

М.Ю. Ревтович¹, Ю.П. Истомин¹, А.И. Шмак¹,
П.М. Бычковский², Т.Л. Юркитович², С.О. Соломевич²,
Н.В. Голуб², Ф.Н. Капуцкий², Е.Н. Александрова¹
**ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
ПОЛИМЕР-ИММОБИЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ
ПРОСПИДИНА АСЦИТНОЙ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА**

¹ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»,

агродорок Лесной, Республика Беларусь;

²НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Диссеминация опухоли по брюшной полости рассматривается как распространенный, прогностически неблагоприятный опухолевый процесс. Применяемая на сегодняшний день интраперитонеальная химиотерапия характеризуется недостаточной эффективностью, поскольку не позволяет обеспечить пролонгацию противоопухолевой активности применяемых химиопрепаратов.

Цель исследования — изучить возможность применения макромолекулярной терапевтической системы фосфат декстрана (ФД) — проспидин (Пр) для лечения экспериментального канцероматоза на модели интраперитонеально перевитой асцитной гепатомы Зайдела.

Материалы и методы. Исследование специфической активности препаратов проведено на 110 белых беспородных крысах (масса тела 184 ± 7 г) с перевитой внутрибрюшинно гепатомой Зайдела (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Препараты Пр в виде водных растворов и гидрогелей (в дозах от 250, 500, 750, 1000 мг/кг в пересчете на цитостатик) вводили крысам однократно внутрибрюшинно (в объеме 1,25 мл на 100 г массы тела животного). Кумулятивная выживаемость оценена по методу Каплана — Майера. Для оценки совместного влияния водного раствора Пр, его гидрогелевой формы и ФД на выживаемость использовался регрессионный анализ.

Результаты. При оценке кумулятивной выживаемости статистически значимые различия по сравнению с контролем были отмечены как для водных растворов Пр ($p_{\log\text{-rank}} = 0,000216$), так и для гидрогелевых форм Пр ($p_{\log\text{-rank}} = 0,000001$). Сравнительный анализ кумулятивной выживаемости в группах, пролеченных с использованием водных растворов Пр и эквивалентных по дозе Пр гидрогелевых форм, выявил преимущества использования последних, проявившиеся как увеличением выживаемости при сравнении ФД + Пр 250 мг/кг и Пр 250 мг/кг ($p_{\log\text{-rank}} = 0,024$), так и тенденцией к увеличению выживаемости при сравнении ФД + Пр 500 мг/кг и Пр 500 мг/кг ($p_{\log\text{-rank}} = 0,0671$) и ФД + Пр 750 мг/кг и Пр 750 мг/кг ($p_{\log\text{-rank}} = 0,0802$). Различий в кумулятивной выживаемости при использовании ФД + Пр 1000 мг/кг и Пр 1000 мг/кг нами отмечено не было ($p_{\log\text{-rank}} = 0,865$). При сравнительной оценке снижения относительного риска (ОР) наступления летального исхода при применении водных растворов Пр и гидрогелей отмечено статистически значимое снижение ОР при использовании ФД + Пр 250 мг/кг (5,60 (1,16–27,06), $p = 0,032$) и ФД + Пр 500 мг/кг (> 1000 ($> 1000 - > 1000$), $p < 0,001$) и тенденция в снижении ОР при использовании ФД + Пр 750 мг/кг (3,12 (0,85–11,44), $p = 0,086$). Для дозы 1000 мг/кг эффект снижения ОР отсутствовал (1,12 (0,28–4,44), $p = 0,871$).

Заключение. Полученные экспериментальные данные о положительном влиянии гидрогелевой формы Пр на те-

чение интраперитонеально перевитой гепатомы Зайдела свидетельствуют о возможности использования данного лекарственного средства при лечении диссеминированных поражений брюшины и для профилактики перитонеальной диссеминации у радикально оперированных пациентов.

М.Ю. Ревтович¹, П.М. Бычковский², Т.Л. Юркитович²,
Ю.П. Истомин¹, С.О. Соломевич², Н.В. Голуб²,

Ф.Н. Капуцкий², А.И. Шмак¹, Е.Н. Александрова¹
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
АКТИВНОСТИ ВОДНОГО РАСТВОРА ЦИСПЛАТИНА
И ЕГО ГИДРОГЕЛЕВОЙ ФОРМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
IN VIVO**

¹ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»,

агродорок Лесной, Республика Беларусь;

²НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Несмотря на достаточно большой опыт проведения интраперитонеальной химиотерапии в мире, вопросы пролонгации противоопухолевого действия химиопрепаратов, вводимых в брюшную полость, не решены окончательно. Одним из перспективных направлений является создание комбинированных препаратов на основе биодеградируемых гелей.

Цель исследования — оценить в сравнительном аспекте противоопухолевую активность водного раствора цисплатина (ЦП) и его гидрогелевой формы на модели асцитной гепатомы Зайдела.

Материалы и методы. Исследование специфической активности препаратов проведено на 56 белых беспородных крысах (масса тела 184 ± 7 г) с перевитой внутрибрюшинно гепатомой Зайдела (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Препараты ЦП в форме водных растворов и в виде гидрогелей в комбинации с фосфатом декстрана (в дозах 3,0; 5,5; 8,0 мг/кг в пересчете на цитостатик) вводили крысам однократно внутрибрюшинно (1,25 мл на 100 г массы тела животного). Кумулятивная выживаемость оценена по методу Каплана — Майера. Для оценки снижения относительного риска (ОР) летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса при применении исследуемых препаратов использовали непараметрическую модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Интраперитонеальное применение ЦП 3 мг/кг и его гидрогеля оказалось эквивалентным в плане влияния на выживаемость экспериментальных животных ($p_{\log\text{-rank}} = 0,908$), что обусловлено медленным высвобождением ЦП из гидрогеля при данной концентрации ЦП. При сравнительной оценке кумулятивной выживаемости при использовании растворов ЦП и его гидрогелей 5,5 и 8,0 мг/кг отмечено увеличение выживаемости при использовании гидрогелей ($p_{\log\text{-rank}} = 0,000729$ и $p_{\log\text{-rank}} = 0,00433$ соответственно). Применение раствора ЦП 3,0 мг/кг привело к снижению ОР гибели животного от прогрессирования опухолевого процесса в сравнении с группой контроля в 8 раз (8,37 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,09–33,49), $p = 0,003$) и было эффективнее в сравнении с гидрогелем ЦП 3 мг/кг (ОР 0,29 (0,05–1,79), $p = 0,183$). Применение гидрогеля ЦП 5,5 мг/кг статистически значимо снижало риск гибели животного в 11,6 раза в сравнении с группой контроля (95 % ДИ