

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-79-85
УДК: 615.28:615.017:611-013.1:611-018]-092.9

Для цитирования: *Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Гольдберг В.Е.* Фармакологическая коррекция патологических изменений у жизнеспособного потомства крыс, вызванных цитостатическим воздействием на стадии прогенеза. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 79–85. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-79-85.

For citation: *Borovskaya T.G., Poluektova M.E., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Yu.A., Goldberg V.E.* Pharmacological correction of pathological changes in the viable offspring of rats, caused by cytostatic impact at the stage of progenesis. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (1): 79–85. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-79-85.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖИЗНЕСПОСОБНОГО ПОТОМСТВА КРЫС, ВЫЗВАННЫХ ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА СТАДИИ ПРОГЕНЕЗА

Т.Г. Боровская¹, М.Е. Полуэктова¹, А.В. Вычужанина¹, Ю.А. Щемерова¹, В.Е. Гольдберг²

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 3. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: goldbergve@mail.ru²

Аннотация

Введение. В связи с обнадеживающими результатами лечения ряда злокачественных новообразований возрастает количество женщин репродуктивного возраста, готовых реализовать свою детородную функцию. Потомство данной категории пациентов вследствие генотоксичности цитостатического лечения, относится к группе риска. **Целью исследования** является экспериментальное изучение возможности снижения отдаленных отрицательных последствий действия на потомство цитостатического препарата этопозид с помощью лекарственного средства Глутоксим, обладающего антиоксидантными свойствами. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на белых аутбредных крысах-самках Вистар (n=45), возраст – 2,5 мес; 15 из которых составили группу интактных животных (фон); 15 – контрольную (крысам вводили цитостатический препарат) и 15 – группу крыс, получавших Глутоксим® (Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия, Фарма Вам, Россия) в дозе 50 мг/кг за 5 дней до и 5 дней после цитостатического воздействия. **Результаты.** Установлено, что в потомстве крыс-самок, получавших этопозид за 3 мес до скрещивания, отмечалось возрастание количества плодов с наружными кровоизлияниями и патологическими изменениями внутренних органов. У родившегося потомства наблюдалось снижение скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов, способности к обучению, адаптивному поведению. В потомстве крыс-самок, получавших сочетанное введение этопозид и Глутоксима, все исследуемые показатели не отличались от фоновых значений. **Выводы.** Глутоксим является эффективным лекарственным средством для коррекции патологических изменений в потомстве, полученном от крыс-самок, перенесших цитостатическое воздействие.

Ключевые слова: отдаленные последствия, цитостатическая химиотерапия, потомство, крысы-самки, Глутоксим, генотоксичность, генетический риск, яйцеклетка.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE VIABLE OFFSPRING OF RATS, CAUSED BY CYTOSTATIC IMPACT AT THE STAGE OF PROGENESIS

T.G. Borovskaya¹, M.E. Poluektova¹, A.V. Vychuzhanina¹, Yu.A. Shchemerova¹
V.E. Goldberg²

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

3, Lenin Avenue, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: goldbergve@mail.ru²

Abstract

Background. The number of reproductive-aged women with cancer, who desire child bearing, has increased with improvements in cancer detection and treatment. Cancer treatments have the potential to cause germline mutations that might increase the risk of cancer in the progeny of cancer patients. **The aim of the study** was to assess the feasibility of reducing the long-term side effects of Etoposide on the progeny of rats using Glutaxim. **Material and Methods.** Forty-five white outbred female Wistar rats, 2.5-month-old, were divided into 3 groups. Group I consisted of 15 intact rats. Group II comprised 15 rats treated with cytostatic drug (the control group). Group III consisted of 15 rats treated with Glutaxim® (Glutayil-Cysteiny-Glycine, Pharma Vam Ltd., Russia) at a dose of 50 µg/kg 5 days before and 5 days after receiving cytostatic drug. **Results.** An increase in the number of fetuses with external hemorrhages and pathological changes in internal organs was found in the progeny of female rats receiving Etoposide 3 months before mating. The progeny experienced a decrease in the rate of formation of sensory-motor reflexes, ability to learn and adaptive behavior. All studied parameters did not differ from background values in the progeny of female rats treated with combination of Etoposide and Glutaxim. **Conclusion.** Glutaxim is the effective drug for correction of pathological changes in the progeny of female rats receiving cytostatic drugs.

Key words: long-term effects, cytostatic chemotherapy, progeny, female rats, glutaxim, genotoxicity, genetic risk, egg cell.

Введение

Начало XXI века характеризуется революционными событиями в различных областях онкологии [1]. В настоящее время, по данным Американского общества клинической онкологии (ASCO), 68 % взрослых и 81 % детей с диагнозом рак имеют длительные полные ремиссии. Таких пациентов насчитывается около 25 млн человек. Это большое достижение по сравнению с последними десятилетиями прошлого столетия, когда 5-летняя выживаемость наблюдалась у 50 % взрослых и 62 % детей. Сегодня одним из главных критериев успешного лечения является качество жизни пациентов [2, 3]. Важной составляющей качества жизни является реализация детородной функции [4, 5]. По данным исследователей из США, 1 из 60 женщин, перенесших терапию цитостатиками, была в возрасте до 39 лет, и почти половина из них хотели бы в будущем иметь детей [6].

Химиотерапия используется у значительного числа онкологических пациентов, и нарушение репродуктивной функции является закономерным следствием ее применения. Несмотря на надежды, связанные с заморозкой тканей половых желез, эта технология далеко

не всегда оправдывается [7]. В связи с этим важным является вопрос о сохранении овариального резерва после цитостатической терапии. В клинической практике существует такая возможность, для этого используются гонадотропин – рилизинг-гормоны, уменьшающие количество клеток мишеней (делящихся клеток) путем остановки функции яичников [8]. Однако это только одна сторона решения проблемы, которая стоит в тесной связи с другой – необходимостью снижения риска генетических нарушений, вызываемых цитостатиками в созревающих ооцитах. Женщин, имеющих в анамнезе онкологическую патологию и решившихся на беременность, волнует вопрос о здоровье будущего ребенка [4], неслучайно долгосрочные побочные эффекты химиопрепаратов на потомство становятся предметом пристального внимания репродуктологов [9, 10].

Химиотерапия может вызвать трансгенерационные отдаленные эффекты [5]. Возможность формирования у плода врожденной патологии связана с тем, что не все поврежденные яйцеклетки после цитостатических воздействий элиминируются. Не подвергаются элиминации генетические и эпигенетические изменения, вызываемые цитостатиками.

В связи с этим не вызывает сомнений тот факт, что такое потомство будет относиться к группе риска [4, 5, 9, 11]. В потомстве животных, получавших противоопухолевые препараты за 3 мес до скрещивания, наблюдается повышенное количество плодов с наружными кровоизлияниями и с патологическими изменениями внутренних органов [11]. Побочные эффекты у потомства могут проявляться в виде отклонений в функционировании мозга, так как цитостатические препараты вызывают изменение в системе репарации белков, участвующих в продуцировании миелина [5].

Установлено, что универсальным механизмом действия цитостатической терапии является индукция окислительного стресса [12]. Повышенное образование свободных радикалов вносит существенный вклад в большинство побочных эффектов цитостатиков, а также в их генотоксическое действие на созревающие половые клетки. В связи с этим оправданным является использование антиоксидантов в качестве модификаторов биологических реакций цитостатических препаратов [13]. К числу корректорных свойств ряда антиоксидантов относится способность снижать уровень цитогенетических нарушений в соматических и половых клетках [14]. В литературе имеются данные о снижении токсического действия на потомство с помощью урометиксана, антиоксиданта из группы тиолсодержащих соединений. Однако степень выраженности корректорных свойств урометиксана оказалась невысокой [15].

Лекарственное средство Глутоксим® является структурным аналогом глутатиона – основного звена антиоксидантной системы клетки. Препарат имеет антирадикальные свойства и обладает способностью регулировать процессы липопероксидации [16]. При этом спектр фармакологического действия Глутоксима является более широким. Он характеризуется цитопротекторными свойствами – способствует реализации действия регуляторных молекул пептидной природы на нормальные и трансформированные клетки, обладает способностью стимулировать костномозговое кроветворение, восстанавливать подавленные иммунные реакции. Глутоксим показан для снижения гепато- и гематологической токсичности в онкологической практике [17, 18]. Важным свойством препарата является способность подавлять индуцированный мутагенез и механизмы передачи мутационных изменений дочерним клеткам [16].

Целью исследования явилось экспериментальное изучение влияния препарата Глутоксим® на состояние потомства крыс-самок, перенесших цитостатическое воздействие на стадии прогенеза (созревания половых клеток).

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых аутбредных крысах-самках Вистар (n=45), возраст – 2,5 мес.

Из них 15 крыс составили группу интактных животных (фон); 15 – контрольную (крысам вводили цитостатический препарат) и 15 – группу крыс, получавших Глутоксим® (Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия, Фарма Вам, Россия) в дозе 50 мкг/кг за 5 дней до и 5 дней после цитостатического воздействия. Крыс содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Животных размещали в клетках (VELAZ) со стерилизованной мелкой стружкой в качестве подстила в соответствии с нормами размещения. Температура воздуха в виварии 20–24 °С, относительная влажность – 50 ± 20 %, вентиляция воздуха через HEPA фильтр, воздухообмен – 12–15 объемов помещения/час, световой режим – 12:12 ч, уровень шума и освещенности – 50–55 дБ и 300–350 Лк соответственно; определяемый датчиком диапазон значений концентрации летучих веществ (аммиак, оксид углерода) составлял 0,4–1 мг/м³. Температура и влажность постоянно контролировались в каждой экспериментальной комнате.

В качестве модели цитостатического воздействия использовался препарат этопозид (Vepeside, Bristol-Myers Squibb), который вводили однократно, внутривенно в максимально переносимой дозе (МПД), равной 30 мг/кг. Выбор этопозид обусловлен тем, что он является мощным индуктором окислительного стресса и обладает выраженной мутагенной активностью [19, 20]. С другой стороны, в экспериментальных исследованиях установлено, что потомство крыс-самок, получавших этопозид за 3 мес до скрещивания, характеризуется повышением количества плодов с патологическими изменениями внутренних органов и рядом нарушений со стороны центральной нервной системы [11].

Крыс-самок всех групп ссаживали с интактными самцами в отдаленные сроки после введения этопозид (через 3 мес), что соответствует проявлению последствий воздействия на яйцеклетки созревающих (примордиальных) фолликулов. Спаривание регистрировали с помощью вагинальных мазков. Половину самок умерщвляли методом смещения шейных позвонков на 20-й день беременности. После вскрытия проводили макроскопический осмотр живых плодов с оценкой количества наружных кровоизлияний. Кроме того, определяли массу и кранио-каудальный размер плодов. Далее плоды помещали в раствор Боуэна для фиксации и последующего исследования внутренних органов по методу Вильсона. Оставшуюся часть беременных самок оставляли до родов. У родившегося потомства на 5, 30 и 60-й дни жизни оценивали функциональное состояние центральной нервной системы по тестам «избегание обрыва», «открытое поле», «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ), тест избегания стресс-ситуации

(Хандерсона в модификации Н.А. Бондаренко) [21]. Обработку полученных данных проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ [22].

Результаты и обсуждение

При внешнем осмотре плодов в сравниваемых группах грубые аномалии развития не выявлялись. Плоды не отличались друг от друга ни по массе, ни по кранио-каудальному размеру. Во всех группах наблюдалось появление плодов с наружными кровоизлияниями и патологическими изменениями внутренних органов (кровоизлияния, холестаза, нефроптоз, гидроцефалия гемоперикард, тимомегалия и др.), но степень выраженности этих эффектов существенно варьировала. В потомстве крыс-самок, получавших этопозид (контроль) отмечалось возрастание в 2,5 раза по сравнению с фоном (интактные животные) количества плодов с наружными кровоизлияниями (рис. 1), в 3 раза – количеством плодов с различными патологическими изменениями внутренних органов. В тесте «избегание обрыва» (на 5-й день жизни) количество животных, обладающих этим рефлексом, составило 78 % (рис. 2), фоновые значения – 90 % ($p \leq 0,05$). Изучение поведения животных в одномесечном возрасте в тесте «открытое поле» показало, что в контроле наблюдалось уменьшение (в 2,6 раза)

числа пересеченных ими квадратов и совершенных вертикальных стоек (рис. 3), что свидетельствует о нарушении ориентировочных рефлексов и угнетенном состоянии ретикулярной формации. При оценке поведения крыс контрольной группы в двухмесячном возрасте в тесте УРПИ оказалось, что время пребывания в светлой камере во второй день опыта сокращалось почти на 40 % по сравнению с фоном (таблица), что говорит о сниженной способности у потомства контрольной группы к обучению. В тесте Хандерсона (в модификации Н.А. Бондаренко) потомство во всех исследуемых группах обладало способностью избегать стресс-ситуацию. Время плавания во внутреннем и внешнем цилиндре у животных всех групп оказалось сходным, но выполнение этого рефлекса на его терминальных стадиях (время поднятия на сетку) в контроле оказалось более продолжительным и составило $22,38 \pm 3,77$, у интактных животных – $3,90 \pm 0,41$ ($p \leq 0,05$).

Оценка состояния потомства самок, получавших Глутоксим, показала, что количество плодов с наружными кровоизлияниями и патологическими изменениями внутренних органов значимо ниже по сравнению с контролем и соответствовало фоновым значениям (рис. 1). Спектр патологических изменений оказался прежним. Количество крысят со сформировавшимся рефлексом «избегания обрыва» на 5-й день жизни значимо выше по срав-

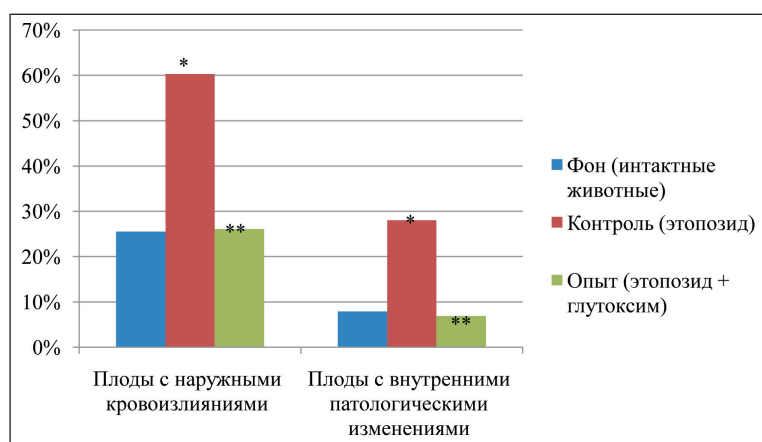


Рис. 1. Количество плодов с наружными кровоизлияниями и патологическими изменениями внутренних органов в потомстве крыс-самок, которые перенесли воздействие этопозид и глутоксима.

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p_U \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p_U \leq 0,05$)

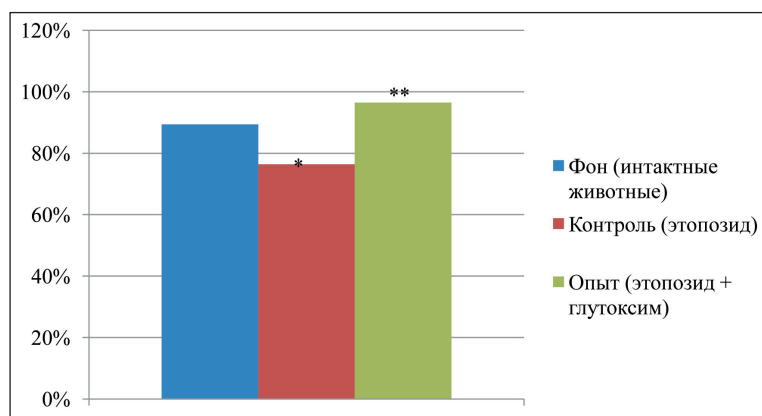


Рис. 2. Количество крысят (на 5-й день жизни), способных к «избеганию края», из потомства крыс-самок, которые перенесли воздействие этопозид и глутоксима.

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p_U \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p_U \leq 0,05$)

Таблица

Способность к обучению (тест УРПИ) крысят в двухмесячном возрасте в потомстве крыс-самок, которые перенесли воздействие этопозиды и глутоксима

Группы животных	Количество крысят со сформировавшимся норковым рефлексом	Время пребывания крысят-самцов в светлой камере во 2-й день, сек
Фон (интактные)	100 %	180 ± 0,0
Контроль (этопозид)	100 %	108,8 ± 20,43*
Опыт (этопозид + глутоксим)	100 %	172,40 ± 7,6**

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p_U \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p_{UV} \leq 0,05$).

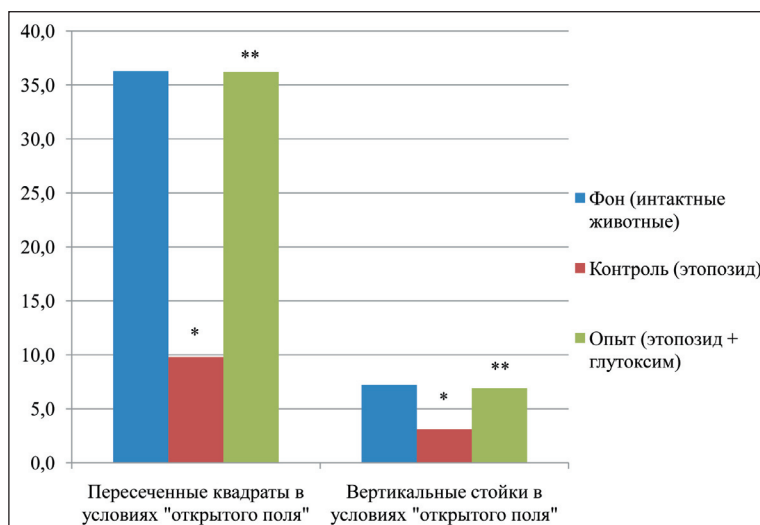


Рис. 3. Состояние двигательной активности крысят (на 30-й день жизни, тест «открытое поле») в потомстве крыс-самок, которые перенесли воздействие этопозиды и глутоксима. Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с фоном ($p_U \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p_U \leq 0,05$)

нению с контролем и не отличалось от такового в группе интактных животных (рис. 2). Судя по тесту «открытое поле», потомство крыс, получавших этопозид в сочетании с Глутоксимом, характеризовалось повышенной по сравнению с контролем вертикальной и горизонтальной двигательной активностью. Так, количество пересеченных квадратов и вертикальных стоек в экспериментальной группе не отличалось от фоновых значений (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют о нормализации на фоне использования Глутоксима ориентировочно-исследовательского поведения у потомства. В тесте УРПИ было установлено, что способность к обучению у животных экспериментальной группы сохранялась на уровне таковой у интактных животных. Так, время их пребывания в светлой камере во второй день опыта достоверно возрастало по сравнению с контролем и не отличалась от фоновых значений (таблица). Потомство экспериментальной группы животных по времени поднятия на сетку (тест Хандерсона в модификации Н.И. Бондаренко) не отличалось от фона ($3,09 \pm 0,41$) и составило $5,22 \pm 1,08$ ($p \geq 0,05$).

Этот показатель оказался значимо сниженным по сравнению с контролем.

Полученные данные свидетельствуют о том, что отдаленные последствия воздействия этопозиды на потомство крыс-самок, получавших препарат за 3 мес до скрещивания в сочетании с Глутоксимом, практически не выявлялись. Это может быть следствием защитного действия модификатора на яйцеклетку примордиальных фолликулов. Нельзя исключить, что в корректорные свойства Глутоксима могло внести свой вклад его возможное благоприятное влияние на организм матери. Это предположение основано на том, что, с одной стороны, известна способность Глутоксима стимулировать эритроидный росток кроветворения после химиотерапии [17]. С другой стороны, известен факт, что у беременных животных в отдаленные сроки после введения этопозиды развивается регенераторная анемия [23].

Таким образом, Глутоксим является эффективным лекарственным средством для коррекции патологических изменений в потомстве крыс-самок, перенесших цитостатическое воздействие.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX и первом десятилетии XXI века. Вестник РАМН. 2012; 3: 32–36. [Garin A.M. Evolution and revolutionary events in oncology in the end of XX, beginning of XXI century. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012; 3: 32–36. (in Russian)].

2. Wisotzky E., Khanna A., Maltser N.H. Scope of practice in cancer rehabilitation. Current physical medicine and rehabilitation reports. 2017; 5 (1): 55–63.

3. Чойзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д. Качество

жизни онкологических больных. Томск: Печатная мануфактура, 2011. 152. [Choyznzonov E.L., Balatskaya L.N., Dubsky S.V., Chizhevskaya S.Yu., Kupriyanova I.E., Krasavina E.A., Tuzikov S.A., Polishchuk T.V., Popov D.N., Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaya E.M., Bekher O.A., Kolomiets L.A., Churuktsaeva O.N., Molchanov S.V., Zhuykova L.D. Quality of life of oncologic patients. Tomsk, 2011. 152. (in Russian)].

4. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Щелконогова Л.Н., Павлов В.В. Здоровье детей, родившихся у женщин после лучевого, химио- и химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. Онкогематология. 2014; 9 (2): 6–12. [Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Shchelkonogova L.N., Pavlov V.V. Health of children born to women after radiation and chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Oncohematology. 2014; 9 (2): 6–12. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-6-12.

5. Kovalchuk A., Ilynskyy Y., Woycicki R., Rodriguez-Juarez R., Metz G.A.S., Kovalchuk O. Adverse effects of paternal chemotherapy exposure on the progeny brain: intergenerational chemobrain. Oncotarget. 2018 Jan 23; 9 (11): 10069–10082. doi: 10.18632/oncotarget.24311.

6. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct; 60 (5): 277–300. doi: 10.3322/caac.20073.

7. Боярский К.Ю., Гайдюков С.Н. Онкофертильность: возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013; 59 (5): 555–564. [Bojarsky K.Yu., Gaidukov S.N. Oncofertility: the ability to preserve reproductive function in cancer patients. Problems in Oncology. 2013; 59 (5): 555–564. (in Russian)].

8. Senra J.C., Roque M., Talim M.C.T., Reis F.M., Tavares R.L.C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jan; 51 (1): 77–86. doi: 10.1002/uog.18934.

9. Kujjo L.L., Chang E.A., Pereira R.J.G., Dhar S., Marrero-Rosado B., Sengupta S., Wang H., Cibelli J.B., Perez G.I. Chemotherapy-Induced Late Transgenerational Effects in Mice. PLoS One. 2011 Mar 17; 6 (3): e17877. doi: 10.1371/journal.pone.0017877.

10. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Влияние лучевой и химиотерапии на сперматогенез. Прогноз мужской фертильности после лечения онкологических заболеваний. Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (S2): 60–61. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. The influence of radiation and chemotherapy on spermatogenesis. Prognosis of male fertility after the treatment of oncological disease. Research in Practical Medicine Journal. 2017; 4 (S2): 60–61. (in Russian)].

11. Боровская Т.Г., Перова А.В., Пахомова А.В., Полуэктова М.Е., Гольдберг В.Е. Состояние потомства крыс-самок после введения цитостатических препаратов разных групп. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 10 (146): 409–254. [Borovskaya T.G., Perova A.V., Pachomova A.V., Poluektova M.E., Gol'dberg V.E. The stage of offspring of female rats after treatment with cytostatics of various groups. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2008; 146 (4): 429–432. (in Russian)].

12. Zhang J., Lei W., Chen X., Wang S., Qian W. Oxidative stress response induced by chemotherapy in leukemia treatment. Mol Clin Oncol. 2018 Mar; 8 (3): 391–399. doi: 10.3892/mco.2018.1549.

13. Иванова А.А., Иванов В.В., Чердынцева Н.В., Шетилова В.А., Казия Т.В. Способность модифицированных витаминов Е и С модулировать терапевтическое действие циклофосфана. Сибирский онкологический журнал 2009; 2: 31–33. [Ivanova A.A., Ivanov V.V., Cherdynitseva N.V., Shetilova V.A., Kaziya T.V. Ability of modified vitamins

E and C to modulate therapeutical effect of cyclophosphane. Siberian Journal of Oncology. 2009; 2: 31–33. (in Russian)].

14. Kaur A., Kaur D., Arora S. Evaluation of antioxidant and anti-mutagenic potential of *Justicia adhatoda* leaves extract. Afr J Biotechnol. 2015; 14 (21): 1807–1819. doi: 10.5897/AJB2015.14486.

15. Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е. Овариотоксичность цитостатических препаратов и способы ее фармакологической коррекции. Томск: Изд-во Томского университета, 2007. 116. [Borovskaya T.G., Goldberg V.E. Ovariotoxicity of cytostatic drugs and methods for its pharmacological correction. Tomsk: Tomsk University Press, 2007. 116. (in Russian)].

16. Феценко Ю.И., Ииуж С.Г., Матвиенко Ю.А. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии. Украинский пульмонологический журнал. 2012; 3: 50–54. [Feshchenko Yu.I., Ischuk S.G., Matvienko Yu.A. Therapeutic possibilities of an innovative immunomodulator in pulmonology and phthisiology. Ukrainian Pulmonology Journal. 2012; 3: 50–54. (in Russian)].

17. Gumireddy K., Li A., Cao L., Yan J., Liu L., Xu X., Pazoles C., Huang Q. NOV-002, A Glutathione Disulfide Mimetic, Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis. J Carcinog Mutagen. 2013 Apr 30; 2013. pii: S7–002. doi: 10.4172/2157-2518.S7-002.

18. Бозуш Т.А., Дудко Е.А., Бозуш Е.А., Кирсанов В.Ю., Антонов В.Г. Глутоксим как ингибитор феронита множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией *Pgp*. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 5–6: 18–23. [Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Yu., Antonov V.G. Glutoxime, as an Inhibitor of Multiple Drug Resistance Phenotype Associated with *Pgp* Expression. Antibiotics and Chemotherapy. 2010; 5–6: 18–23. (in Russian)].

19. Ganga U.K., Kishori U., Reddy P.S. Cisplatin and/or etoposide induces oxidative stress in testicular, hepatic and kidney tissues in male albino mice. J Biol Earth Sci. 2013; 2 (2): 249–254.

20. Papietz M.A. The influence of curcumin and (-)-epicatechin on the genotoxicity and myelosuppression induced by etoposide in bone marrow cells of male rats. Drug Chem Toxicol. 2013 Jan; 36 (1): 93–101. doi: 10.3109/01480545.2012.726626.

21. Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Шреде О.В., Гуськова Т.А., Верстакова О.Л., Сяубаев Р.Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2013. 87–87. [Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyeva A.M., Shrede O.V., Gus'kova T.A., Verstakova O.L., Syubayev R.D. Guidelines for the study of reproductive toxicity of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow, 2013. 87–90. (in Russian)].

22. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М., 2015. 216. [Petri A., Sebin K. Medical Statistics. Moscow, 2015. 216. (in Russian)].

23. Тимина Е.А., Карпова Г.В., Чуринов А.А., Боровская Т.Г., Ламзина Т.Ю., Гольдберг В.Е. Реакция системы крови в отдаленные сроки после воздействия этопозиды у беременных крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; Прил. 1: 75–79. [Timina Ye.A., Karpova G.V., Churin A.A., Borovskaya T.G., Lamzina T.Yu., Gol'dberg V.Ye. The reaction of the blood system in the long term after exposure to etoposide in pregnant rats. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007; Suppl. 1: 75–79. (in Russian)].

Поступила/Received 10.04.18

Принята в печать/Accepted 19.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Татьяна Геннадьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gerpropharm@yandex.ru. SPIN-код: 6929-5635. Researcher ID (WOS): I-9421-2017.

Полуэктова Марина Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gerpropharm@yandex.ru. SPIN-код: 2155-4158. Researcher ID (WOS): J-1748-2017.

Вычужанина Анна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gerpropharm@yandex.ru. SPIN-код: 3040-3895. Researcher ID (WOS): J-1763-2017.

Щемерова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gerpropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): D-1212-2018.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana G. Borovskaya, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9421-2017.

Marina E. Poluektova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-1748-2017.

Anna V. Vychuzhanina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-1763-2017.

Yuliya A. Shchemerova, PhD, Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): 1212-2018.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goldbergve@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.