

Заключение. Применение А в терапевтической дозе не оказывает влияния на структуру и функцию основных органов и систем организма крыс. При значительном превышении терапевтической дозы возможно проявление кардио-, гепато-, панкреа- и нефротоксичности. Дозозависимый и обратимый характер выявленных токсических эффектов позволяет заключить, что препарат является перспективным для его дальнейшего изучения.

*И.Д. Трещалин, Н.В. Ерёмкин, М.И. Трещалин,
Э.Р. Переверзева*

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ АНТРАФУРАНДИОНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия

Введение. В настоящее время понимание молекулярно-биологических основ физиологии злокачественной клетки и механизмов развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) позволяет осуществлять направленный синтез противоопухолевых препаратов с определенными свойствами. В НИИНА им. Г.Ф. Гаузе разработан оригинальный мультитаргетный противоопухолевый препарат антрафурандион (гетероциклический аналог 5,12-нафтаценхинона), активный в отношении опухолевых клеток с генетически детерминированными механизмами МЛУ и проявивший высокую противоопухолевую активность в экспериментах на мышах с перевиваемыми опухолями. Созданная на его основе фармацевтическая композиция антрафурандион (ФКА) хорошо растворима в физиологически приемлемых растворителях. Для выбора оптимального пути введения ФКА необходима оценка ее токсических свойств.

Цель исследования — сравнительный анализ параметров острой токсичности ФКА при различных путях введения.

Материалы и методы. Изучение острой токсичности ФКА проводили на мышах BDF1 и крысах Wistar. ФКА растворяли в 5 % растворе глюкозы и вводили животным внутривенно (в/в), внутрибрюшинно (в/б) или перорально (п/о) в различных дозах. Продолжительность наблюдения составляла 30 дней после последнего случая гибели животного. Ежедневно регистрировали количество павших животных, срок гибели, оценивали клиническую картину гибели. Дозы, характеризующие токсичность, рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона с применением компьютерной программы StatPlus 2006 professional.

Результаты. Показано, что для мышей при в/в введении ЛД₅₀ составляет 5,9, МПД — 3,6 мг/кг, при в/б — ЛД₅₀—52,5, МПД—39,4 мг/кг, при п/о — ЛД₅₀—306,7, МПД — 128,9 мг/кг. Для крыс при в/в введении ЛД₅₀—17,1, МПД — 15,2 мг/кг, при в/б — ЛД₅₀—64,6, МПД — 47,6 мг/кг и при п/о — ЛД₅₀—353,6, МПД — 171,7 мг/кг. В/в введение ФКА в высоких дозах приводит к гибели животных в течение первых 3 мин, в/б — в период от 1 ч до 1 сут. Характер гибели и результаты вскрытия павших животных позволяют считать, что причиной смерти в обоих случаях является сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная нейротоксическим действием препарата.

При этом при в/в введении уровень переносимых доз настолько мал, что не позволяет достичь какого-либо противоопухолевого эффекта. В отличие от в/в и в/б путей введения, при п/о применении ФКА гибель животных наступает, в основном, на 3–5-е сутки при явлениях кишечной токсичности и 7–10-е сутки на фоне гематологической токсичности. Многократное снижение параметров острой токсичности ФКА при п/о пути введения по сравнению с двумя другими позволяет применять препарат в широком диапазоне доз.

Заключение. В отличие от в/б и в/в, п/о путь введения для ФКА предпочтителен, так как создает возможность для поиска оптимальных эффективных доз и режимов применения.

*Е.В. Трифонова, А.К. Голенков, А.В. Кедров, Т.А. Митина,
Е.В. Катаева, К.А. Белоусов*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЦИТОЗАРОМ ПО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *IN VITRO* У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРИСПИНАЛЬНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Введение. Неврологические осложнения при множественной миеломе (ММ), проявляющиеся интенсивными корешковыми болями и нижними парезами или парестезиями, относятся к закономерным признакам болезни и являются достаточно трудной и актуальной проблемой для клинической гематологии. Они в значительной степени ухудшают качество жизни больных ММ и утяжеляют прогноз заболевания.

Цель исследования — совершенствование противоопухолевой химиотерапии осложненных форм ММ на основе детерминированного принципа по результатам чувствительности опухолевых плазмочитов костного мозга *in vitro* к цитостатическим препаратам с использованием DISC-метода.

Материалы и методы. Для оценки клинической эффективности эндолумбально вводимого цитозара у пациентов с ММ, осложненной опухолевой миелорадикулопатией, использовали когортное исследование, направленное на подтверждение гипотезы об эффективности интратекальных введений цитозара при данном варианте течения ММ. Исследованы 50 больных ММ, из них у 26 диагноз установлен впервые, 10 пациентов рефрактерны к проводимым противоопухолевым курсам полихимиотерапии, 14 больных находились в режиме индукционного лечения. У 19 из 50 пациентов ММ осложнилась внутриспинальным опухолевым ростом. Определение чувствительности опухолевых плазмочитов костного мозга к противоопухолевым препаратам проводилось DISC-методом с использованием клинически эквивалентных скрининговых концентраций цитостатических препаратов.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что 75,8 % больных ММ чувствительны к цитозару. 19 пациентов ММ, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом, были разделены на 2 группы в зависимости от клинической картины поражения нервной системы: