

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 параличами, 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:

в 1-ю вошли пациенты с опухолевой радикулопатией ($n = 7$), во 2-ю — с опухолевой миелопатией ($n = 12$). В результате проведения интратекальной химиотерапии цитозаром отмечено уменьшение внутриспинального роста на 70 и 46 %, увеличение двигательной активности по шкале Карновского с 30 и 45 баллов до 65 и 70 баллов, снижение интенсивности корешковых болей с 10 и 9,5 единиц до 5,5 и 4,5 единиц по 2 группам соответственно.

Заключение. Таким образом, клинические результаты интратекальной терапии цитозаром больных ММ, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом, показали его высокую противоопухолевую эффективность при лечении этой категории пациентов и подтвердили полученные данные в исследованиях чувствительности *in vitro* DISC-методом.

*Ф.И. Турсунова¹, Т.И. Фетисов^{1,2}, О.А. Власова²,
В.П. Максимова², И.Е. Мойжесс², Г.А. Белицкий²,
М.Г. Якубовская², К.И. Кирсанов²*

ВЛИЯНИЕ ДИМИНАЗЕНА НА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ *IN VITRO*

¹ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

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

Введение. В последние годы для терапии злокачественных новообразований было разработано множество таргетных препаратов. Однако, несмотря на большое количество побочных эффектов и доказанную канцерогенную активность, противоопухолевые цитостатики продолжают применяться в качестве базовой терапии. Механизм действия генотоксических противоопухолевых препаратов тесно сопряжен с системой репарации, активность которой значительно влияет на эффективные дозы препарата. Частым событием при опухолевой трансформации является возникновение мутаций, которые приводят к инактивации путей репарации. Например, при мутации в генах *BRCA-1* или *BRCA-2* утрачивается такое звено репарации, как гомологическая рекомбинация. Подавление активности ферментов, отвечающих за NER- и BER-репарацию в данных клетках, приводит к увеличению эффективности генотоксических воздействий. Данный эффект получил название синтетическая летальность. Семейство белков PARP, которое играет ключевую роль в репарации одно-, двухцепочечных разрывов и в экцизионной репарации, является перспективным направлением таргетной терапии. В связи с этим разработаны ингибиторы белка PARP-1, которые уже нашли применение в терапии некоторых видов опухолей. Однако данные препараты не лишены некоторых недостатков, к которым относится низкая избирательность. Ранее мы показали, что узкобороздочные лиганды (УБЛ) ингибируют PARP-1 по ДНК-зависимому механизму. Выдвинуто предположение, что при совместном использовании УБЛ с цитостатиками будет наблюдаться синергический эффект их действия.

Цель исследования — оценка эффекта от совместного применения УБЛ и цитостатиков на клетках опухолевых культур.

Материалы и методы. Использовали клетки рака молочной железы (MDA-MB-453) и рака толстого кишечника

(HT-29). Клетки обрабатывали УБЛ, доксорубицином и цисплатином, а также их комбинациями. Цитотоксичность препаратов и их комбинаций определяли при помощи МТТ-теста.

Результаты. Показано, что при действии диминазена и доксорубицина на опухолевые клетки наблюдается синергический эффект действия препаратов (для HT-29—0 + 15 ≠ 42, для MDA-MB-231—5 + 3 ≠ 37), тогда как при совместном действии диминазена и цисплатина эффект был близок к аддитивному.

Заключение. Таким образом, продемонстрировано, что совместное применение классического цитостатика доксорубицина и ингибитора белка репарационной системы PARP-1 диминазена приводит к повышению чувствительности опухолей к химиопрепаратам и к возникновению эффекта синтетической летальности. Данный эффект может быть использован в терапии злокачественных новообразований с целью снижения дозы препаратов и тем самым уменьшения частоты возникновения нежелательных реакций на препараты.

А.Ю. Фадеев, М.Н. Якунина, Е.М. Трещалина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ РАЗВИВШИХСЯ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖИВОТНЫХ С ПОМОЩЬЮ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ МИКРОСФЕР НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Трансартериальная (внутриартериальная, в/а) химиоэмболизация (ТАСЕ) с применением нагруженными цитостатиками микросфер (МС) — высокоэффективный малоинвазивный метод интервенционной радиологии для лечения нерезектабельных опухолей с регионарным кровотоком. Для ТАСЕ используют импортные МС (DC-Bead), которые в России отсутствуют, но изучаются МС из поливинилового спирта, не нагруженные и нагруженные доксорубицином (DOX) (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). На этом фоне разработка отечественного аналогового препарата в условиях импортозамещения является актуальной.

Цель исследования — изучить эффективность ТАСЕ с помощью отечественных МС/DOX.

Задачи. 1. На крысах с внутримышечным (в/м) гепатоцеллюлярным раком PC1 скринировать МС/DOX в диапазоне доз. 2. На кроликах с в/м анапластическим раком VX2 оценить перспективность новых МС/DOX для ТАСЕ.

Материалы и методы. Опыты проводили на 49 крысах (7 гр. по 6 особей) с в/м PC1 $V_{ср} = 4,5 \text{ см}^3$, получивших МС/DOX $d = 0,2 \text{ мм}$ с высвобождением 60 % DOX за 7 дней, и 24 кроликах (4 гр. по 6 особей) с в/м VX2 $V_{ср} \geq 2 \text{ см}^3$, получивших МС/DOX $d = 0,4$ и $0,6$ с высвобождением 70 % DOX за 16 дней. Агенты вводили крысам в бедренную артерию однократно в диапазоне доз в объемах не более 0,1 мл с кумулятивной дозой по DOX (КД) не более 10,5 мг/кг, кроликам в объемах не более 1,0 мл (КД — не более 12,8 мг/кг). Использовали контроли роста опухоли (КРО), разбавителя (КР) и эмболизации (МС). Об эф-