

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