

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕЛЕОБРАЗУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ПРОСПИДИНА НА МОДЕЛИ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА

© П. М. Бычковский,<sup>1</sup> Т. Л. Юркинович,<sup>1</sup> А. А. Кладиев,<sup>2,\*</sup> М. Ю. Ревтович<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Белоруссия,

<sup>2</sup> ООО «Биотехнологическая компания ТНК», Москва,

<sup>3</sup> РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Минск, Белоруссия;

\* электронный адрес: [prospidin@yandex.ru](mailto:prospidin@yandex.ru)

На модели трансплантированной асцитной гепатомы Зайдела оценена противоопухолевая активность гидрогеля фосфата декстрана (ФД), гелеобразующей и инъекционной форм проспицина. Препарат проспицин в инъекционной форме и в виде гидрогелей (в дозах 250, 500, 750 и 1000 мг/кг), а также гидрогель фосфата декстрана (в дозах 500 и 1000 мг/кг) вводили крысам однократно внутривентриально (в объеме 1 или 2 мл на каждые 100 г массы животного). Проведенные исследования показали, что все лекарственные формы вызывают торможение прироста массы тела крыс с асцитной гепатомой Зайдела, а также достоверно повышают их среднюю продолжительность жизни. Противоопухолевый эффект всех препаратов является дозозависимым, т. е. с увеличением доз лекарственных форм проспицина и гидрогеля ФД средняя продолжительность жизни крыс повышается. Гелеобразующая форма проспицина обеспечивает повышение (более чем в 2 раза) эффекта противоопухолевой активности по сравнению с инъекционной формой, пролонгирование терапевтического действия, а также излечение животных более чем в 60 % случаев.

Ключевые слова: асцитная гепатома Зайдела, интраперитонеальная химиотерапия, гидрогель проспицина.

Хирургическое лечение при интраперитонеальной диссеминации рака неэффективно и определяет среднюю продолжительность жизни (СПЖ) от 1 до 6 мес (Давыдов и др., 2010). Включение же в комплекс лечебных мероприятий системной химиотерапии не приводит к желаемым результатам. Неудовлетворительные результаты лечения канцероматоза брюшины обусловлены плохим проникновением химиопрепаратов через гемато-перитонеальный барьер (Mori et al., 2004). В последние 20 лет возрос интерес к изучению эффективности интраперитонеального пути введения противоопухолевых препаратов при диссеминированном поражении брюшины различной этиологии.

К настоящему времени в мире накоплен достаточный опыт различных схем интраперитонеальной химиотерапии. Основным определяющим моментом высокой эффективности интраперитонеального введения химиопрепаратов является длительность нахождения препаратов в полости брюшины (Давыдов и др., 2010). С целью пролонгации противоопухолевого действия существующих химиопрепаратов предложено использовать подкожные резервуары для длительного поступления их в брюшную полость (Kurita et al., 1994; Ohta et al., 1999). Предпринимаются попытки к созданию лекарственных форм химиопрепаратов пролонгированного действия, в частности предложено: интраперитонеальное введение гранул активированного угля, импрегнированных митомицином С (Takahashi et al., 1994; Rosen et al., 1998; Ohgaki et al., 2004), интраперитонеальное использование паклитаксела

в сочетании с растворимым амфифильным полимером (Soma et al., 2009) и использование биodeградируемых гелей, содержащих 5-фторурацил (Wang et al., 2010).

Следовательно, разработка новых лекарственных форм существующих химиопрепаратов, которые могут обеспечить длительную локальную концентрацию химиопрепарата в брюшной полости, является важной и актуальной задачей.

Однако это решение не является тривиальным. И связано это с тем, что препараты-кандидаты должны изначально удовлетворять следующим требованиям: наличие местного действия, низкая токсичность и возможность комбинирования (с другими препаратами, лучевой терапией) без увеличения общей токсичности. Последнее требование связано с тем, что предлагаемая локальная терапия не отменяет существующих подходов к лечению конкретных нозологических форм, а лишь добавляется к ним.

Кроме того, жесткие требования предъявляются и к потенциальной матрице (носителю): отсутствие токсичности, способность к биodeградации, способность связываться с препаратом, способность осуществлять релиз действующего вещества в неизменном виде и отсутствие собственной биологической активности.

Для локальной химиотерапии канцероматоза брюшины и других опухолевых процессов, локализованных во внутренних полостях организма человека, нами выбран проспицин — один из немногих препаратов этой группы, обладающих местным действием. Действующее вещество проспицин — N, N'- бис ( $\gamma$ - хлор- $\beta$ -оксипропил)-N',

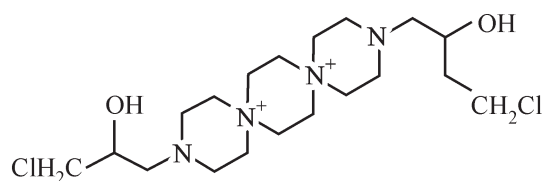


Рис. 1. Двухмерная структура проспицина.

N"-диспиротрипиперазиния дихлорид — имеет двухмерную структуру (рис. 1).

Проспицин относится к алкилирующим соединениям, т. е. основной механизм их действия связан с взаимодействием с молекулой ДНК и (или) РНК. При этом особенностью противоопухолевого действия проспицина является то, что он не вызывает токсической деструкции клеток, т. е. обладает истинным цитостатическим действием. Препарат проспицин используется для лечения большого количества опухолевых локализаций, хотя и демонстрирует разную степень активности. Последнее связано с особенностью фармакокинетики препарата. При различных способах введения препарат быстро поступает в кровь и метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Однако быстрое выведение проспицина из организма преимущественно (~80 %) с мочой препятствует достижению его максимального лечебного действия (Бычковский и др., 2009). Поэтому разработка форм, позволяющих повысить биодоступность самого проспицина, — актуальная задача, и одним из способов ее решения является использование систем пролонгированного высвобождения лекарственных веществ на основе гидрогелей (Юркштович и др., 2010; Wang et al., 2010).

Использование проспицина для лечения диссеминированного поражения брюшины возможно при создании и поддержании в тканях в течение длительного времени действующей концентрации препарата. Последнее достижимо только при технологии пролонгирования и создания новой лекарственной формы.

Для решения этой задачи в качестве носителя, обеспечивающего пролонгацию действия химиопрепарата, предполагается использовать производные декстрана, в частности гидрогели на основе фосфата декстрана. Фосфат декстрана — это производное декстрана, в котором путем этерификации часть гидроксильных групп полисахарида замещена фосфорнокислыми группами. Данный носитель удовлетворяет ряду жестких требований медицины: фосфат декстрана является биосовместимым полимером, относится к классу малотоксичных веществ, не является антигенным; он содержит функциональные группы  $\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ , способные связывать проспицин путем ионных и донорно-акцепторных взаимодействий; мол. масса фосфата декстрана составляет около 60 кДа и обеспечивает достаточно длительную циркуляцию готового лекарственного препарата в кровяном русле; он потенцирует противоопухолевую и противовоспалительную активности проспицина (Юркштович и др., 2009, 2010).

Задача настоящего исследования — оценить в сравнительном аспекте противоопухолевую активность существующей инъекционной формы и вновь созданной полимеримобилизованной формы проспицина в эксперименте *in vivo* для определения возможностей использования последнего для интраперитонеальной химиотерапии при лечении диссеминированных поражений брюшины.

## Материал и методика

Исследование специфической активности препаратов проведено на 110 белых беспородных крысах с перевитой внутрибрюшинно гепатомой Зайдела (штамм был любезно предоставлен проф. В. А. Ивановым, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Для эксперимента крысам массой тела  $184 \pm 7$  г вводили по 0.5 мл асцитной жидкости, полученной на 5-е сут после трансплантации. Через 24 ч после перевивки опухоли крысам вводили внутрибрюшинно препараты в виде водных растворов проспицина, геля фосфата декстрана и полимеримобилизованного проспицина (фосфата декстрана с проспицином в массовом соотношении 1 : 1). Схема эксперимента и вводимые дозы препаратов представлены в табл. 1.

Использовали следующие критерии оценки противоопухолевой эффективности воздействий: динамика изменений массы тела животных (ежедневное взвешивание животных), средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных и доля излеченных животных. Излеченными считали животных, переживших трехкратный срок СПЖ в группе контроля.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Origin 7, достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Исследования проводили в соответствии с техническим кодексом «Надлежащая лабораторная практика» Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г. и международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2000 г.).

## Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что все изученные препараты проспицина, а также фосфат декстрана (ФД) вызывают торможение роста гепатомы Зайдела. Нами отмечено, что прирост массы тела крыс

Таблица 1

Схема эксперимента и вводимые дозы лекарственных форм проспицина (Pr) и фосфата декстрана (ФД)

Но- мер груп- пы	Вводимый препарат (мг на 1 кг массы жи- вотного)	Доза про- спицина, мг на 1 кг массы	Доза геля фосфата декстрана, мг на 1 кг массы	Объем вводимого препарата, мл на 100 г массы
1	Контроль	—	—	—
2	ФД (1000)	—	1000	1.0
3	ФД (500)	—	500	0.5
4	Pr (1000)	1000	—	1.0
5	Pr (750)	750	—	0.75
6	Pr (500)	500	—	0.5
7	Pr (250)	250	—	0.25
8	Pr (250) : ФД	250	250	0.25
9	Pr (500) : ФД	500	500	0.5
10	Pr (750) : ФД	750	750	0.75
11	Pr (1000) : ФД	1000	1000	1.0

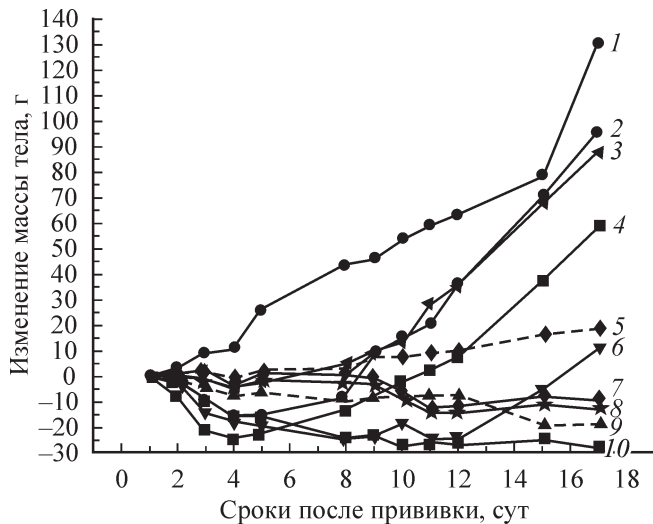


Рис. 2. Изменения массы тела крыс с асцитной гепатомой Зайделя в контроле и после введения исследуемых препаратов.

Кривая 1 — контроль, кривая 2 — ФД (500), кривая 3 — Pr (250), кривая 4 — ФД (1000), кривая 5 — Pr (500), кривая 6 — Pr (750), кривая 7 — Pr (250) : ФД 1 : 1, кривая 8 — Pr (500) : ФД 1 : 1, кривая 9 — Pr (1000) : ФД 1 : 1, кривая 10 — Pr (750) : ФД 1 : 1.

был меньше после введения полимериммобилизованной формы проспирина в сравнении с группами, в которых использовался инъекционный проспирин, ФД, а также по сравнению с группой контроля. Наименьший прирост массы тела был обнаружен при использовании полимериммобилизованного проспирина в дозах 250, 500, 750 и 1000 мг/кг и инъекционного проспирина в дозе 1000 мг/кг (рис. 2). С уменьшением дозы проспирина как в составе гидрогеля, так и вводимого инъекционного проспирина прирост массы тела крыс увеличивался. При этом по данному критерию оценки использование инъекционного проспирина в дозе 250 мг/кг было сопоставимо с введением ФД в дозе 500 мг/кг и незначительно отличалось от контроля. Так, на 17-е сут эксперимента эти показатели составили: проспирин в дозе 250 мг/кг —  $87 \pm 8$  мг, ФД в

дозе 500 мг/кг —  $95 \pm 15$  мг/кг, контрольная группа —  $130 \pm 40$  мг. Обращает на себя внимание, что двукратное увеличение дозы ФД сопровождалось практически пропорциональным снижением прироста массы тела. В частности, на 17-е сут эксперимента эти показатели составили: ФД в дозе 1000 мг/кг —  $54 \pm 8$  мг/кг, ФД в дозе 500 мг/кг —  $95 \pm 15$  мг/кг. Это свидетельствует о способности ФД вызывать торможение роста гепатомы Зайделя; с другой стороны, комбинация проспирина и ФД должна привести к суммации противоопухолевой активности и более эффективному подавлению роста гепатомы.

Установлено, что в начальный период времени (до 22 сут) тенденция торможения роста опухоли одинакова как для инъекционного проспирина, так и для его полимериммобилизованной формы, о чем говорит отсутствие достоверных различий между исходной массой тела животных (в 1-е сут эксперимента) и в динамике наблюдения (до 22 сут включительно) (табл. 2). Аналогичная тенденция сохранялась до 26 сут. Исключение составили: 1) группа «проспирин 250 мг/кг», в которой было отмечено достоверное увеличение массы тела экспериментальных животных по сравнению с 1 сут наблюдения со  $145 \pm 7$  до  $240 \pm 23$  г ( $P < 0.05$ ), что было сопоставимо с изолированным использованием ФД в дозе 1000 мг/кг (см. табл. 2), когда была отмечена практически аналогичная динамика массы тела —  $181 \pm 6$  до  $270 \pm 12$  г ( $P < 0.05$ ); 2) группа «проспирин + ФД 750 мг/кг», масса тела животных в которой на 22-е сут оказалась достоверно ниже по сравнению с 1-ми сут наблюдения —  $151 \pm 9$  и  $180 \pm 7$  г ( $P < 0.05$ ), а на 26-е сут составила  $149 \pm 7$  г, что также было ниже по сравнению с начальным периодом.

После 22 сут в случае использования проспирина в инъекционной форме отмечена тенденция к увеличению объема асцитической жидкости и, как результат, тенденция к приросту массы тела крыс (табл. 2, 3). И хотя достоверных различий при сравнении массы тела крыс на 22-е и 42-е сут не отмечено, все же, как видно из материала, представленного в табл. 3, в группах инъекционного проспирина (группы 4—7) имел место прирост массы тела

Таблица 2

Масса тела крыс, инъекцированных исследуемыми препаратами

Номер группы	Вводимый препарат	Масса тела крыс (г) на сроках после прививки опухоли, сут					
		1	10	15	22	26	42
1	Контроль	$236 \pm 19$	$344 \pm 5$	$372 \pm 7$	—	—	—
2	ФД (1000)	$181 \pm 6$	$179 \pm 7$	$218 \pm 13$	$270 \pm 12$	$195 \pm 5$	—
3	ФД (500)	$199 \pm 8$	$220 \pm 25$	$275 \pm 25$	—	—	—
4	Pr (1000)	$195 \pm 7$	$189 \pm 6$	$179 \pm 8$	$183 \pm 14^a$	$172 \pm 11^a$	$182 \pm 17^{a, б}$
5	Pr (750)	$196 \pm 10$	$177 \pm 10$	$191 \pm 15$	$199 \pm 28^a$	$169 \pm 10^a$	$208 \pm 9^{a, б}$
6	Pr (500)	$181 \pm 4$	$188 \pm 5$	$196 \pm 7$	$178 \pm 4^a$	$173 \pm 7^a$	$203 \pm 7$
7	Pr (250)	$145 \pm 7$	$163 \pm 7$	$218 \pm 12$	$240 \pm 23$	$194 \pm 34^a$	$203 \pm 18^б$
8	Pr (250) + ФД	$189 \pm 6$	$171 \pm 8$	$183 \pm 9$	$178 \pm 8^a$	$182 \pm 6^a$	$210 \pm 11^a$
9	Pr (500) + ФД	$180 \pm 7$	$153 \pm 5$	$156 \pm 6$	$151 \pm 9$	$149 \pm 7$	$175 \pm 9^{a, б}$
10	Pr (750) + ФД	$162 \pm 6$	$153 \pm 5$	$151 \pm 5$	$154 \pm 7^a$	$156 \pm 7^a$	$150 \pm 7^{a, б}$
11	Pr (1000) + ФД	$160 \pm 5$	$155 \pm 5$	$154 \pm 5$	$148 \pm 4^a$	$148 \pm 5^a$	$156 \pm 4^{a, б}$

<sup>a</sup> Данные, не имеющие достоверных различий ( $P > 0.05$ ) по сравнению с 1 сут наблюдения. <sup>б</sup> Данные, не имеющие достоверных различий ( $P > 0.05$ ) по сравнению с 22 сут наблюдения.

Таблица 3

## Изменение массы тела крыс, инъецированных исследуемыми препаратами

Номер группы	Вводимый препарат	Изменение массы тела крыс (г) на сроках после прививки опухоли, сут								
		1	5	10	11	12	15	17	26	42
1	Контроль	0	17 ± 3	54 ± 9	59 ± 8	63 ± 7	78 ± 12	130 ± 40	—	—
2	ФД (1000)	0	-22 ± 3	-2 ± 5	2 ± 5	8 ± 9	32 ± 11	54 ± 8	15 ± 5	—
3	ФД (500)	0	-15 ± 5	15 ± 0	20 ± 0	30 ± 0	70 ± 0	95 ± 15	1 ± 1	-16 ± 5
4	Pr (1000)	0	-6 ± 5	-8 ± 6	-7 ± 6	-9 ± 8	-18 ± 9	-18 ± 9	-32 ± 14	-22 ± 21
5	Pr (750)	0	-19 ± 1	-19 ± 3	-23 ± 4	-22 ± 4	-6 ± 6	12 ± 11	-16 ± 7 <sup>a</sup>	23 ± 8
6	Pr (500)	0	2 ± 5	8 ± 6	9 ± 7	11 ± 9	16 ± 10	18 ± 10	-9 ± 6 <sup>b</sup>	21 ± 6
7	Pr (250)	0	-2 ± 2	13 ± 6	27 ± 2	35 ± 2	68 ± 5	87 ± 8	44 ± 22	63 ± 9
8	Pr (250) + ФД	0	-12 ± 7	-21 ± 7	-21 ± 7	-21 ± 7	-8 ± 9	-16 ± 7	-12 ± 6	13 ± 7
9	Pr (500) + ФД	0	-16 ± 2	-27 ± 3	-27 ± 3	-27 ± 3	-25 ± 3	-28 ± 3	-33 ± 4	-12 ± 6
10	Pr (750) + ФД	0	-1 ± 8	-9 ± 8	-14 ± 9	-14 ± 9	-11 ± 10	-13 ± 10	-7 ± 10	-12 ± 9
11	Pr (1000) + ФД	0	1 ± 2	-6 ± 2	-6 ± 2	-12 ± 2	-7 ± 2	-9 ± 3	-13 ± 2	-5 ± 3

<sup>a</sup> Падение средней массы тела крыс обусловлено падением массы тела 1 из 4 крыс на 70 г. <sup>b</sup> Падение средней массы тела крыс обусловлено тем, что падение массы тела у 4 из 7 крыс составило от 25 до 55 г.

(тем больший, чем меньшая доза проспидина была использована), а в группах полимериммобилизованного проспидина (группы 8—11) прирост массы тела оказался отрицательным. Стабилизация массы тела, а следовательно, и отсутствие роста гепатомы Зайдела в случае использования полимериммобилизованной формы проспидина могут свидетельствовать о пролонгированном характере противоопухолевой активности комбинации проспидин + ФД.

При сравнении различий в СПЖ в группах, где использовался полимериммобилизованный проспидин в сравнении с группами, в которых использовалась инъекционная форма проспидина, имела место тенденция к увеличению показателя СПЖ, хотя достоверность различий ( $P < 0.05$ ) отмечена в группах 9 и 11,

а в группе 10 павших животных не было вообще (табл. 4).

Противоопухолевый эффект всех препаратов являлся дозозависимым, т. е. с увеличением дозы проспидина и фосфата декстрана СПЖ крыс повышается. Это положение справедливо как для инъекционной формы проспидина, так и для пролонгированного проспидина, за исключением группы 8 (проспидин + фосфат декстрана в дозе 1000 мг/кг), в которой увеличение дозы проспидина и фосфата декстрана не привело к дальнейшему увеличению продолжительности жизни. Наибольшая СПЖ отмечена при использовании комбинации «проспидин + ФД 750 мг/кг» и «проспидин + ФД 250 мг/кг», когда показатель СПЖ достоверно превысил таковой в контроле (табл. 4). При этом для группы «проспидин + ФД

Таблица 4

## Сроки гибели и средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных

Номер группы	Вид воздействия	Число крыс в группе	Число погибших	СПЖ, сут	Число (доля) животных, выживших 50 сут
1	Контроль	14	14	12.43 ± 1.18	0/14
2	ФД (1000)	10	9	18.11 ± 2.81	1/10 (10 %)
3	ФД (500)	10	10	11.30 ± 1.57	0/10
4	Pr (1000)	10	4	17.25 ± 3.45	6/10 (60 %)
5	Pr (750)	10	6	16.67 ± 1.89	4/10 (40 %)
6	Pr (500)	10	3	13.33 ± 3.84	7/10 (70 %)
7	Pr (250)	10	7	17.0 ± 3.70	3/10 (30 %)
8	Pr (250) + ФД	10	4	20.50 ± 5.04	6/10 (60 %)
9	Pr (500) + ФД	10	3	29.67 ± 3.48 <sup>a</sup>	7/10 (70 %)
10	Pr (750) + ФД	10	0	—	10/10 <sup>a</sup> (100 %)
11	Pr (1000) + ФД	10	2	22.50 ± 1.50 <sup>a</sup>	8/10 (80 %)

<sup>a</sup> Достоверные различия с контролем ( $P < 0.01$ ). <sup>b</sup> Животные были выведены из эксперимента на 50-е сут, так как отсутствовали признаки опухолевого процесса и их состояние было расценено как излечение.



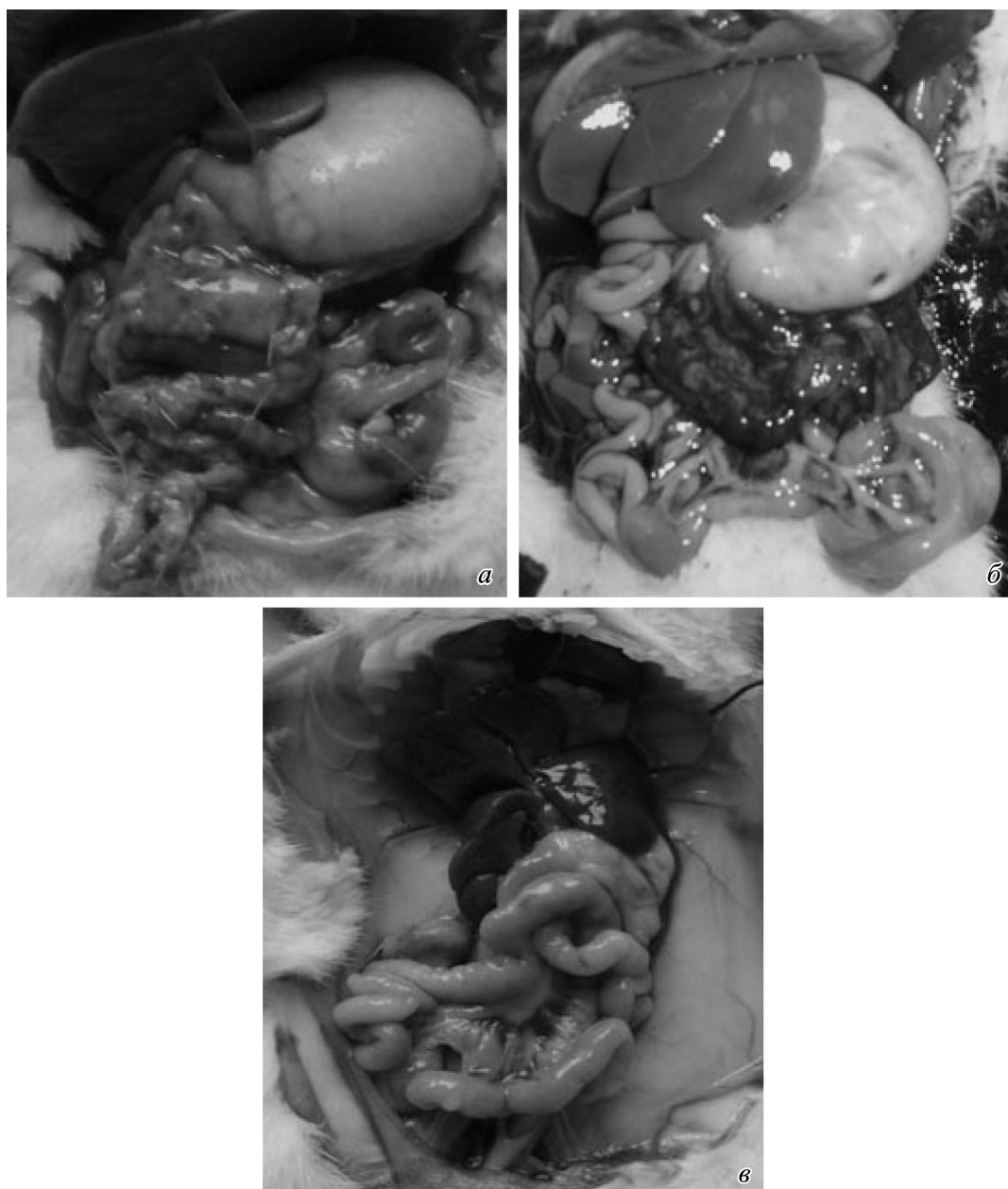


Рис. 3. Общий вид брюшной полости крыс разных экспериментальных групп.

*а* — крыса группы 2 (фосфат декстрана в дозе 1000 мг/кг), 22-е сут эксперимента; *б* — крыса группы 4 (проспидин в дозе 1000 мг/кг), 22-е сут эксперимента; *в* — крыса группы 11 (проспидин + фосфат декстрана в дозе 250 мг/кг), 21-е сут эксперимента, отсутствие макроскопических признаков опухолевого процесса в брюшной полости.

750 мг/кг» СПЖ достоверно превысила таковую при сравнении со всеми группами инъекционного проспидина и группами «ФД 500 мг/кг» и «ФД 1000 мг/кг». При использовании же комбинации «проспидин + ФД 500 мг/кг» павших животных не было вообще.

Излеченность в группах применения пролонгированного проспидина колебалась от 60 до 100 %, в то время как в группах, где использовали инъекционный проспидин, — от 30 до 70 %, в контроле выживших животных не было.

Для визуальной оценки местного действия исследуемых препаратов животные с опухолью в терминальной стадии развития выводились из эксперимента. У животных, не получавших полимеримобилизованной формы проспидина, при вскрытии отмечены значительное количество асцитической жидкости геморрагического ха-

рактера, белесоватые налеты на серозной оболочке кишечника, желудка, капсуле печени, а также измененный большой сальник. Последний, как правило, был спаян с петлями тонкой кишки и его брыжейкой (рис. 3, *а, б*). При вскрытии животных, в лечении которых применялся проспидин в форме гидрогеля (группы 8—11), на 21-е сут от начала эксперимента количество асцитической жидкости было в пределах 1—2 мл либо таковая вообще отсутствовала, признаки опухолевого процесса в брюшной полости, определяемые макроскопически, также отсутствовали (рис. 3, *в*). Обращало на себя внимание отсутствие спячного процесса, несмотря на введение препарата в форме гидрогеля.

Таким образом, полимеримобилизованная форма проспидина (с соотношением проспидин—фосфат декст-

рана—растворитель 1 : 1 : 10) обеспечивает повышение эффекта противоопухолевой активности по сравнению с инъекционной формой, пролонгирование терапевтического действия, практически двукратное увеличение (в сравнении с группой контроля и инъекционным проспидином), а также излечение животных более чем в 60 % случаев. Наличие у новой лекарственной формы проспицина эффекта пролонгации противоопухолевой активности позволит обеспечить длительную локальную концентрацию препарата в брюшной полости. Последнее является ключевым моментом при лечении интраперитонеальной диссеминации рака. Полученные экспериментальные данные о положительном влиянии гидрогелевой формы проспицина на течение опухолевого процесса являются основанием для продолжения аналогичных исследований в клинике.

### Список литературы

Бычковский П. М., Юркишович Т. Л., Голуб Н. В., Алиновская В. А., Костерова Р. И., Беляев С. А., Александрова Е. Н., Истомин Ю. П., Шибко Д. В., Кладиев А. А. 2009. Создание полимер-лекарственной формы проспицина на основе биодеградирующих гидрогелей. Тез. докл. XVI Рос. национального конгресса «Человек и лекарство. М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство». 629.

Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Буйденко Ю. В., Полоцкий Б. Е., Горбунова В. А., Абдуллаев А. Г. 2010. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина. 21 (1) : 11—19.

Юркишович Т. Л., Голуб Н. В., Костерова Р. И., Алиновская В. А. 2010. Фосфаты крахмала и декстрана: получение и возможность использования в медицинских целях. Тез. докл. XXIII Междунар. науч.-техн. конф. «Химические реактивы, ре-

агенты и процессы малотоннажной химии «Реактив 2010». Минск, 42.

Kurita A., Takashima T., Takayama T., Doihara Y. 1994. Intraperitoneal chemotherapy for gastric carcinoma combined with peritoneal dissemination by intraperitoneal catheter with subcutaneous reservoir. Jpn. J. Cancer Chemother. 28 : 2439—2444.

Mori T., Fujiwara Y., Sugita Y., Azama T., Ishii T., Taniguchi K., Yamazaki K., Takiguchi S., Yasuda T., Yano M., Monden M. 2004. Application of molecular diagnosis for detection of peritoneal micrometastasis and evaluation of preoperative chemotherapy in advanced gastric carcinoma. Ann. Surg. Oncol. 11 : 14—20.

Ohgaki M., Takenaka A., Shiomi A., Chou H., Takashina K., Kawakami S., Fujita Y., Hagiwara A., Yamagishi H. 2004. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis of gastric cancer with activated carbon particles adsorbing mitomycin C for four patients. Gan To Kagaku Ryoho. 31 : 1858—1860.

Ohta K., Ohyama S., Takahashi T., Nakajima T. 1999. Usefulness of intraperitoneal administration of cisplatin using a reservoir for advanced gastric cancer complicated by peritoneal dissemination. In: Book of abstracts: 3th International gastric cancer congress. Seoul. 98.

Rosen H. R., Jatzko G., Repse S. 1998. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-absorbed mitomycin C in patient with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of Austrian Working Group of Surgical Oncology. J. Clin. Oncol. 16 : 2733—2738.

Soma D., Kitayama J., Konno T., Ishihara K., Yamada J., Kamei T., Ishigami H., Kaisaki S., Nagawa H. 2009. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. Cancer Sci. 100 : 1979—1985.

Takahashi T., Hagiwara A., Shimotsu M. 1994. Intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles for patient with advanced gastric cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 20 : 183—184.

Wang Y., Gong Ch., Yang L. 2010. 5-FU-hydrogel inhibits colorectal peritoneal carcinomatosis and tumor growth in mice. BMC Cancer. 10 : 402.

Поступила 15 VIII 2011

### ANTINEOPLASTIC EFFECT OF HYDROGEL PROSPIDIN ON SEIDEL ASCITES HEPATOMA USED AS A MODEL

P. M. Bychkovsky,<sup>1</sup> T. L. Yurkshtovich,<sup>1</sup> A. A. Kladiev,<sup>2,\*</sup> M. Yu. Revtovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Physical and Chemical Problems of BSU, Minsk, Belarus,

<sup>2</sup> Biotechcompany TNK, Moscow, Russia,

and <sup>3</sup> N. N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus;

\* e-mail: prospidin@yandex.ru

Antineoplastic effect of hydrogel dextran phosphate, hydrogel prospidin, and prospidin in an injectable preparation has been assessed using Seidel ascites hepatoma as a model. Injectable and hydrogel prospidin in doses from 250, 500 to 1000 mg/kg and hydrogel phosphate dextran in doses of 500 and 1000 mg/kg were administered to rats intraperitoneally in a single dose in a volume of 1 or 2 ml per each 100 g of animal body weight. The study has shown that irrespective of rats with Seidel ascites hepatoma and significantly increase in the dosage of prospidin preparations and hydrogel dextran phosphate results in a longer average life expectancy of rats. Compared with its injectable variant, hydrogel prospidin appears to produce more than twice as high antineoplastic effect, and is found to provide prolonged therapeutic effects, as well as cure of animals in more than 60 % of cases.

Key words: Seidel ascites hepatoma, intraperitoneal chemotherapy, prospidin hydrogel.