

М.Ю. Ревтович¹, П.М. Бычковский², Е.М. Трещалина³,
Т.Л. Юрkitович⁴, Ю.П. Истомин¹

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНОГО РАСТВОРА ЦИСПЛАТИНА И ЕГО ГИДРОГЕЛЕВОЙ ФОРМЫ НА МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА

¹РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь;

²УП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Одним из перспективных направлений, предложенных для повышения эффективности интраперитонеальной химиотерапии, является создание химиопрепаратов на основе биodeградируемых гелей, позволяющих пролонгировать противоопухолевую активность цитостатиков, вводимых внутрибрюшинно (в/б).

Цель исследования — оценить в сравнительном аспекте противоопухолевую активность гидрогеля цисплатина (ГГ/ЦП) и водного раствора ЦП на асцитной гепатоме Зайделя (АГЗ).

Материалы и методы. На 49 белых нелинейных крысах ($n = 7$) с перевитой в/б АГЗ изучена противоопухолевая активность пролонгированного ЦП с ГГ фосфата декстрана при однократном в/б введении в диапазоне доз по ЦП от 3 до 8 мг/кг ($\approx$ МПД) в сравнении с водным раствором ЦП. Об эффективности судили по стандартным критериям: числу крыс без асцита на 32-е сутки опыта (полная ремиссия, ПР) и увеличению продолжительности жизни крыс с асцитом ($T/C \geq 125\%$) в сравнении с группами без лечения (КРО, где $T/C = 100\%$) и ЦП. Значимость различий между показателями эффективности оценивали с помощью логрангового критерия с поправкой Бонферрони, для оценки снижения относительного риска (ОР) летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса использовали модель Кокса.

Результаты. В/б применение ГГ/ЦП в сравнении с водным раствором ЦП продемонстрировало высокую эффективность ГГ: ПР=4/7–6/7 против 0/7, $T/C = 140–188\%$ против 91–101 %, объем асцита $13,6 \pm 6,6$ мл против $50,0 \pm 7,9$ мл ($p = 0,004$) на фоне удовлетворительной переносимости. После применения ГГ/ЦП в диапазоне изученных доз выживаемость крыс с АГЗ статистически значимо дозозависимо возрастала по сравнению с КРО — $plog\text{-rank} = 0,000178$, в то время как терапия ЦП не улучшала показатели кумулятивной выживаемости — $plog\text{-rank} > 0,05$. Регрессионный анализ подтвердил, что ГГ/ЦП в диапазоне доз статистически значимо улучшает выживаемость крыс с АГЗ, снижая ОР при дозе 5,5 мг/кг — в 36 раз (95 % ДИ 3,86 ÷ 327,60) ($p_{Cox} = 0,002–0,005$).

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать ГГ/ЦП как перспективный пролонгированный препарат ЦП для интраперитонеальной терапии и рекомендовать его доклиническое изучение.

М.Ю. Ревтович¹, П.М. Бычковский², Т.Л. Юрkitович³,
Ю.П. Истомин¹, С.О. Соломевич³

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОГЕЛЕВОЙ ФОРМЫ ПРОСПИДИНА НА МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА

¹РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь;

²УП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь;

³НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Применяемая на сегодняшний день для профилактики перитонеальной диссеминации после радикального хирургического лечения интраперитонеальная химиотерапия (ИХТ) характеризуется недостаточной эффективностью, поскольку не позволяет обеспечить пролонгацию противоопухолевой активности применяемых с этой целью химиопрепаратов. Использование композиции биodeградируемого геля на основе фосфата декстрана и химиопрепарата является одним из путей повышения эффективности ИХТ за счет пролонгации противоопухолевой активности цитостатика.

Цель исследования — оценить в сравнительном аспекте противоопухолевую активность гидрогеля проспицина (ГГ/Пр) и водного раствора Пр на асцитной гепатоме Зайделя (АГЗ) при внутрибрюшинном (в/б) введении исследуемых препаратов.

Материалы и методы. На 110 белых нелинейных крысах с перевитой в/б АГЗ изучена противоопухолевая активность ГГ/Пр при однократном в/б введении в диапазоне доз по Пр от 250 до 1000 мг/кг в сравнении с водным раствором Пр в том же диапазоне доз. Кумулятивная выживаемость оценена по методу Каплан–Мейера, для оценки снижения относительного риска (ОР) летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса использовали модель Кокса.

Результаты. Продемонстрировано статистически значимое увеличение кумулятивной выживаемости в сравнении с контролем как для водного раствора Пр, так и для ГГ/Пр — $plog\text{-rank} < 0,05$. При сравнении ГГ/Пр с эквивалентными по дозе цитостатика водными растворами отмечено некоторое преимущество использования ГГ форм Пр, проявившееся увеличением или тенденцией к увеличению показателей кумулятивной выживаемости: ГГ/Пр 250 мг/кг — $plog\text{-rank} = 0,024$; ГГ/Пр 500 мг/кг — $plog\text{-rank} = 0,0671$; ГГ/Пр 750 мг/кг — $plog\text{-rank} = 0,0802$. Регрессионный анализ подтвердил, что ГГ/Пр в диапазоне доз от 250 до 500 мг/кг статистически значимо улучшает выживаемость крыс с АГЗ, снижая риск смерти в 5,6–1000 раз: ГГ/Пр 250 мг/кг — ОР 5,60 (95 % ДИ 1,16 ÷ 27,06), $p = 0,032$; ГГ/Пр 500 мг/кг — ОР > 1000 ($> 1000 \div > 1000$), $p < 0,001$; имеется тенденция к снижению риска летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса при использовании ГГ/Пр 750 мг/кг — ОР 3,12 (0,85 ÷ 11,44), $p = 0,086$. Для ГГ/Пр 1000 мг/кг статистически значимых различий в кумулятивной выживаемости и снижении риска летального исхода в сравнении с водным раствором в эквивалентной дозе не получено.

Заключение. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о возможности интраперитонеального применения ГГ/Пр для лечения и профилактики диссеминированных поражений брюшины.