

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМЕР-ИММОБИЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ ПРОСПИДИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Т.Л. Юркштович¹, П.М. Бычковский^{1,3}, С.А. Красный², М.Ю. Ревтович²,
А.И. Шмак², Ю.П. Истомина², Е.Н. Александрова², С.О. Соломевич¹,
Н.В. Голуб¹, В.А. Алиновская¹, Р.И. Костерова¹

¹ Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»,
220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 14, E-mail: Yurk@bsu.by

² РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Минский район, пос. Лесной-2,
E-mail: oncobel@omr.med.by

³ УНП РУП «Унитехпром БГУ», 220045, г. Минск, ул. Курчатова, 1,
E-mail: bychkovsky@tut.by

Задача исследования. Дать сравнительную оценку противоопухолевой активности субстанции проспицина (Пр) и вновь созданной полимер-иммобилизованной формы проспицина (ПИФП) при интраперитонеальном применении в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы. Исследования проведены на беспородных крысах обоего пола (80 крыс с саркомой М-1, 40 крыс с саркомой Йенсена, 114 крыс с гепатомой Зайдела). Проспицин в инъекционной форме (в дозах от 250; 500; 750; 1000 мг/кг) и в полимер-иммобилизованной форме в виде гидрогелей (с соотношением Пр/фосфат декстрана→1/1 в дозах в пересчете на действующее вещество от 250; 500; 750; 1000 мг/кг; с соотношением Пр/фосфат декстрана→1/2 в дозах 500 и 1000 мг/кг) вводили крысам однократно внутривентриально. В качестве критериев эффективности использованы: для саркомы М1 и Йенсена – площадь под кинетической кривой роста опухоли, индекс роста опухоли (ИРО), средняя продолжительность жизни павших животных (СПЖ); для гепатомы Зайдела – динамика изменения массы тела животных, СПЖ.

Результаты. Противоопухолевая активность отмечена у всех изученных препаратов проспицина, а также ФД, при этом она носила дозозависимый характер. Отмечено увеличение противоопухолевой активности для ПИФП в сравнении с инъекционным проспицином.

Так, площадь под кривой роста саркомы М1 при использовании Пр в дозах 500 и 1000 мг/кг составила $36,14 \pm 3,37$ и $34,18 \pm 2,50$ см³/сутки соответственно, при использовании ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/1 в дозе 500 и 1000 мг/кг – $127,95 \pm 8,52$ и $14,85 \pm 1,96$ см³/сутки соответственно, при использовании ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/2 площадь под кривой роста опухоли составила для дозы Пр 500 мг/кг $43,85 \pm 2,65$ см³/сутки, для дозы Пр 1000 мг/кг – $31,06 \pm 2,60$ см³/сутки. Изучение взаимосвязи между составом разных форм Пр и эффектом их терапевтического действия проводили на основании показателя ИРО, который позволяет оценить совокупный эффект противоопухолевой терапии, т.к. учитывает не только величину, но и продолжительность противоопухолевого действия препарата [1]. Известно, чем меньше ИРО, тем продолжительнее и сильнее терапевтический эффект. ИРО инъекционного Пр в дозах 500 и 1000 мг/кг составила 18,52 и 4,95% соответственно, для ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/1 в дозе 500 и 1000 мг/кг – 18,52 и 2,15% соответственно, ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/2 и дозах Пр 500 и 1000 мг/кг – 6,35 и 4,50%. Следовательно, при одинаковой дозе активного вещества значительное влияние на устойчивость и выраженность терапевтического действия препаратов оказывает содержание в их составе ФД. При этом решающую роль на активность препарата оказывает не соотношение полимер : Пр, а именно концентрация ФД в растворе. Так, рост содержания ФД в пролонгированной форме ФД – Пр с дозой 500 мг/кг в 2 раза приводит к увеличению ее противоопухолевого эффекта (ИРО составляет 18,52 и 6,35 соответственно); а дозой 1000 мг/кг – уменьшению (ИРО составляет 2,15 и 4,50 соответственно). СПЖ при использовании субстанции Пр в дозах 500 и 1000 мг/кг составила $64,5 \pm 9,40$ и $62,75 \pm 4,97$ сут соответственно,

в то же время использование ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/2 в дозе 500 мг/кг и ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/1 в дозе 1000 мг/кг привело к увеличению СПЖ до 80 сут и выше.

Результаты сравнительного исследования противоопухолевой активности ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/1 в дозе 1000 мг/кг и раствора субстанции Пр (1000 мг/кг) на крысах с перевитой саркомой Йенсена продемонстрировали преимущество ПИФП: площадь под кривой роста опухоли в случае использования ПИФП была достоверно ниже, чем при использовании субстанции Пр – $4,80 \pm 0,41$ и $7,65 \pm 0,44$ см³/сутки ($p < 0,001$), ИРО – 2,16 и 1,36% соответственно. Следствием более выраженного противоопухолевого эффекта ПИФП было увеличение СПЖ с $46,4 \pm 1,80$ сут при использовании субстанции Пр в дозе 1000 мг/кг до 60 сут и более при использовании ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/1 в той же дозе.

Для гепатомы Зайдела установлено, что ПИФП обладает более выраженным противоопухолевым действием по сравнению с субстанцией Пр, при использовании которой отмечается рост массы тела крыс по мере увеличения времени эксперимента, что свидетельствует о прогрессировании опухолевого процесса и увеличении объема асцита. При использовании ПИФП рост опухоли во время эксперимента отсутствовал. Также установлено, что в начальный период времени (до 22 сут) тенденция торможения роста опухоли была одинаковой как для инъекционного проспидина, так и для ПИФП. В последующем (после 22 сут) в группах инъекционного проспидина имел место прирост массы тела (тем больший, чем меньшая доза проспидина была использована), а в группах ПИФП прирост массы тела оказался отрицательным. Стабилизация массы тела, а следовательно, и отсутствие роста гепатомы Зайдела в случае использования ПИФП могут свидетельствовать о пролонгированном характере противоопухолевого действия препарата. СПЖ при использовании ПИФП с соотношением Пр/ФД→1/1 в дозах 250, 750, 1000 мг/кг составила $22,50 \pm 1,50$; $29,67 \pm 3,48$ и $20,50 \pm 5,04$ сут соответственно, а при использовании дозы Пр 500 мг/кг в составе ПИФП павших животных вообще не было. Для сравнения СПЖ при использовании субстанции Пр в дозах 250, 500, 750, 1000 мг/кг составила соответственно $17,0 \pm 3,70$; $13,33 \pm 3,84$; $16,67 \pm 1,89$; $17,25 \pm 3,45$ сут, достоверно не отличаясь от таковой в группе контроля ($12,43 \pm 1,18$ сут). Излеченность животных (для всех экспериментальных опухолей составила) при использовании инъекционного Пр составила 30-70%, для ПИФП 70-100%.

Выводы. Приведенные данные свидетельствуют о более высокой эффективности нового гелеобразующего полимер-иммобилизованного проспидина с соотношением Пр/ФД→1/1 по сравнению с субстанцией проспидина при лечении животных с перевитыми экспериментальными опухолями. Полимер-иммобилизованная форма проспидина положительно влияет на течение опухолевого процесса и является основанием для продолжения аналогичных исследований в клинике. Наличие у новой лекарственной формы проспидина эффекта пролонгации противоопухолевой активности позволит обеспечить длительную локальную концентрацию препарата в брюшной полости, что является ключевым моментом при лечении интраперитонеальной диссеминации рака.

Литература

1. Стуков А.Н., Иванова М.А., Никитин А.К. и др. Индекс роста опухоли как интегральный критерий эффективности противоопухолевой терапии в эксперименте // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 616–618.

IN VIVO ANTINEOPLASTIC EFFECT OF POLYMER-IMMOBILIZED PROSPIDIN

T.L. Yurkshtovich¹, P.M. Bychkovsky^{1,3}, S.A. Krasny², M.Yu. Reutovich²,
A.I. Shmak², Yu.P. Istomin², E.N. Alexandrova², S.O. Solomevich¹,
N.V. Golub¹, V.A. Alinovskaya¹, R.I. Kosterova¹

¹Belorussian State University, Research Institute for physical Chemical Problem, Minsk, Belarus

²N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

³UE «Unitehprom BSU», Minsk, Belarus

New prolonged form of prospidine was obtained by the immobilization of cytostatic agent on a biodegradable dextran phosphate. Here, the results *in vitro* and *in vivo* studies of antitumor activity of prolonged form of prospidine are presented. *In vivo* preclinical studies have shown, that the prospidinum immobilized on the biodegradable hydrogels of phosphates dextran turned out to be more active against a variety of experimentally-induced tumors in rats (sarcoma M-1, sarcoma Jensen and hepatoma Seidel), than their injection form.