

ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ПАМЯТЬ И МИКРОСКОПИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА У КРЫС

И.А. Мирошкина*, И.В. Алексеев, А.В. Сорокина, С.В. Алексеева, И.Б. Цорин,
Л.Г. Колик, А.Д. Дурнев

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

На фоне очевидных успехов химиотерапевтического лечения онкологических больных отмечается значительное увеличение когнитивных нарушений в процессе фармакотерапии и на этапе восстановления. Это явление получило обозначение «химический мозг». Исследование закономерностей индукции «химического мозга» в эксперименте и его моделирование являются основой для последующей разработки фармакологических средств профилактики и коррекции. Цель работы — исследование дозовых эффектов при курсовом введении доксорубина на долговременную пространственную память и микроскопическую картину префронтальной коры и гиппокампа у крыс. Доксорубин вводили беспородным белым крысам-самцам (n=40) в дозах 2, 3 и 5 мг/кг, внутривенно, на 1, 7, 14 и 21-й день исследования. Животные контрольной группы получали изотонический раствор натрия хлорида. На 24-й и 25-й день выполняли оценку функции памяти в тесте «У-лабиринт», на 32-й день — патолого-анатомическое вскрытие для последующего морфологического исследования структур головного мозга. У крыс, получавших доксорубин, обнаружено зависимое от дозы снижение времени, проводимого в «новом» рукаве У-лабиринта, что указывает на ослабление пространственной памяти. Микроскопическое исследование показало нарушение церебральной микроциркуляции в префронтальной коре, а также зонах СА1 и СА3 гиппокампа только после использования доксорубина в максимальной дозе 5 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют, что при моделировании состояния «химический мозг» доксорубином предпочтительно использовать препарат в дозе 2 мг/кг, вызывающей когнитивные нарушения при минимальном токсическом эффекте. Таким образом, экспериментально обоснован выбор дозы доксорубина и теста для оценки нарушения пространственной памяти, предпочтительные при моделировании «химического мозга» в рамках проведения поиска и доклинического изучения средств фармакологической коррекции побочных эффектов химиотерапии.

Ключевые слова: доксорубин, «химический мозг», память, префронтальная кора, гиппокамп, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках реализации темы FGFG-2025-0003 при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

Для цитирования: Мирошкина И.А., Алексеев И.В., Сорокина А.В., Алексеева С.В., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Дурнев А.Д. Влияние доксорубина на пространственную память и микроскопическую картину префронтальной коры и гиппокампа у крыс. *Биомедицина*. 2026;22(1):105–117. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-105-117>

Поступила 10.06.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 30.04.2026

EFFECT OF DOXORUBICIN ON SPATIAL MEMORY AND MICROSCOPIC MORPHOLOGY OF PREFRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN RATS

Irina A. Miroshkina*, Ivan V. Alekseev, Alexandra V. Sorokina, Svetlana V. Alekseeva,
Iosif B. Tsorin, Larisa G. Kolik, Andrey D. Durnev

*Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical
and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8*

Despite the clear successes of chemotherapy in oncology, a significant rise is observed in cognitive impairment during pharmacotherapy and recovery — a phenomenon known as chemobrain. Experimental study of mechanisms underlying chemobrain induction and its modeling provide a critical foundation for developing pharmacological strategies for prevention and correction. The study aimed to evaluate the dose-dependent effects of doxorubicin administration on long-term spatial memory and the microscopic morphology of the prefrontal cortex and hippocampus in rats. Doxorubicin was administered intraperitoneally to outbred male white rats ($n=40$) at doses of 2, 3, and 5 mg/kg on days 1, 7, 14, and 21. Control animals received isotonic saline. Memory function was assessed using the Y-maze test on days 24 and 25, followed by a morphological examination of brain structures on day 32. Rats treated with doxorubicin exhibited a dose-dependent decrease in the time spent in the novel arm of the Y-maze, indicating impaired spatial memory. Microscopic examination revealed disrupted cerebral microcirculation in the prefrontal cortex, as well as in the hippocampal CA1 and CA3 regions (at the maximum dose of 5 mg/kg). These findings suggest that for modeling chemobrain, a doxorubicin dose of 2 mg/kg is optimal, as it induces cognitive impairment with minimal toxicity. Thus, we have experimentally justified the selection of the doxorubicin dose and the behavioral test for assessing spatial memory impairment preferred in chemobrain modeling, facilitating the search for and preclinical study of pharmacological strategies to prevent and correct chemotherapy side effects.

Keywords: doxorubicin, chemobrain, memory, prefrontal cortex, hippocampus, rats

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project FGFG-2025-000).

For citation: Miroshkina I.A., Alekseev I.V., Sorokina A.V., Alekseeva S.V., Tsorin I.B., Kolik L.G., Durnev A.D. Effect of Doxorubicin on Spatial Memory and Microscopic Morphology of Prefrontal Cortex and Hippocampus in Rats. *Journal Biomed.* 2026;22(1):105–117. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-105-117>

Submitted 10.06.2025

Revised 24.07.2025

Published 30.04.2026

Введение

Предполагаемая распространенность когнитивных нарушений у онкологических больных, получающих химиотерапию, сильно варьирует и составляет от 17 до 75% [2, 5, 10]. Вначале когнитивные нарушения, индуцированные химиотерапией («chemobrain» или «химический мозг»), объяснялись в основном психологическим

стрессом, однако к началу 2000-х гг., по мере расширения исследований и применения методов нейровизуализации, все чаще стали выявлять неврологические нарушения у пациентов во время и после химиотерапии [7, 17], что послужило доказательством связи «химического мозга» с нейротоксическими изменениями в ЦНС. В настоящее время признано, что стандартные химиотерапевти-

ческие препараты способны вызывать изменения в мозге, сохраняющиеся до двадцати лет после лечения [17, 18]. Исследования влияния противоопухолевых препаратов на ЦНС у лабораторных животных позволили выявить ряд «сдвигов» в когнитивной деятельности, наблюдаемых в клинической практике, включая нарушения памяти [15, 16, 20].

Доксорубин (ДОКС), принадлежащий к антрациклиновым антибиотикам, применяется при лечении нескольких видов злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, рак шейки матки, рак предстательной железы. Оказывая мощное противоопухолевое действие, ДОКС при этом повреждает здоровые ткани, что приводит к кардиотоксическим, гепатотоксическим и нефротоксическим эффектам [8]. Химическая структура ДОКС восприимчива к окислительно-восстановительному процессу и способствует избыточной выработке активных форм кислорода [6]. Несмотря на то что гематоэнцефалический барьер непроницаем для ДОКС, нарушение регуляции цитокинов и нейромедиаторов приводит к прямому нейротоксическому эффекту и, как следствие, когнитивному дефициту [12].

Согласно данным экспериментальных исследований, ДОКС, который используется при моделировании «химического мозга» у крыс в широком диапазоне доз от 2 до 40 мг/кг [15, 16, 20], при системном введении и разных режимах вызывает многочисленные функциональные нарушения в различных тестах по оценке памяти и способности к обучению, значительно ослабляя гиппокамп-зависимую эпизодическую непространственную память в тесте «распознавание нового объекта» и пространственную память в водном лабиринте Морриса, снижая врожденное исследовательское поведение в тесте «Открытое поле», ухудшая показатели долговременного обучения при выработке навыка избегания [15]. В работах, описыва-

ющих ДОКС-индуцированные нейродегенеративные нарушения у грызунов, приводятся данные поведенческих, биохимических, клеточных, молекулярно-генетических исследований, а также гистологические изменения только для фиксированных доз препарата, преимущественно 2–3 мг/кг, как в условиях монотерапии, так и при комбинированном применении с другими цитостатиками [13, 14, 22], оставляя за рамками обсуждения сравнительный и зависимый от дозы аспект нейротоксического действия ДОКС. Исследование закономерностей индукции «химического мозга» в эксперименте и его моделирование являются важной основой для последующей разработки фармакологических средств профилактики и коррекции.

Цель работы — оценка действия ДОКС при курсовом введении в разных дозах на долговременную пространственную память и микроскопическую картину префронтальной коры и гиппокампа у белых бесплодных крыс.

Материалы и методы

Животные. Исследование проводили на конвенциональных белых крысах-самцах из нелинейных популяций. Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», филиал «Столбовая» (Московская обл.). Начальная масса тела крыс составляла 200–220 г, возраст животных к началу эксперимента составлял 16–17 недель. Животные прошли карантин 7 сут в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», где содержались в стандартных контролируемых условиях вивария (20–26°C, 30–70% относительная влажность, 12-часовой цикл освещения и 8–10-кратная смена объема воздуха в час) в полипропиленовых клетках Т/3 (370×200×150 мм) по 10 особей с предоставлением гранулированно-экструдированного корма «Профгрызун» (ГОСТ

34566-2019) для содержания мышей, крыс и хомяков («ИП Завертяев Д.Е.», Россия) и фильтрованной водопроводной воды *ad libitum*. Все работы с лабораторными животными были утверждены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» на предмет соответствия этическим принципам обращения с животными, выполнялись в соответствии с Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 и ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Препараты. В исследовании использовали доксорубин-ЛЭНС® (ДОКС), лиофилизат для приготовления раствора 2 мг/мл (ООО «ВЕРОФАРМ», Россия). Животные контрольной группы получали изотонический р-р натрия хлорида по аналогичной схеме.

Дизайн эксперимента. Животных разделили на 4 группы: 1-я группа — контроль (n=10); 2-я группа — ДОКС в дозе 2 мг/кг (n=10); 3-я группа — ДОКС в дозе 3 мг/кг (n=10); 4-я группа — ДОКС в дозе 5 мг/кг (n=10). ДОКС или изотонический р-р натрия хлорида (в контрольной группе)

вводили крысам внутривенно (в/б) один раз в неделю на протяжении 4 недель (на 1-й, 7-й, 14-й и 21-й день исследования). Выбор курсового режима введения и доз ДОКС основан на данных литературы, описывающих моделирование ДОКС-индуцированных когнитивных нарушений у крыс [11, 15, 24]. На 24-й и 25-й дни эксперимента оценивали влияние ДОКС на рабочую память у крыс в тесте «У-лабиринт». На 32-й день эксперимента проводили эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие крыс для последующего микроскопического исследования.

Поведенческие исследования. Для изучения пространственной рабочей памяти у крыс использовали установку «У-лабиринт» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). В первый день проводили обучение, помещая крыс в «У-лабиринт» с закрытым (В) «рукавом» для знакомства с пространством в течение 5 мин (рис. 1а). Через 24 ч крыс помещали в стартовый «рукав» А и позволяли свободно исследовать все три «рукава» лабиринта в течение 5 мин (рис. 1б). Регистрировали время, проведенное в «рукавах», в частности время, проведенное в новом «рукаве» В, а также число заходов в «рукава» лабиринта.

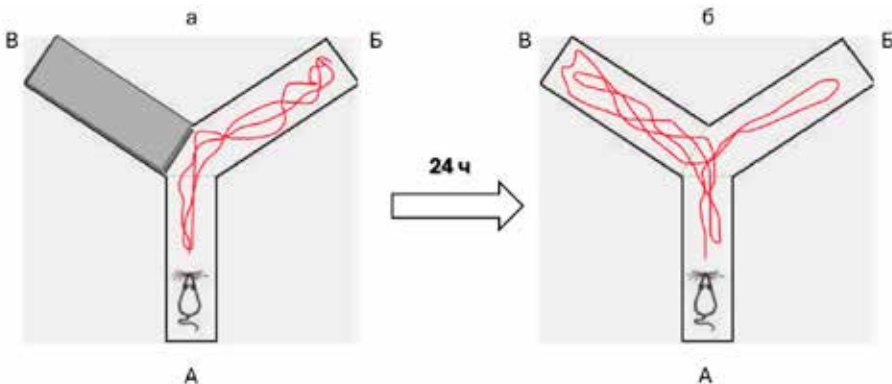


Рис. 1. Схематическое представление исследования функции долговременной памяти у крыс в тесте «У-лабиринт».

Fig. 1. Schematic representation of long-term memory assessment in rats using the Y-maze test.

Исследования микроскопической картины. На следующем этапе работы было произвольно отобрано по 5 крыс из каждой группы для последующего микроскопического исследования головного мозга. Животным проводили эвтаназию путем декапитации с помощью гильотины (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Участки головного мозга фиксировали в 96% этиловом спирте, затем осуществляли стандартную гистологическую проводку (автоматический тканевой процессор Leica TP 1020, “Leica Microsystems”, Германия) и заливку в парафиновые блоки (Система заливки тканей Tissue-Tek® ТЕК, “Sakura”, Япония). Гистологические срезы толщиной 5–6 микрон получали с помощью ротационного микротомы (Accu-Cut SRM 200, “Sakura”, Япония), окрашивали галлоцианин-эозином, исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Nikon Eclipse 55 I (Япония) при увеличении 100, 200, 400 раз. Документировали изображения фотокамерой Nikon DS-Fi1c с применением программы визуализации изображений NIS Elements BR для Nikon.

Степень выраженности периваскулярного отека и полнокровия сосудов с эритроцитом оценивали с помощью балльного шкалирования (0 — встречается в единичных случаях, 1 — слабо выражено, 2 — умеренно выражено, 3 — средне выражено, 4 — сильно выражено). Микроскопировали по 6 случайных полей зрения в префрон-

тальной коре больших полушарий головного мозга, в зоне СА1 и в зоне СА3 гиппокампа, при увеличении $\times 200$ [1].

Для **статистической обработки** полученных результатов поведенческих исследований, а также балльного шкалирования при морфологических исследованиях использовали непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу—Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Результаты поведенческих исследований были представлены в виде медиан, нижних и верхних процентилей. Результаты балльного шкалирования при морфологических исследованиях были представлены в виде медиан, верхних и нижних квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследований

Поведенческие исследования

Результаты, полученные при исследовании влияния доксорубина на пространственную рабочую память у крыс, представлены в табл. 1. Контрольные животные через 24 ч после ознакомления с установкой Y-лабиринт значительно больше времени проводили в новом «рукаве» (В) по сравнению с экспериментальными группами. У крыс, получавших ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг/нед., данный показатель статистически значимо был снижен в 7,2 и 9,9 раза по сравнению с контрольной группой,

Таблица 1. Влияние ДОКС на поведение беспородных крыс в Y-лабиринте при оценке функции памяти через 24 ч после ознакомления

Table 1. Effect of doxorubicin on the behavior of outbred rats in the Y-maze during memory assessment 24 hours after familiarization

Показатель	Доксорубин, дозы			
	Контроль	2 мг/кг	3 мг/кг	5 мг/кг
Время, проведенное в знакомом (Б) «рукаве», с	39,0 15,0±53,0	29,7 12,1±33,6	21,0 11,3±5,4	171,1* 29,5±244,1
Время, проведенное в новом (В) «рукаве», с	93,2 67,8±190,1	13,0* 10,5±15,7	9,4* 5,4±12,1	0,0* 0,0±30,3

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем. $n = 10$.

Note: * — $p < 0,05$ compared to control. $n = 10$.

а у крыс, получавших ДОКС в наибольшей дозе 5 мг/кг, сокращение времени в новом «рукаве» составляло 100%.

При использовании ДОКС в максимальной дозе 5 мг/кг также регистрировали увеличение времени пребывания животных в знакомом «рукаве» (Б) лабиринта в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, связано с общим токсическим действием ДОКС, применяемым в дозе 5 мг/кг/нед. в течение 4-х недель. При оценке поведения крыс, подвергнутых действию ДОКС, не зарегистрировано статистически значимого снижения числа заходов в «рукава» лабиринта.

В целом анализ поведения животных в Y-лабиринте показал зависимое от увеличения дозы влияние ДОКС на ослабление долговременной пространственной памяти у крыс.

Исследование микроскопической картины

Префронтальная кора больших полушарий головного мозга. Микроскопическая картина префронтальной коры больших полушарий головного мозга контрольных крыс характеризуется типичной цитоархитектоникой и умеренным полнокровием сосудов. В единичных случаях у контрольных животных обнаруживаются сморщивание перикарионов нейронов, интенсивная базофилия их цитоплазмы, гиперхроматоз ядер (рис. 2),

а также периваскулярный и перицеллюлярный отек, полнокровие сосудов (рис. 3). Сходная микроскопическая картина выявлена при исследовании препаратов префронтальной коры больших полушарий крыс, получавших ДОКС в дозах 2, 3 и 5 мг/кг. Выраженность полнокровия сосудов и периваскулярного отека в группе животных, получавших доксорубин в дозах 2 и 3 мг/кг, визуально не отличается от контроля. У крыс, получавших ДОКС в дозе 5 мг/кг, полнокровие сосудов с эритростазом, а также периваскулярный отек визуально выражены сильнее, чем в контрольной группе (рис. 3). Сморщивание перикарионов нейронов, интенсивная базофилия их цитоплазмы, гиперхроматоз ядер также наблюдаются в единичных случаях (рис. 2).

Гиппокамп. При изучении микроскопической картины гиппокампа контрольных крыс отмечена типичная цитоархитектоника, умеренное полнокровие сосудов, единичные случаи периваскулярного отека. Сходная микроскопическая картина выявлена при исследовании препаратов головного мозга крыс, получавших ДОКС в дозах 2, 3 и 5 мг/кг. Наиболее выраженные морфологические изменения были выявлены в зонах СА1 и СА3 гиппокампа (рис. 4, табл. 2).

У всех животных контрольной и экспериментальных групп в зоне СА1 так же,

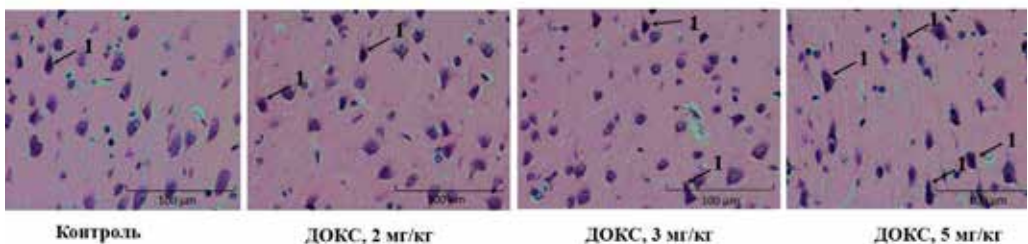


Рис. 2. Гиперхромные пирамидные нейроны в префронтальной коре крыс. Фиксация в 96% этиловом спирте. Окраска галлоцианин-эозином. Ув. $\times 400$. 1 — сморщенные перикарионы нейронов с интенсивной базофилией цитоплазмы, гиперхроматозом ядер.

Fig. 2. Hyperchromic pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex. Fixation: 96% ethanol. Gallocyanin-eosin staining. Magnification: $400\times$. 1 — shrunken neuronal perikarya with intense cytoplasmic basophilia and nuclear hyperchromatosis.

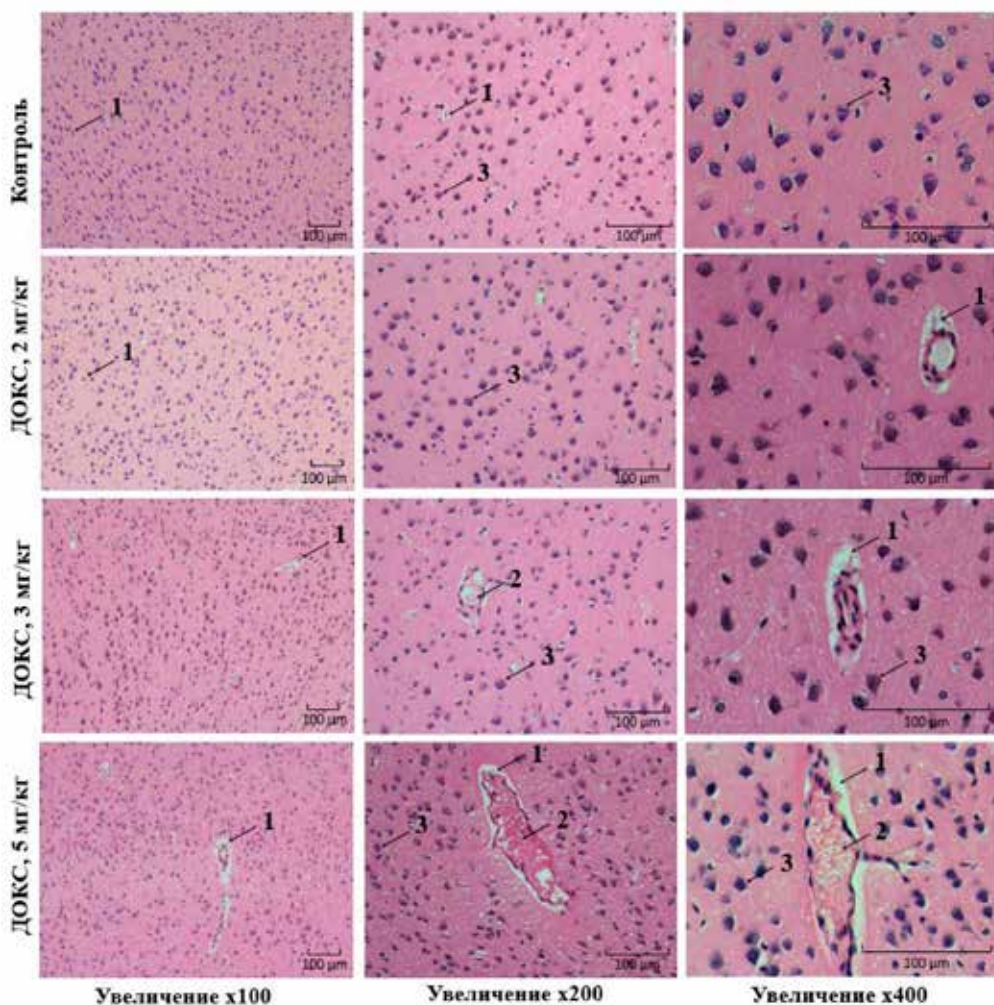


Рис. 3. Микроскопическая картина префронтальной коры крыс, получавших ДОКС в дозах 2, 3 и 5 мг/кг, в/б. Фиксация в 96% этиловом спирте. Окраска галлоцианин-эозином: 1 — периваскулярный отек; 2 — полнокровие сосудов, скопление эритроцитов; 3 — перикарионы нейронов.

Fig. 3. Microscopic morphology of the prefrontal cortex in rats treated with doxorubicin (doses of 2, 3, and 5 mg/kg, i.p). Fixation: 96% ethanol. Gallocyanin-eosin staining: 1 — perivascular edema; 2 — vascular congestion and erythrocyte accumulation; 3 — neuronal perikarya.

как и в префронтальной коре, в единичных случаях выявляются сморщенные гиперхромные перикарионы пирамидных нейронов. У крыс контрольной группы, а также у получавших ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг, в зоне CA1 в единичных случаях выявляются морфологические признаки нарушения

проницаемости сосудов, проявляющиеся периваскулярным и перицеллюлярным отеком, а также полнокровие сосудов с эритростазом. У крыс, получавших ДОКС в дозе 5 мг/кг, периваскулярный отек и полнокровие сосудов с эритростазом визуально выражены сильнее, чем в контрольной

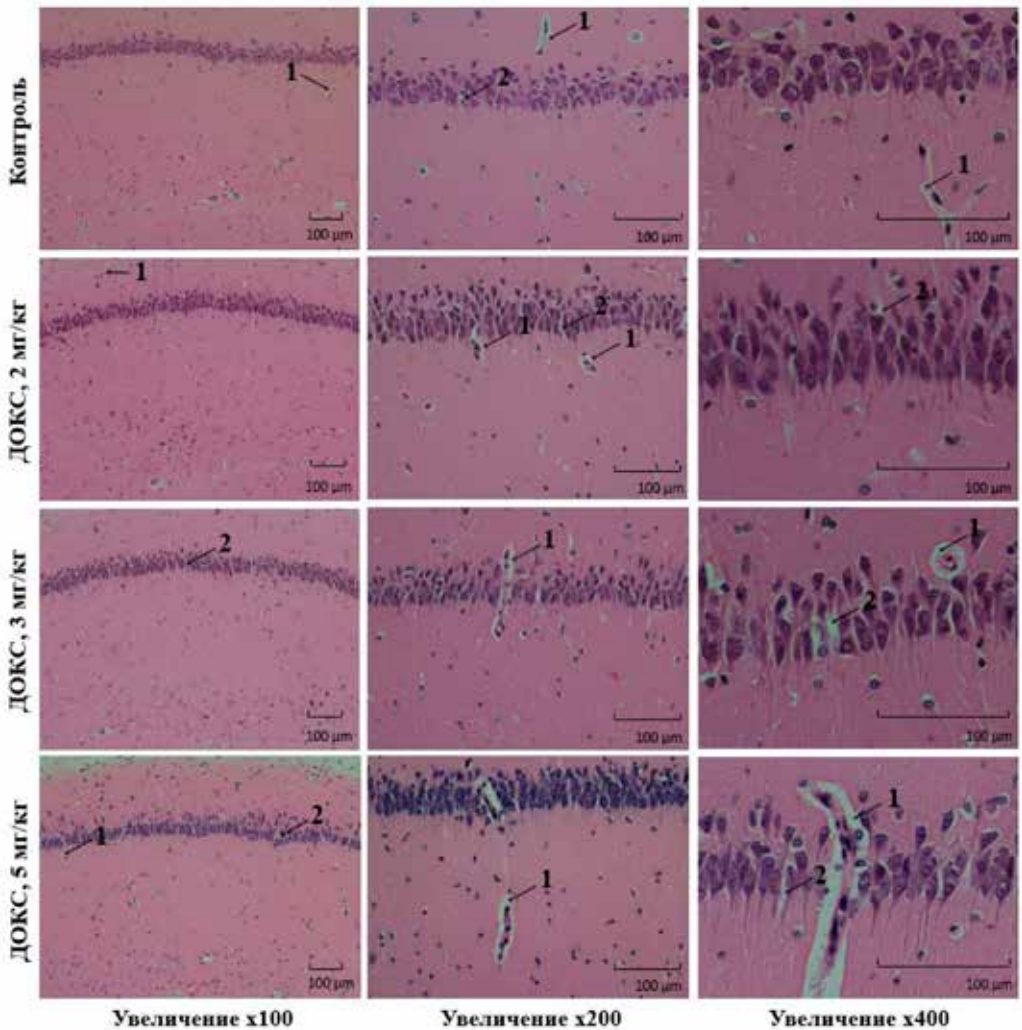


Рис. 4. Микроскопическая картина зоны СА1 гиппокампа крыс, получавших ДОКС в дозах 2, 3 и 5 мг/кг, в/б. Фиксация в 96% этиловом спирте. Окраска галлоцианин-эозином: 1 — периваскулярный отек; 2 — перичеллюлярный отек.
Fig. 4. Microscopic morphology of the hippocampal CA1 region in rats treated with doxorubicin (2, 3, and 5 mg/kg, i.p.). Fixation: 96% ethanol. Gallocyanin-eosin staining: 1 — perivascular edema; 2 — pericellular edema.

группе (рис. 4). Аналогичные результаты были получены при микроскопическом исследовании зоны СА3 гиппокампа.

В ходе проведенного балльного шкалирования препаратов префронтальной коры больших полушарий и гиппокампа показано, что выраженность периваскулярного отека и полнокровия сосудов с эритростазом была больше ($p < 0,05$), чем в контрольной

группе, только у крыс, получавших ДОКС в дозе 5 мг/кг (табл. 2). При системном курсовом введении ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг статистически значимых различий по данным показателям по сравнению с контрольными животными не выявлено (табл. 2).

Таким образом, при микроскопическом исследовании выявлены расстройства микроциркуляции в коре больших полушарий

Таблица 2. Влияние ДОКС на степень выраженности периваскулярного отека и полнокровия с эритростазом в гиппокампе и префронтальной коре у крыс

Table 2. Effect of doxorubicin on the severity of perivascular edema and congestion with erythrosthesis in the rat hippocampus and prefrontal cortex

Показатель	Доксорубин, дозы				Значимость по Краскелу—Уоллису
	Контроль	2 мг/кг	3 мг/кг	5 мг/кг	
Периваскулярный отек в коре больших полушарий	2,00 1,00±2,00	2,00 1,00±2,00	2,00 1,00±2,00	3,00* 2,00±3,00	H (3, N=120) = 48,35727 p<0,001
Полнокровие сосудов с эритростазом в коре больших полушарий	0,00 0,00±0,00	0,00 0,00±0,00	0,00 0,00±0,00	3,50* 3,00±4,00	H (3, N=120) = 98,35797 p<0,001
Периваскулярный отек в зоне СА1 гиппокампа	2,00 2,00±2,00	2,00 1,00±2,00	2,00 2,00±2,00	3,00* 2,00±3,00	H (3, N=120) = 42,91195 p<0,001
Полнокровие сосудов с эритростазом в зоне СА1 гиппокампа	0,00 0,00±0,00	0,00 0,00±0,00	0,00 0,00±0,00	3,00* 2,00±4,00	H (3, N=120) = 110,7225 p<0,001
Периваскулярный отек в зоне СА3 гиппокампа	2,00 1,00±2,00	2,00 1,00±2,00	2,00 2,00±2,00	3,00* 2,00±3,00	H (3, N=120) = 24,77419 p<0,001
Полнокровие сосудов с эритростазом в зоне СА3 гиппокампа	0,00 0,00±0,00	0,00 0,00±0,00	0,00 0,00±0,00	2,00* 2,00±3,00	H (3, N=120) = 84,84531 p<0,001

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем. $n = 5$.

Note: * — $p < 0,05$ compared to control. $n = 5$.

и гиппокампе головного мозга крыс, получавших ДОКС в дозе 5 мг/кг в течение 4-х недель в качестве монотерапии, ранее не описанные в литературе.

Обсуждение результатов

Анализ полученных данных выявил зависимость от дозы изменения в поведении беспородных белых крыс, возникающие при оценке долговременной пространственной памяти в тесте «У-лабиринт» после курсового (4-кратного) применения ДОКС в суммарных дозах 8, 12 и 20 мг/кг, в/б. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами о влиянии ДОКС в дозе 2 мг/кг/нед. в течение 4-х недель на обучение и пространственную память у крыс в водном лабиринте Морриса [19, 23].

В настоящей работе показано, что в экспериментальной группе ДОКС 3 мг/кг (суммарная доза 12 мг/кг) ослабление долговременной рабочей памяти по показателю

«время нахождения в новом рукаве» регистрируется на уровне 90%, тогда как в работе [14] в водном лабиринте Морриса при использовании аналогичной суммарной дозы ДОКС 12 мг/кг вместе с циклофосфамидом в суммарной дозе 120 мг/кг отмечалось снижение времени пребывания в заданном квадранте на 43,9% по сравнению с контрольной группой.

Тест У-лабиринт также применяется для оценки нарушения кратковременной памяти вследствие применения химиотерапевтических препаратов в модификации, предусматривающей определение спонтанного патрулирования трех «рукавов» лабиринта. Так, при моделировании ДОКС-индуцированного «химического мозга» при введении ДОКС в дозе 2 мг/кг/нед. в течение 4-х недель у крыс экспериментальной группы наблюдалось достоверное снижение уровня спонтанного чередования только на 32% по сравнению с контрольными животными [3], что уступает выраженности

падения функции долговременной памяти, фиксируемой в тесте «У-лабиринт» по выбранной нами схеме.

Функциональные расстройства в тесте «У-лабиринт», вызванные ДОКС в дозах 2 и 3 мг/кг/нед., не сопровождались статистически значимыми изменениями на микроскопическом уровне при анализе состояния префронтальной коры и гиппокампа у крыс. У животных, подвергнутых действию ДОКС в дозе 5 мг/кг/нед. (суммарная доза 20 мг/кг), были зарегистрированы расстройства микроциркуляции, сопровождающиеся периваскулярным отеком и эритростазом в префронтальной коре, а также зонах СА1 и СА3 гиппокампа. В единичных случаях у крыс контрольной и всех экспериментальных групп в указанных структурах (префронтальная кора, зоны СА1 и СА3 гиппокампа) выявлялись сморщенные гиперхромные перикарионы пирамидных нейронов. Отчасти сходная картина в префронтальной коре наблюдалась при использовании ДОКС в суммарной дозе 12 мг/кг в комбинации с циклофосфамидом, в препаратах также были обнаружены дилатация сосудов и периваскулярный отек. Такие проявления дегенерации нейронов, как сморщивание, гиперхроматоз, пикноз ядер, выявлялись в префронтальной коре, а также в зубчатой извилине гиппокампа [14].

В настоящей работе были показаны нарушения микроциркуляции, включая эритростаз со склеиванием эритроцитов в префронтальной коре и гиппокампе у крыс после действия ДОКС в суммарной дозе 20 мг/кг. Можно предположить, что данные патологические изменения связаны в т.ч. с тем, что эритроциты первыми «сталкиваются» с цитостатиками во время инфузии химиотерапевтических препаратов и, поскольку в них отсутствует ядро, действие противоопухолевых средств может быть обусловлено взаимодействием с липидной частью клеточной мембраны и цито-

скелетом. ДОКС ингибирует полимеризацию актина [9], что может играть важную роль в снижении механической прочности эритроцитов. Более того, взаимодействия антрациклинов только с клеточной мембраной без проникновения внутрь клеток достаточно для гибели опухолевых клеток [4], следовательно, мишенью действия ДОКС могут быть как липидные мембраны, так и цитоскелет эритроцитов. В 2023 г. в опытах *in vitro* доказано, что химиотерапевтические препараты, механизм действия которых связан с повреждением ДНК раковых клеток и предотвращением их деления, оказывают заметное токсическое воздействие на эритроциты [21].

Выводы

Анализ поведения крыс, подвергнутых курсовому воздействию ДОКС в течение 4-х недель, показал зависимое от дозы ослабление функции пространственной памяти в тесте «У-лабиринт» на уровне 86, 90 и 100% для доз 2, 3 и 5 мг/кг соответственно. Использование У-лабиринта позволяет сократить время определения нарушений долговременной пространственной памяти до двух дней, что является преимуществом по сравнению с водным лабиринтом Морриса, среднее время тестирования в котором составляет не менее пяти дней при более низкой выраженности эффекта.

Микроскопическое исследование отдельных структур головного мозга крыс, подвергнутых экспозиции с ДОКС, выявило нарушение церебральной микроциркуляции в префронтальной коре и зонах СА1 и СА3 гиппокампа только в максимальной дозе 5 мг/кг, обладающей общетоксическим действием.

Таким образом, выполнено экспериментальное обоснование выбора теста и минимальной дозы ДОКС (2 мг/кг), в которой препарат вызывает выраженные функциональные нарушения без очевидных органи-

ческих поражений префронтальной коры и гиппокампа, что является необходимым этапом при моделировании «химического

мозга» в рамках проведения доклинического изучения средств фармакологической коррекции побочных эффектов химиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. *Гистологическая и микроскопическая техника: Рук-во*. Смоленск: САУ, 2000. [Sapozhnikov A.G., Dorosevich A.E. *Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika: Ruk-vo* [Histological and Microscopic Techniques: A Guide]. Smolensk: SAU Publ., 2000. (In Russian)].
2. Ahles T.A., Root J.C., Ryan E.L. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(30): 3675–3686. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0116.
3. Ali A.E., Elsherbiny D.M., Azab S.S., El-Demerdash E. The diuretic amiloride attenuates doxorubicin-induced chemobrain in rats: Behavioral and mechanistic study. *Neurotoxicology.* 2022;88:1–13. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.10.002.
4. Alves A.C., Ribeiro D., Nunes C., Reis S. Biophysics in Cancer: The Relevance of Drug-Membrane Interaction Studies. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Biomembr.* 2016;1858:2231–2244. DOI: 10.1016/j.bbmem.2016.06.02
5. Amani O., Mazaheri M.A., Moghani M.M., Zarani F., Choolabi R.H. Chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer survivors: A systematic review of studies from 2000 to 2021. *Cancer Rep. (Hoboken).* 2024;7(2):1989. DOI: 10.1002/cnr2.1989.
6. Asensio-López M.C., Soler F., Pascual-Figal D., Fernández-Belda F, Lax A Doxorubicin-induced oxidative stress: The protective effect of nicorandil on HL-1 cardiomyocytes. *Plos one.* 2017;12(2):e0172803. DOI: 10.1371/journal.pone.0172803.
7. Brown M.S., Stemmer S.M., Simon J.H., Stears J.C., Jones R.B., Cagnoni P.J., Sheeder J.L. White matter disease induced by high-dose chemotherapy: longitudinal study with MR imaging and proton spectroscopy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1998;19(2):217–221.
8. Carvalho C., Santos R.,Cardoso S., Correia S., Oliveira P., Santos M., Moreira P. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr. Med. Chem.* 2009;16(25):3267–3285. DOI: 10.2174/092986709788803312.
9. Colombo R., Necco A., Vailati G., Milzani A. Dose-Dependence of Doxorubicin Effect on Actin Assembly *in Vitro*. *Exp. Mol. Pathol.* 1988;49:297–304.
10. Correa D.D., Ahles T.A. Cognitive adverse effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2007;1:57–62. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32813a328f.
11. Chunchai T., Pintana H., Arinno A., Ongnok B., Pantiya P., Khuanjing T., Prathumsap N., Maneechote C., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Melatonin and metformin counteract cognitive dysfunction equally in male rats with doxorubicin-induced chemobrain. *Neurotoxicology.* 2023;94:158–171. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.11.012.
12. El-Agamy S., Abdel-Aziz A., Esmat A.A., Azab S. Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain. *Cancer ChemotherPharmacol.* 2019;84(1):1–14. DOI: 10.1007/s00280-019-03827-0.
13. El-Shetry E.S., Ibrahim I.A., Kamel A.M., Abdelwahab O.A. Quercetin mitigates doxorubicin-induced neurodegenerative changes in the cerebral cortex and hippocampus of rats; insights to DNA damage, inflammation, synaptic plasticity. *Tissue Cell.* 2024;87:102–313. DOI: 10.1016/j.tice.2024.102313.
14. El-Din M.I.G., George M.Y., Youssef F.S. Chemical characterization of the rich polyphenolic fraction of *Thunbergia erecta* and its therapeutic potential against doxorubicin and cyclophosphamide-induced cognitive impairment in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2023;307:116–213. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116213.
15. John J., Kinra M., Mudgal J., Viswanatha G.L., Nandakumar K. Animal models of chemotherapy-induced cognitive decline in preclinical drug development. *Psychopharmacology (Berl).* 2021;238(11):3025–3053. DOI: 10.1007/s00213-021-05977-7.
16. Kaymak E., Akin A.T., Öztürk E., Karabulut D., Kuloğlu N., Yakan B. Thymoquinone has a neuroprotective effect against inflammation, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress in the brain cortex, medulla, and hippocampus due to doxorubicin. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2021;35(11):e22888. DOI: 10.1002/jbt.22888.
17. Koppelmans V., de Groo M., de Ruiter M.B., Boogerd W., Seynaeve C., Vernooij M.W., Niessen W.J., Schagen S.B., Breteler M.B. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy: White matter integrity after chemotherapy. *Hum. Brain Mapp.* 2014;35(3):889–899. DOI: 10.1002/hbm.22221.
18. Lange M., Joly F., Vardy J., Ahles T., Dubois M., Tron L., Winocur G., De Ruiter M.B., Castel H. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann. Oncol.* 2019;30(12):1925–1940. DOI: 10.1093/annonc/mdz410.
19. Park H.S., Kim C.J., Kwak H.B., No M.H., Heo J.W., Kim T.W. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology.* 2018;133:451–461. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.013.
20. Savran M., Asci S., Gulle K., Aslankoc R., Asci H., Karakuyu N.F., Erzurumlu Y., Kaynak M. Agomelatine

- ameliorates doxorubicin-induced cortical and hippocampal brain injury via inhibition of TNF-alpha/NF-kB pathway. *Toxicol. Mech. Methods.* 2024;34(4):359–368. DOI: 10.1080/15376516.2023.2291123.
21. Skverchinskaya E., Levdarovich N., Ivanov A., Mindukshev I., Bukatin A. Anticancer Drugs Paclitaxel, Carboplatin, Doxorubicin, and Cyclophosphamide Alter the Biophysical Characteristics of Red Blood Cells. *In Vitro. Biology.* 2023;12:230. DOI: 10.3390/biology12020230.
22. Taha M., Elazab S.T., Badawy A.M., Saati A.A., Qusty N.F., Al-Kushi A.G., Sarhan A., Osman A., Farage A.E. Activation of SIRT-1 Pathway by Nano-ceria Sheds Light on Its Ameliorative Effect on Doxorubicin-Induced Cognitive Impairment (Chemobrain): Restraining Its Neuroinflammation, Synaptic Dysplasticity and Apoptosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(8):918. DOI: 10.3390/ph15080918.
23. Tong Y., Wang K., Sheng S., Cui J. Polydatin ameliorates chemotherapy-induced cognitive impairment (chemobrain) by inhibiting oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020;84(6):1201–1210. DOI: 10.1080/09168451.2020.1722057.
24. Wei T., Wang L., Tang J., Ashaolu T.J., Olatunji O.J. Protective effect of Juglanin against doxorubicin-induced cognitive impairment in rats: Effect on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Metab. Brain Dis.* 2022;37(4):1185–1195. DOI: 10.1007/s11011-022-00923-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мирошкина Ирина Александровна*, к.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: miroshkina_ia@academpharm.ru

Irina A. Miroshkina*, Cand. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: miroshkina_ia@academpharm.ru

Алексеев Иван Владимирович, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: alekseev_iv@academpharm.ru

Ivan V. Alekseev, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: alekseev_iv@academpharm.ru

Сорокина Александра Валериановна, к.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: sorokina_av@academpharm.ru

Alexandra V. Sorokina, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: sorokina_av@academpharm.ru

Алексеева Светлана Витальевна, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: alekseeva_sv@academpharm.ru

Svetlana V. Alekseeva, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: alekseeva_sv@academpharm.ru

Цорин Иосиф Борисович, д.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

Iosif B. Tsorin, Dr. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

Колик Лариса Геннадьевна, д.б.н., проф. РАН, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru

Larisa G. Kolik, Dr. Sci. (Biol.), Prof. of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru

Дурнев Андрей Дмитриевич, д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: durnev_ad@academpharm.ru

Andrey D. Durnev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: durnev_ad@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author