

актуальная задача для создания новых лекарственных препаратов.

Цель исследования — изучить активность супероксиддисмутазы и каталазы в клетках ЛУ штаммов лейкоза Р-388 мышей в норме и при действии противоопухолевых соединений.

Материалы и методы. Активность ферментов изучали на ряде ЛУ штаммов лейкоза Р-388 мышей: Р-388/руб, Р-388/цф, Р-388/сРt, резистентных к рубомицину, циклофосфану и цисплатину соответственно, при этом штамм Р-388/руб обладает генотипом и фенотипом МЛУ. Активность супероксиддисмутазы определяли по ингибированию фотохимического восстановления нитросинего тетразолия. Метод определения активности каталазы основан на образовании формальдегида из метилового спирта в присутствии пероксида водорода с последующим окрашиванием продукта реакции красителем пурпалд.

Результаты. Показано, что все исследованные штаммы существенно не различались по активности супероксиддисмутазы и каталазы. Введение животным с ЛУ штаммами препаратов, к которым резистентны опухолевые клетки, не вызывало значительных изменений в активности ферментов АОС. Введение животным со штаммом Р-388/сРt терапевтической дозы доксорубина индуцировало снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с контролем. Аналогичный результат получен на штамме Р-388/руб при введении терапевтических доз циклофосфана.

Заключение. Использование на ЛУ штаммах соединений, к которым выработана устойчивость, не оказывало значительного влияния на АОС клеток. Применение соединений, не являющихся индукторами ЛУ, сопровождалось снижением активности ферментов АОС. Выявленное снижение активности ферментов при действии противоопухолевых препаратов может приводить к накоплению активных форм кислорода в опухолевых клетках и окислительному стрессу.

*А.А. Панкратов¹, Т.Н. Андреева¹, Е.А. Плотникова¹,
Н.Б. Морозова¹, М.С. Воронцова¹, И.Б. Меркулова²,
Т.В. Абрамова², Н.Н. Старкова³, В.Н. Калиниченко³,
Р.И. Якубовская¹*

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ — ПРЕПАРАТА БАКТЕРИОСЕНС

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Введение. В ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» синтезирована субстанция и разработана лекарственная форма препарата нового поколения для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований на основе синтетического тетрогоидропорфирина, поглощающего в длинноволновой области спектра (747 нм), — препарат Бактериосенс,

что расширяет терапевтические возможности данного вида консервативной противоопухолевой терапии.

Цель исследования — изучить общетоксические свойства Бактериосенса при его однократном и многократном введении мелким грызунам и кроликам.

Материалы и методы. При изучении Бактериосенса оценивали гемолитический потенциал препарата (*in vitro*) и его влияние на свертываемость нестабилизированной крови крыс (*ex vivo*). «Острую» токсичность исследовали на мышках-гибридах F1 (СВА × С57В1/6j) и неинбредных крысах, самцах и самках, при однократном внутривенном и внутрибрюшинном введении препарата, а «хроническую» токсичность — на неинбредных крысах (самцах и самках) и кроликах породы «Советская шиншилла» (самцах) при многократном (в течение 14 дней) внутривенном введении препарата. Оценивали гибель животных от токсичности, сроки гибели, клиническую картину интоксикации, а также влияние Бактериосенса на состояние внутренних органов и систем организма с использованием физиологических, клинико-лабораторных и патологоанатомических методов исследования, включая гистологические методы.

Результаты. Препарат Бактериосенс в концентрации 0,005 мг/мл не приводил к изменению времени свертывания крови животных и не оказывал гемолитического действия. При увеличении концентрации препарата в 10 и 100 раз наблюдали (в виде тенденции) увеличение времени свертывания крови крыс в 1,3 и 1,6 раза соответственно. Бактериосенс в концентрации 0,5 мг/мл обладал умеренной гемолитической активностью *in vitro*. Однократное («острая» токсичность) внутривенное и внутрибрюшинное введение Бактериосенса мышам и крысам (самцам и самкам) в дозах от 1,3 до 50,0 мг/кг (превышали расчетную эквитерапевтическую дозу для человека ($ЭТД_{\text{человек}}$) в 6,5–250 раз) удовлетворительно перенесено животными: гибель от токсичности и внешние клинические проявления интоксикации отсутствовали. Многократное («хроническая» токсичность) применение Бактериосенса в дозах от 18,2 до 72,8 мг/кг (у крыс) и от 8,3 до 33 мг/кг (у кроликов), превышающих $ЭТД_{\text{человек}}$ в 91–364 раза и в 41–165 раз соответственно, не приводило к гибели животных. Препарат во всех дозах не оказывал выраженного токсического действия на кровь, печень, органы ЖКТ, ЦНС, коагуляционный гемостаз, углеводный и липидный обмен у животных. Только у 20 % крыс наблюдались полностью обратимые слабо выраженные деструктивные изменения в почках при использовании препарата в максимальной дозе, равной 72,8 мг/кг.

Заключение. Бактериосенс при однократном и многократном применении в широком диапазоне исследуемых доз (превышающих расчетную $ЭТД_{\text{человек}}$ в 6,5–364 раза) не оказывал выраженного токсического действия на мышей, крыс и кроликов, которое лимитировало бы дальнейшее доклиническое изучение данного лекарственного средства.