

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 индолокарбазолов 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 индолокарбазола 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

до 26-го дня на уровне 62 % в процессе наблюдения после окончания лечения. На раке шейки матки РШМ-5 для субстанции показан непосредственный эффект 80 % ТРО, сохраняемый на уровне 50 % до 15-го дня наблюдения; при исследовании лекарственной формы ЛХС-1269 обнаружен непосредственный эффект 90 % ТРО, сохраняемый на уровне 70 % до 19-го дня наблюдения после окончания лечения. На меланоме В16 для лекарственной формы детектировали непосредственный эффект 52–84 % ТРО, сохраняемый до 22–27-го дня на уровне 50–62 % соответственно (2 опыта). На аденокарциноме молочной железы Са755 – непосредственный эффект 60–86 % ТРО, сохраняемый до 15–19-го дня на уровне 61–68 % соответственно (2 опыта с лекарственной формой ЛХС-1269). На раке легкого Льюис (LLC) показан непосредственный эффект 51 % ТРО, сохраняемый до 26-го дня на уровне 55 % в процессе наблюдения после окончания лечения и эффект 57–75 % ТРО, сохраняемый до 22–27-го дня на уровне 54–62 % соответственно (2 опыта с лекарственной формой ЛХС-1269).

Заключение. Полученные результаты дают основание продолжить доклиническое исследование ЛХС-1269 с целью рекомендовать его для клинического изучения.

*Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан,
В.Н. Капинус, И.С. Спиченкова, Н.И. Сокол*

**ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ
С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ
Минздрава России, Обнинск, Калужская область**

Введение. Эффективность фотодинамической терапии злокачественных новообразований зависит от нескольких факторов: гистологической формы, месторасположения опухолевого очага, характера предыдущего лечения, дозы лазерного облучения и количества фотосенсибилизатора (ФС) в опухолевой ткани. Определение количества ФС в опухолевой ткани является важным фактором для планирования дозы лазерного облучения. Единственной клинической методикой для определения степени накопления ФС в опухолевом очаге является флуоресцентная диагностика.

Цель исследования – изучить закономерности накопления ФС Фотолон в злокачественных новообразованиях кожи по данным флуоресцентной спектроскопии.

Материалы и методы. У 88 больных раком кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный) изучили степень накопления ФС в различных внутривенно (в/в) введенных дозах в здоровой коже руки. У 46 пациентов с в/в дозой Фотолон 1,3 мг/кг изучили индекс контрастности опухолевая/здоровая ткань в зависимости от клинической формы злокачественного новообразования кожи – поверхностная ($n = 12$), эрозивно-язвенная ($n = 18$) или узловая ($n = 16$). У 34 пациентов с узловой формой рака кожи с в/в дозой Фотолон 1,3 мг/кг оценили индекс контрастности опухолевая/здоровая ткань в зависимости от гистологической формы – плоскоклеточный ($n = 17$) или базальноклеточный ($n = 17$). Флуоресцентную спектроскопию проводили на оптоволоконном спектроанализаторе «Ле-

са-6» с гелий-неоновым диагностическим лазером ЛГН 633–25 (Biospec, Россия).

Результаты. У 30 пациентов доза в/в введенного ФС Фотолон соответствовала 0,7–1 мг/кг (1-я группа), у 30 – 1,1–1,4 мг/кг (2-я группа), у 28–1,5–2 мг/кг (3-я группа). В 1-й группе среднее значение степени накопления в относительных единицах соответствовало $6,9 \pm 0,3$ (минимальное – 4,6, максимальное – 12,2), во 2-й группе – $8,0 \pm 0,3$ (минимальное – 4,6, максимальное – 12,5), в 3-й группе – $9,9 \pm 0,7$ (минимальное – 5,7, максимальное – 20,3). Выявлена тесная связь между дозой в/в введенного ФС и степенью накопления в здоровой коже с коэффициентом корреляции $r = 0,997$ ($p < 0,05$). Уравнение регрессии по средним величинам имеет вид

$$y = 3,24x + 4,08,$$

где x – среднегрупповая доза ФС. Через 3 ч после в/в введения ФС Фотолон в дозе 1,3 мг/кг индекс контрастности в поверхностной форме рака кожи в среднем соответствовал $2,7 \pm 0,5$, в узловой – $2,3 \pm 0,2$, в эрозивно-язвенной – $3,6 \pm 0,3$. Достоверные различия получены между поверхностной и эрозивно-язвенной формами рака ($U(12, 18) = 58$; $p < 0,05$) и между узловой и эрозивно-язвенной формами ($U(16, 18) = 50$; $p < 0,0025$). У пациентов с узловой формой рака с в/в дозой Фотолон 1,3 мг/кг при плоскоклеточном раке индекс контрастности был достоверно выше (в среднем $2,81 \pm 0,20$), чем при базальноклеточном ($2,1 \pm 0,20$; $t = 2,1$; $p < 0,05$).

Заключение. Флуоресцентная диагностика – необходимое условие для проведения качественной фотодинамической терапии больным злокачественными новообразованиями кожи. Флуоресцентная спектроскопия помогает оценить степень накопления дозы ФС в опухоли и индивидуально спланировать световую дозу.

*И.В. Ярцева, Е.В. Игнатьева, Н.А. Дмитричева,
Т.Д. Миникер, Н.А. Машалова,
Л.В. Эктова, А.П. Будько, З.С. Шпрых*

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛХС-1208

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

Введение. ЛХС-1208, синтезированный в лаборатории химического синтеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина, является представителем класса гликозиллиндокарбазолов. По механизму биологического действия ЛХС-1208 относится к ингибиторам протеинкиназы С и представляет интерес для терапии злокачественных новообразований.

Цель исследования – химико-фармацевтическая стандартизация субстанции ЛХС-1208.

Материалы и методы. ЛХС-1208, изготовитель – лаборатория химического синтеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Гравиметрия, спектрофотометрия, поляриметрия, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектроскопия протонного магнитного резонанса (ПМР).

Результаты. Оценку качества препарата проводили по показателям, принятым для контроля качества фармацевтических субстанций. ЛХС-1208 представляет собой оранжевый аморфный порошок без запаха; растворим в диметилсульфоксиде и диметилформамиде (ДМФА); очень мало растворим в спирте этиловом 95 %, практически