухолевого узла в дозе 2 г дважды в те же сроки, что и введение циклофосфана. Мелаксен и мексидол вводили внутримышечно в дозах 45 и 50 мг/кг соответственно 14 дней. Оценивали противоопухолевый и антиметастатический эффекты проводимой сочетанной терапии и изменения в оксидантном статусе у животных с опухолью. **Результаты.** Мелаксен и мексидол не снижают противоопухолевого и антиметастатического эффектов химиолучевой терапии и препятствуют активации свободнорадикальных процессов при химиолучевой терапии у животных с опухолью. Мексидол эффективнее мелаксена корректирует активность супероксиддисмутазы в печени. Исследуемые препараты не снижают индуцированного химиолучевой терапией перекисного окисления липидов в опухолевом узле. **Заключение.** Мелаксен и мексидол не снижают терапевтической эффективности химиолучевой терапии и корректируют оксидантный статус у мышей с опухолью на фоне противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: мелаксен, мексидол, химиолучевая терапия, оксидантный статус.

Sipro A. V., Vashurkina I. M., Masyagin V. A. Comparative evaluation of influence of drugs with antioxidant effect on therapeutic efficiency of radiotherapy and oxidative status in mice // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 4. P. 906–910.

The purpose of the study is to carry out a comparative analysis of the effect of melatonin (melaxen) and of 3-hydroxypyridine (mexidol) on antitumor and antimetastatic influence of radiotherapy and oxidative status in mice with Lewis lung carcinoma. **Material:** Experiments have been carried out on 95 mice of the line C57Bl/6 and weight of 20–22 grams. Cyclophosphan has been intraabdominally administered two times in a dosage of 60 mg/kg within the interval of 120 hours — 20–30 min before radiotherapy. It has been located on the area of initial tumor in a dosage of 2 Gr at the same time as cyclophosphan injection. Melaxen and mexidol have been intramuscularly injected in the dosage of 45 and 50 mg/kg for 14 days. Antitumor and antimetastatic effect of the applied therapy and changes in the oxidative status of the animals have been estimated. **The results:** Melaxen and mexidol do not decrease antitumor and antimetastatic effects of radiotherapy and prevent the activation of free radical processes in animals with tumors. Mexidol has been more effective than melaxen in correction of superoxide dismutase activity in liver. The drugs under the study do not decrease radiotherapy-induced lipid peroxidation in the initial tumor. **Conclusion:** Melaxen and mexidol do not decrease the therapeutic efficiency of radiotherapy and correct oxidative status in mice with tumor following antineoplastic treatment.

Key words: melaxen, mexidol, radiotherapy, oxidative status.

Введение. Химио- и лучевая терапия по-прежнему сохраняет ведущие позиции в лечении злокачественных новообразований, однако развитие выраженных токсических осложнений лимитирует достижение максимальной терапевтической эффективности. Незапланированные перерывы в

лечении ухудшают отдаленные результаты противоопухолевой терапии [1]. Разработка подходов, способствующих реализации максимально возможной специфической активности широко применяемых в клинике цитостатических методов терапии, осуществляется по разным направлениям, в том числе путем снижения токсичности посредством использования антитоксических модификаторов. В клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая

Ответственный автор — Сипров Александр Владимирович.
Адрес: 430031, г. Саранск, ул. Косарева, 35, кв. 79.
Тел.: 88342351310.
E-mail: alek-s13@mail.ru

не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом [2]. Не менее важным является тот факт, что в процессе злокачественного роста происходит изменение показателей антиокислительной активности и окислительного статуса опухоли, что может отражаться на органах и тканях организма. Судя по данным литературы, свободнорадикальное окисление играет решающую роль в процессах возникновения и развития опухоли [3–5]. С учетом патогенетической значимости активации свободнорадикальных реакций в развитии опухолевого процесса и многих осложнений противоопухолевой терапии [6, 7] исследуется эффективность применения препаратов, обладающих антиоксидантным действием, с различным механизмом и уровнем воздействия на процессы перекисного окисления липидов в качестве антиоксидантных модификаторов. Вместе с тем сведения о влиянии таких средств на специфическую активность химио- и лучевой терапии в сравнительном аспекте неоднозначны и немногочисленны.

Методы. Эксперименты выполнены на 95 мышках-самках линии С57В1/6 массой 20–22 г разведения питомника НЦБМТ РАМН «Столбовая». Экспериментальные 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 Европей-

ской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Суспензию клеток карциномы легкого Льюис (КЛЛ) (1 млн клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Животные были распределены на 4 группы. Дизайн исследований представлен в табл. 1. Облучение животных проводили с помощью аппарата АГАТ-Р1. На 22-е сутки эксперимента животных вводили из опыта под эфирным наркозом.

Материалами исследования явились кровь и различные ткани и органы (печень, первичный опухолевый узел и легкие) мышей. Эффективность лечения оценивали по объему и массе первичного опухолевого узла, антиметастатический эффект — по среднему числу поверхностных легочных метастазов на одно животное и индексу ингибирования метастазирования (ИИМ) [8]. Для оценки изменений состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови определяли уровень малонового диальдегида (МДА), Fe-МДА (в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов фирмы «Агат-Мед» (Москва) по стандартной методике, включающей инкубацию с ТБК исследуемой пробы, экстракцию продуктов реакции бутанолом и спектрофотометрическое измерение их содержания) и активность каталазы [9], а в гомогенатах органов (печени, первичного опухолевого узла) — содержание МДА, Fe-МДА, активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифмети-

Таблица 1

Дизайн исследований

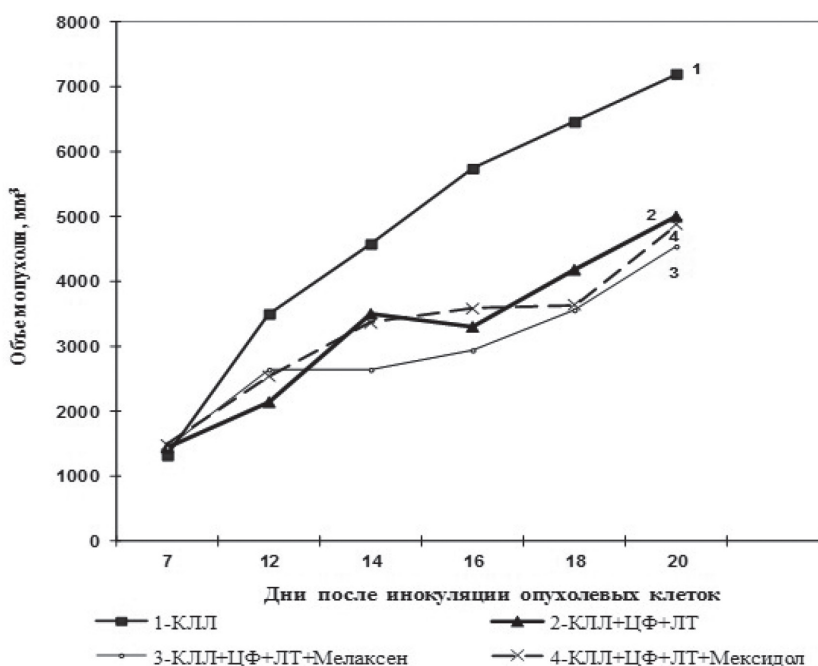
Группы животных	Режим эксперимента
Интактные животные (n=15)	Опухолевые клетки КЛЛ не вводили, лучевая и лекарственная терапия не проводилась
1-я — опухолевый штамм КЛЛ (контроль) (n=20)	1·10 ⁶ опухолевых клеток КЛЛ внутримышечно
2-я — КЛЛ, циклофосфан, лучевая терапия КЛЛ+ЦФ+ЛТ (n=20)	1·10 ⁶ опухолевых клеток КЛЛ внутримышечно, циклофосфан внутривенно в дозе 60 мг/кг 2 раза с интервалом 120 ч, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток за 20–30 мин до облучения, лучевая терапия локально на область первичного опухолевого узла в дозе 2 г 2 раза с интервалом 120 ч (СОД 4 г), начиная с 7-х суток эксперимента
3-я — КЛЛ, циклофосфан, лучевая терапия, мелаксен 45 мг/кг — КЛЛ+ЦФ+ЛТ+ мелаксен (n=20)	Так же, как и во 2-й группе, мелаксен внутримышечно в дозе 45 мг/кг ежедневно, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток, в течение 14 суток
4-я — КЛЛ, циклофосфан, лучевая терапия, мексидол 50 мг/кг — КЛЛ+ЦФ+ЛТ+ мексидол (n=20)	Так же, как и во 2-й группе, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная с 7-х суток эксперимента, в течение 14 суток

Таблица 2

Показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения химиолучевой терапии, мелаксена и мексидола у мышей с карциномой легкого Льюис, (M±m)

Группа	Животные с метастазами, %	Среднее число метастазов	ИИМ, %
КЛЛ	100	95,7 ±8,2	-
КЛЛ+ЦФ+ЛТ	100	8,17 ±2,2 p ₁ <0,05	91,4
КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мелаксен	83,3	8,17 ±3,5 p ₁ <0,05	91,4
КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мексидол	100	6,28 ±2,3 p ₁ <0,05	93,4

Примечание: p₁ — достоверность различий рассчитана по отношению к группе КЛЛ.



Динамика роста карциномы легкого Льюис у мышей при сочетанной химиолучевой терапии с мелаксеном и мексидолом

ческих значений (M), стандартных ошибок средних арифметических (m), индекс ингибирования метастазирования рассчитывали в процентах. 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. Исследование противоопухолевого эффекта от сочетанного воздействия химиолучевой терапии и лечения мелаксеном показало, что торможение роста первичного опухолевого узла не отличалось от такового показателя в группе с химиолучевой терапией без введения мелаксена, за исключением 14-х суток наблюдения, где объем опухолевого узла был достоверно меньше (рисунок). Препарат сравнения мексидол также не влиял на торможение роста первичного опухолевого узла.

В конце эксперимента (на 22-е сутки) масса первичного опухолевого узла в группе ЦФ+ЛТ снизилась с $9,18 \pm 0,19$ г (в контроле) до $6,97 \pm 0,18$ г ($p < 0,05$). В группах с сочетанным применением химиолучевой терапии с мелаксеном и мексидолом масса первичного опухолевого узла не отличалась от таковой в группе ЦФ+ЛТ и составила $7,24 \pm 0,3$ и $7,28 \pm 0,17$ г соответственно.

В группе мышей, получавших только ЦФ+ЛТ, ИИМ составил 91,4%, при этом практически не уменьшалась частота метастазирования по сравнению с нелечеными животными (табл. 2). У мышей, получавших химиолучевую терапию в сочетании с мелаксеном, равно как и с мексидолом, ИИМ и частота метастазирования не отличались от таковых в группе ЦФ+ЛТ (см. табл. 2).

При оценке состояния процессов перекисного окисления липидов у животных установлено, что в группе с химиолучевой терапией (ЦФ+ЛТ) в сыво-

ротке крови достоверно снижался уровень МДА на 31% и повышалась активность каталазы в 2,8 раза (на 276,5%) по сравнению с контролем. У животных с сочетанным применением химиолучевой терапии и мелаксена концентрация МДА в сыворотке крови снижалась на 53,3% ($p < 0,01$) и повышалась активность каталазы также в 2,8 раза (на 276,5%) ($p < 0,001$) по отношению к контролю. В группе с мексидолом содержание МДА достоверно снижалось на 38,2%, активность каталазы повышалась в 3,3 раза (на 333,4%) в сравнении с контролем (табл. 3).

В печени у животных в группе ЦФ+ЛТ отмечалось снижение уровня МДА и Fe-МДА на 41,8 и 78,2% соответственно ($p < 0,001$), снижение активности каталазы на 79,5% (до уровня показателя у интактных животных), а также активности СОД на 24,5% ($p < 0,05$) по отношению к контролю (см. табл. 3). При этом активность СОД была достоверно ниже на 31% и по сравнению с интактными мышами. В группе ЦФ+ЛТ+мелаксен регистрировалось достоверное снижение концентрации МДА на 51,5% и повышение активности каталазы в 3,3 раза (на 331%) по сравнению с группой ЦФ+ЛТ, а также снижение активности СОД по отношению к контролю и интактным животным на 39,5 и 44,7% соответственно (см. табл. 3). При совместном использовании химиолучевой терапии и мексидола концентрация МДА достоверно снижалась, а активность каталазы повышалась на 35,7 и 337% (в 3,4 раза) соответственно по сравнению с группой ЦФ+ЛТ, однако активность СОД не отличалась от таковой у интактных животных.

В ткани опухолевого узла у животных группы ЦФ+ЛТ отмечалось достоверное увеличение концентрации МДА в 2,2 раза (на 218%), снижение содержания Fe-МДА и активности каталазы на 48,5 и 68,5% соответственно, повышение активности СОД в 2,5 раза (на 245,5%) (см. табл. 3). При комбинированном применении химиолучевой терапии и мелаксена содержание МДА достоверно возрастало на 98,2%, а активность каталазы снижалась на 60,7%, что не отличалось от соответствующих показателей в

Таблица 3

Влияние комбинированного применения химиолучевой терапии и мелаксена на процессы перекисного окисления липидов у мышей с карциномой легкого Льюис, (M±m)

Показатель	Субстрат	Интактные животные	Экспериментальные группы			
			КЛЛ (контроль)	КЛЛ+ЦФ+ЛТ	КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мексидол	КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мелаксен
МДА	Сыворотка	3,52±0,38	6,1±0,44 p ₁ <0,01	4,2±0,74 p ₂ <0,05	3,77±0,45 p ₂ <0,01	2,85±0,55 p ₂ <0,01
	Печень	8,7±0,96	18,4±0,93 p ₁ <0,001	10,7±1,17 p ₂ <0,001	6,88±1,07 p _{2,3} <0,05	5,18±0,76 p _{2,3} <0,01
	Опухолевый узел	-	5,04±0,62	10,99±2,21 p ₂ <0,01	12,6±1,02 p ₂ <0,001	9,99±2,79 p ₂ <0,05
Fe-МДА	Сыворотка	4,69±0,48	4,6±0,6	3,68±0,67	5,3±0,52	4,2±0,66
	Печень	8,82±1,64	23,9±2,28 p ₁ <0,001	5,2±1,04 p ₂ <0,001	5,89±0,88 p ₂ <0,001	5,99±0,87 p ₂ <0,001
	Опухолевый узел	-	9,4±0,88	4,84±0,77 p ₂ <0,01	3,6±0,92 p ₂ <0,01	8,4±1,38 p ₄ <0,05
каталаза	Сыворотка	0,4±0,08	0,17±0,01 p ₂ <0,05	0,47±0,07 p ₂ <0,01	0,56±0,08 p ₂ <0,001	0,47±0,05 p ₂ <0,001
	Печень	0,19±0,02	0,78±0,03 p ₁ <0,001	0,16±0,03 p ₂ <0,001	0,7±0,07 p _{1,3} <0,001	0,69±0,05 p _{1,3} <0,001
	Опухолевый узел	-	0,89±0,02	0,28±0,05 p ₂ <0,001	0,5±0,04 p _{2,3} <0,01	0,35±0,05 p _{2,4} <0,05
СОД	Печень	39,4±2,93	35,87±0,48	27,17±3,83 p _{1,2} <0,05	28,54±4,67	21,77±2,65 p _{1,2} <0,01
	Опухолевый узел	-	13,4±1,2	46,3±6,67 p ₂ <0,01	3,27±0,95 p _{2,3} <0,001	3,49±0,63 p _{2,3} <0,001

Примечание: p₁ — достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p₂ — к группе КЛЛ; p₃ — к группе КЛЛ+ЦФ+ЛТ; p₄ — к группе КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мексидол.

группе ЦФ+ЛТ. При этом концентрация Fe-МДА не отличалась от таковой в контроле, а активность СОД резко снижалась и была на 74% меньше, чем в контрольной группе, и на 92,5% меньше, чем в группе ЦФ+ЛТ (см. табл. 3). При сочетанном применении химиолучевой терапии и мексидола концентрация МДА и Fe-МДА не отличалась от таковой в группе ЦФ+ЛТ, а активность каталазы возрастала на 78,5% (p<0,01), однако оставалась ниже, чем в контроле, на 43,8% (p<0,01). Активность СОД не отличалась от таковой в группе с мелаксеном и была достоверно ниже на 75,6% по сравнению с контролем и на 93% по отношению к группе ЦФ+ЛТ (см. табл. 3).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что мелаксен и мексидол не снижали противоопухолевый эффект химиолучевой терапии. Антиметастатический эффект химиолучевой терапии при применении мелаксена и мексидола также не снижался. При оценке состояния процессов ПОЛ отмечалась активация свободнорадикальных процессов у животных с опухолевым процессом, в пользу чего свидетельствовало повышение содержания МДА как в печени, так и в сыворотке крови, причем в печени регистрировалось повышение активности каталазы, которое, вероятно, носило компенсаторный характер, а в сыворотке крови активность каталазы снижалась, отражая депрессию антиоксидантной системы на организменном уровне в целом. Химиолучевая терапия, ограничивая опухолевую прогрессию, снижала интенсивность процессов свободнорадикального окисления у животных, что проявлялось в достоверном снижении уровня МДА в сыворотке крови и в печени и сохранении активности каталазы на

уровне показателя интактных животных. Лишь в печени отмечалось снижение активности СОД. Однако в опухолевом узле отмечались противоположные изменения: активация процессов ПОЛ с увеличением содержания МДА и снижением активности каталазы, при этом активность СОД повышалась. Применение мелаксена, равно как и мексидола, с химиолучевой терапией позволило эффективнее предупредить активацию процессов ПОЛ у животных, что подтвердилось достоверным снижением уровня МДА и повышением активности каталазы в печени по сравнению с использованием одной химиолучевой терапии. Однако мексидол эффективнее мелаксена препятствовал снижению активности СОД в печени. В опухолевом узле мелаксен и мексидол не только не угнетали интенсифицированную активность свободнорадикальных реакций, но и достоверно снижали активность СОД по сравнению как с группой ЦФ+ЛТ, так и с контролем на фоне повышенного содержания МДА, что согласуется с данными об избирательном действии антиоксидантов на метаболизм нормальных тканей [11]. Однако при использовании мексидола, в отличие от мелаксена, отмечалось некоторое повышение активности каталазы в опухолевом узле. Полученные нами данные служат экспериментальным обоснованием дальнейшего детального изучения эффективности применения мелаксена и антиоксидантов разных классов в качестве средств вспомогательной терапии при онкопатологии и расширяют представление о фармакодинамике мелаксена.

Заключение. Таким образом, мелаксен и мексидол в равной степени не снижают терапевтической эффективности химиолучевой терапии. Мелаксен

и мексидол в целом в сопоставимой степени предупреждают активацию процессов ПОЛ у животных при химиолучевой терапии, однако в печени мексидол эффективнее мелаксена корригирует активность СОД. Мелаксен и мексидол не снижают интенсифицированной активности свободнорадикальных процессов в опухоли.

Конфликт интересов. Все исследования выполнены за собственный счет авторов без какой-либо спонсорской поддержки. Коммерческая заинтересованность физических и юридических лиц в результатах работы отсутствует. Описаний объектов патентного и любого другого вида права нет.

Библиографический список

1. Черниченко А. В., Филимонов А. В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 1. С. 16–20.
2. Константинова М. М. Новые поддерживающие средства (противорвотные, бисфосфонаты, колониестимулирующие факторы) // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 4. С. 309–319.
3. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии / В. А. Лебедева, С. В. Пушкарев, И. Д. Сафронов, А. Н. Трунов // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 2 (22). С. 42–45.
4. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. Новосибирск, 2008. 284 с.
5. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р. Н. Белоногов, Н. М. Титова, Ю. А. Дыхно [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 48–51.
6. Состояние про- и антиоксидантной активности сыворотки крови у крыс с карциносаркомой Walker-256 / А. В. Ефремов, Е. В. Овсянко, Д. Д. Цырендоржиев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 58–60.
7. Активация процессов липопероксидации — типовой процесс дестабилизации биомембран клеток при неоплазиях различной локализации / А. А. Свистунов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 2. С. 267–270.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. проф. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
9. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, А. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.
10. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. 1985. № 11. С. 678–681.
11. Горожанская Э. Г., Патютко Ю. И., Сагайдак И. В. Роль альфа-токоферола и ретинола в коррекции нарушений перекисного окисления липидов больных со злокачественными опухолями печени // Вопросы онкологии. 1995. Т. 41, № 1. С. 47–51.

Translit

1. Chernichenko A. V., Filimonov A. V. Himioluchevaya terapija nemelkokletochnogo raka legkogo // Prakticheskaja onkologija. 2008. T. 9, № 1. S. 16–20.
2. Konstantinova M. M. Novye podderzhivajuwie sredstva (protivorvotnye, bisfosfonaty, koloniestimulirujuwie faktory) // Prakticheskaja onkologija. 2002. T. 3, № 4. S. 309–319.
3. Vyrzhenost» processov perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnyj potencial u bol»nyh s rasprostranennym rakom jaichnikov v dinamike polihimioterapii / V. A. Lebedeva, S. V. Pushkarev, I. D. Safronov, A. N. Trunov // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 2 (22). S. 42–45.
4. Okislitel»nyj stress: patologicheskie sostojanija i zabol-evanija / E. B. Men»wikova, N. K. Zenkov, V. Z. Lankin [i dr.]. Novosibirsk, 2008. 284 s.
5. Okislitel»naja modifikacija belkov i lipidov plazmy krovi bol»nyh rakom legkogo / R. N. Belonogov, N. M. Titova, Ju. A. Dyhno [i dr.] // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 4 (34). S. 48–51.
6. Sostojanie pro- i antioksidantnoj aktivnosti syvorotki krovi u krysa s karcinosarkomoy Walker-256 / A. V. Efremov, E. V. Ovs-janko, D. D. Cyrendorzhev [i dr.] // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 4 (34). S. 58–60.
7. Aktivacija processov lipoperoksidacii — tipovoj process destabilizacii biomembran kletok pri neoplazijah razlichnoj lokalizacii / A. A. Svistunov, N. P. Chesnokova, V. Ju. Barsukov [i dr.] // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010. T. 6, № 2. S. 267–270.
8. Rukovodstvo po jeksperimental»nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh vewestv / pod obw. red. prof. R. U. Habrieva. M.: Medicina, 2005. 832 s.
9. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M. A. Koroljuk, A. I. Ivanova, I. G. Majorova [i dr.] // Lab. delo. 1988. № 1. S. 16–18.
10. Chevari S., Chaba I., Sekej J. Rol» superoksiddismutazy v okislitel»nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskikh materialah // Lab. delo. 1985. № 11. S. 678–681.
11. Gorozhanskaja Je. G., Patjutko Ju. I., Sagajdak I. V. Rol» al»fa-tokoferola i retinola v korekcii narushenij perekisnogo okislenija lipidov bol»nyh so zlokachestvennyimi opuholjami pečeni // Voprosy onkologii. 1995. T. 41, № 1. S. 47–51.

УДК: 615.4

Оригинальная статья

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕГИОНЕ

О. Н. Смусева — ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, руководитель Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, кандидат медицинских наук; **В. С. Горбатенко** — ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, студент 6 курса, лечебного факультета; **Ю. В. Соловкина** — ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, аспирант; **О. В. Шаталова** — ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, кандидат медицинских наук.

EFFECTIVE MONITORING OF DRUG SAFETY IN THE REGION

O. N. Smuseva — Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Candidate of Medical Science; **V. S. Gorbatenko** — Volgograd State Medical University, College of General Medicine, 6th year student; **Yu. V. Solovkina** — Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Post-graduate; **O. V. Shatalova** — Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 27.09.2012

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Смусева О. Н., Горбатенко В. С., Соловкина Ю. В., Шаталова О. В. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 910–914.