

(HBsAg, анти-HCV), исследовался липидный спектр крови (триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)), уровень глюкозы натощак. Инструментальное обследование включало УЗИ и/или компьютерную томографию органов брюшной полости. Обследование проводилось на этапе скрининга и/или включения пациента в исследование и через 30 дней на фоне лечения.

Результаты. На фоне совместной терапии СС и УД-ХК через 30 дней не зафиксировано ни одного случая превышения значений аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в исходном периоде, напротив, наметилась тенденция к снижению среднего значения уровня маркеров цитолиза: через 30 дней средний уровень АЛТ понизился до 55 ± 15 МЕ/л, АСТ — до 45 ± 15 МЕ/л. У 7 (23,3 %) пациентов отмечена нормализация АЛТ и АСТ.

Выводы. Таким образом, комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с МС и НАСГ позволяет малыми и средними дозами статинов достичь эффективного снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП с одновременным нивелированием их побочных эффектов.

*Н.К. Юркович, Т.Л. Юркович,
В.О. Мирончик, В.А. Алиновская, Н.В. Голуб*
**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЛИЗА ЦИТОСТАТИКА
ИЗ ФАЗЫ ГИДРОГЕЛЕЙ ФОСФАТОВ ДЕКСТРАНА**
НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазацикло[4,3,0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид) — один из наиболее эффективных препаратов при лечении злокачественных новообразований головного мозга: глиобластом, анапластических астроцитом, анапластических олигодендроглиом, глиом низкой степени злокачественности. Существенными недостатками темозоломида являются: токсичность, низкая растворимость в воде, нестабильность его водных растворов в нейтральной и щелочной областях pH. Для создания системы адресной доставки цитостатика в место локализации опухоли или ее остатков синтезирована система, представляющая собой темозоломид, иммобилизованный на биodeградируемые гелеобразующие фосфаты декстрана (ФД), которые биосовместимы с организмом, способны создавать «эффект перегрузки» лекарственным веществом и обладают собственной противоопухолевой активностью.

Цель исследования — разработка пролонгированной формы противоопухолевого вещества темозоломида, предназначенной для комбинированного лечения первично-мозговых и метастатических опухолей головного мозга.

Материалы и методы. Структура, состав и размеры полученных образцов были исследованы методами потенциометрического титрования, инфракрасной (ИК) и ^{31}P ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, элементного анализа, рентгенофазового анализа, сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии. Исследована кинетика релиза иммобилизованного противоопухолевого вещества темозоломида из гелевой фазы ФД, синтезированных путем этерификации декстрана

со среднемассовой молекулярной массой 60 кДа в системе $\text{Bu}_3\text{PO}_4 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{P}_2\text{O}_5$.

Результаты. Наибольшая часть цитостатика выходит из фазы ФД в течение 1-го часа (~80 %). В течение 2–4 ч выход цитостатика из фазы гидрогеля достигает равновесного значения. С увеличением значений pH раствора фазы гидрогеля ФД выход цитостатика уменьшается. При значениях pH 2,4–4,6 фазы ФД наблюдается практически полный выход цитостатика из гидрогеля в течение 2–4 ч; при pH 7,3 выход цитостатика из фазы ФД значительно меньше, особенно если процесс сорбции был проведен в течение длительного периода (20 ч). Этот факт, также как и данные ИК-спектроскопического исследования, подтверждают нестабильность темозоломида в фазе гидрогеля в нейтральной среде. Однако выход цитостатика не зависит от соотношения полимер: цитостатик в интервале массового соотношения 9:1–15:1 и от времени проведения сорбционного процесса в кислой области pH растворов фазы ФД.

Заключение. Полученные данные кинетики релиза цитостатика из фазы гидрогелей ФД свидетельствуют о наличии пролонгированного эффекта в синтезированной системе.

*Т.Л. Юркович, Н.В. Голуб, Н.К. Юркович,
П.М. Бычковский, Р.И. Костерова*

**ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ
РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА α -2B
В ВИДЕ МИКРОЧАСТИЦ**

НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Высокий интерес к разработке нано- и микро-размерных систем доставки белков и пептидов обусловлен возможностью оптимизации терапевтической активности биомакромолекул, пролонгирования их действия, снижения количества побочных эффектов. Фосфат крахмала является одним из перспективных полимеров для создания таких систем, поскольку он нетоксичен, биосовместим и биodeградируем.

Цель исследования — получение и оценка цитотоксической активности пролонгированной формы интерферона α -2b (ИФН- α -2b) в виде микрочастиц для парентерального применения.

Материалы и методы. В качестве полимера — носителя ИФН- α -2b были выбраны микрогели фосфатов крахмала, полученные путем этерификации картофельного крахмала ортофосфорной кислотой. Количество белка, связанного с полимером-носителем, определяли методом Бредфорда. Цитотоксичность пролонгированных форм ИФН- α -2b, исходного цитокина оценивали в условиях *in vitro* на монослойной культуре опухолевых клеток HeLa.

Результаты. Получены и исследованы устойчивые микрогели фосфатов крахмала с содержанием фосфорнокислых групп 7,5–11,8 %, степенью набухания 14,4–29,5 г/г и средними размерами в интервале 7,7–60,1 мкм. Установлено, что процент включения ИФН- α -2b в состав сформированных микрогелей из внешнего раствора зависит от степени их набухания и находится в пределах 51–98 %. Исследован процесс комплексообразования ИФН- α -2b и фосфатов крахмала; установлено, что он носит кооперативный характер. Изучено влияние размеров микрочастиц на продолжительность высвобождения ИФН- α -2b из по-

лимерной сетки. Показано, что суспензия в виде микрокапсул со средними размерами $\geq 53,5$ мкм является противоопухолевым средством более длительного действия: 50 % ИФН- α -2b высвобождается из фазы микрогелей (степень набухания 23,8–29,5 г/г) в фосфатный буферный раствор через 6 ч, 80 % – в течение 24 ч. Для микросфер меньшего диаметра (до 27 мкм) характерен наиболее высокий выброс ИФН- α -2b в течение первых 30 мин, который в зависимости от степени набухания фосфата крахмала составляет 47,3–61,5 %. Наличие длительного линейного участка на кинетических кривых высвобождения ИФН- α -2b для микрогелей среднего размера $\geq 53,5$ мкм позволяет использовать их в качестве полимеров-носителей для контролируемой доставки белка. Впервые установлено, что микроразмерная форма ИФН- α -2b дает выраженный цитотоксический эффект в условиях *in vitro*.

Заключение. Результаты исследования позволяют оценить микроразмерную форму рекомбинантного ИФН- α -2b как новую эффективную пролонгированную форму цитокина с противоопухолевой активностью, превышающей активность используемой в настоящее время инъекционной формы ИФН- α -2b.

Т.Л. Юркович¹, П.М. Бычковский¹, М.Ю. Ревтович², Ю.П. Истомин², С.О. Соломевич¹, Н.В. Голуб¹, Ф.Н. Капуцкий¹, А.И. Шмак², Е.Н. Александрова²

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОГЕЛЕВОЙ ФОРМЫ ОКСАЛИПЛАТИНА ПРИ ЕГО ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

¹НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь;

²РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Введение. Применяемые на сегодняшний день варианты интраперитонеальной химиотерапии характеризуются недостаточной эффективностью ввиду кратковременного противоопухолевого эффекта применяемых химиопрепаратов. Для обеспечения пролонгации противоопухолевой активности интраперитонеально вводимых химиопрепаратов предполагается использовать производные декстрана, в частности гидрогели на основе фосфата декстрана.

Цель исследования – оценить в сравнительном аспекте противоопухолевую активность раствора оксалиплатина (ОП) 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 ОП в форме растворов и в виде гидрогелей в комбинации с фосфатом декстрана (в дозах 6, 9, 12 мг/кг в пересчете на цитостатик) вводили крысам однократно внутрибрюшинно (1,25 мл/100 г массы тела животного). В качестве критериев эффективности использовали оценку кумулятивной выживаемости по Каплану – Майеру и снижение относительного риска (ОР) летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса при применении исследуемых препаратов с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Ингибирование роста гепатомы Зайдела отмечено при использовании как растворов ОП, так и его гидрогелей и проявилось достоверным увеличением кумулятивной выживаемости в сравнении с контролем ($p_{\log\text{-rank}} = 0,0001$). Интраперитонеальное применение растворов ОП статистически значимо снижало ОР гибели животного от прогрессирования опухолевого процесса в сравнении с контрольной группой: ОП 6 мг/кг – 0,09 (0,033–0,27; $p = 0,0001$); ОП 9 мг/кг – 0,13 (0,048–0,36; $p = 0,0001$); ОП 12 мг/кг – 0,17 (0,062–0,46; $p = 0,0005$). Внутрибрюшинное введение гидрогелей с различным содержанием ОП не привело к статистически значимому снижению ОР в сравнении с растворами ОП: гидрогель ОП 6 мг/кг – 1,95 (0,65–5,82; $p = 0,233$); гидрогель ОП 9 мг/кг – 0,51 (0,15–1,75; $p = 0,285$); гидрогель ОП 12 мг/кг – 0,53 (0,17–1,69; $p = 0,288$). Вследствие этого при сравнительной оценке кумулятивной выживаемости животных, пролеченных с применением растворов ОП и гидрогелей ОП с той же концентрацией последнего достоверные различия отсутствовали: ОП 6 мг/кг и гидрогель ОП 6 мг/кг – $p_{\log\text{-rank}} = 0,174$; ОП 9 мг/кг и гидрогель ОП 9 мг/кг – $p_{\log\text{-rank}} = 0,293$; ОП 12 мг/кг и гидрогель ОП 12 мг/кг – $p_{\log\text{-rank}} = 0,377$. Наиболее выраженным эффектом подавления роста гепатомы Зайдела оказался при использовании гидрогелей ОП 9 и 12 мг/кг, гидрогель ОП 6 мг/кг по своей эффективности был сопоставим с использованием растворов ОП.

Заключение. Интраперитонеальное использование гидрогелевых форм ОП характеризовалось тенденцией к улучшению показателей кумулятивной выживаемости при лечении асцитной гепатомы Зайдела, что является основанием для продолжения исследований.

Н.П. Яворская, И.С. Голубева, Л.В. Эктова, В.А. Еремина, Н.И. Тихонова, Т.Д. Миникер, М.В. Дмитриева

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА ЛХС-1269

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

Введение. При изучении противоопухолевой активности производных индолакарбазолов с различными углеводными остатками и заместителями по амидному атому водорода на перевиваемых асцитных и солидных моделях опухолей отобрано соединение ЛХС-1269 с углеводным остатком ксилозой для дальнейшего углубленного исследования.

Цель исследования – изучение противоопухолевой активности производного индолакарбазола ЛХС-1269.

Материалы и методы. В опытах использованы мышгибриды BDF₁ массой тела 18–22 г. Критерием эффективности служили торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) опытных мышей по сравнению с нелеченым контролем. Соединение ЛХС-1269 – субстанцию и лекарственную форму вводили внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг в течение 5 дней с интервалом 24 ч.

Результаты. Противоопухолевая активность соединения ЛХС-1269 на опухоли Эрлиха достигала 337 % УПЖ животных; на штамме лимфолейкоза Р388 – 93 % УПЖ мышей. На раке толстого кишечника АКАТОЛ обнаружен непосредственный эффект 90 % ТРО, сохраняемый