

КАРЬГИНА И. В., МЕДВЕЖОНКОВ В. Ю., ПЛОТНИКОВА Н. А., ПЯТАЕВ Н. А.

**ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА И НАНОДОКСОРУБИЦИНА
НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ КРЫС
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА**

Аннотация. Целью исследования стало изучение влияния доксорубицина и нанодоксорубицина на продолжительность жизни крыс в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела. Серии эксперимента были поставлены на 120 крысах массой 170–200 г. При введении нанодоксорубицина у крыс после развития асцитной гепатомы Зайдела уменьшился средний показатель уровня асцитической жидкости и на 46% увеличилась средняя продолжительность жизни, что указывает на выраженный онкостатический эффект препарата.

Ключевые слова: гепатома Зайдела, доксорубицин, нанодоксорубицин.

**KAR'GINA I. V., MEDVEZHONKOV V. YU., PLOTNIKOVA N. A., PYATAEV N. A.
DOXORUBICINE AND NANODOXORUBICINE IMPACT ON THE LIFE EXPECTANCY
OF RATS IN THE PRESENCE OF AN EXPERIMENTAL ZAJDEL HEPATOMA**

Abstract. The aim of the research was to study the impact of doxorubicin and nanodoxorubicine on the life expectancy of rats in the presence of an experimental Zajdel hepatoma. A series of experiments was carried out on 120 rats weighing 170-200 g. The introduction of nanodoxorubicine in rats after the development of Zajdel ascitic hepatoma decreased the average level of ascites. The average life expectancy increased by 46%, which proves a positive oncostatic effect of the drug.

Keywords: Zajdel hepatoma, doxorubicine, nanodoxorubicine.

Введение. В настоящее время онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности во всем мире. В этой связи проблемы лечения новообразований и повышение качества жизни больных остаются актуальными. В экспериментальной онкологии используются многочисленные модели, когда при моделировании того или иного эксперимента при экстраполяции в клинику полученные результаты либо корректируются либо отвергаются.

В последнее время ведется поиск новых эффективных противоопухолевых химиотерапевтических препаратов с минимальными побочными эффектами [1–4]. Основные методы лечения злокачественных опухолей – хирургический, химиотерапевтический, радиоактивное облучение. Известно, что противоопухолевые препараты обладают высокой токсичностью, вследствие чего их применение довольно ограничено. В онкологической

практике используется доксорубицин, но его дозозависимая токсичность препятствует широкому применению [5].

Одной из сложных проблем онкологии является лечение новообразований серозных полостей. Это связано как со спецификой их реакции на введение химиопрепаратов, так и с клиническими особенностями опухолей. Для данных новообразований характерно быстрое скопление жидкости в серозных полостях, органная дисфункция и большие потери белка при небольшом числе опухолевых клеток [6]. Основная часть химиопрепаратов плохо проникает в выпот при внутривенном введении. Поэтому внутриполостная химиотерапия – это основной метод лечения таких опухолей. Но быстрое поступление лекарственных веществ в кровотоки остается одной из главных проблем. Для решения данного вопроса необходимо создание лекарственных препаратов, конъюгированных с макромолекулами, с помощью которых происходило бы медленное освобождение действующего вещества.

В настоящее время существуют подобные препараты, но они находятся на стадии доклинических исследований [7, с. 42]. Медленное высвобождение действующего компонента – основная особенность наноструктурированных препаратов, что способствует увеличению концентрации и времени нахождения препарата в очаге. Кроме того, медленное высвобождение действующего компонента позволяет предупредить резкое повышение плазменной концентрации, что может быть причиной возникновения побочных эффектов.

Цель исследования: изучить влияние доксорубицина и нанодоксорубицина на продолжительность жизни крыс в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела.

Материал и методы исследования. Эксперимент был поставлен на 120 крысах массой 170–200 г. Все животные были разделены на 3 группы: по 40 крыс в каждой. Проведено две серии экспериментов. В первой серии вели наблюдения за животными в течение 30 суток, либо до момента гибели. Во второй серии эксперимента – наблюдали в течение 5 суток. Животным всех 3-х групп был перевит штамм гепатомы Зайдела внутрибрюшинно (0,5 мл нативной асцитической жидкости, которая была получена от животного-опухоленосителя на 5-е сутки после перевивки). Первая группа – контрольная (животные не получали лекарственных препаратов), вторая группа – через 24 часа после перевивки опухоли внутрибрюшинно вводили доксорубицин. Животным третьей группы через 24 часа после перевивки опухоли вводили нанодоксорубицин (нанодокс).

В первой серии эксперимента изучали продолжительность жизни павших животных, общую летальность, летальность в результате прогрессирования опухоли, частоту полного излечения. Во второй серии эксперимента исследовали биохимические и морфологические показатели крови, морфологические характеристики асцитической жидкости. Изучали следующие показатели периферической крови: количество эритроцитов, лейкоцитов,

тромбоцитов, уровень гемоглобина. Из биохимических показателей исследовали уровень общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы. Определяли объем, индекс массы, число клеток гепатомы в единице объема, количество общего белка, эритроцитов и лейкоцитов в асцитической жидкости. Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. По завершении эксперимента рассчитывали среднюю продолжительность жизни животных, которая после появления гепатомы составила $21,38 \pm 21,0$ суток. При введении нанодокса средняя продолжительность жизни крыс после развития асцитной гепатомы Зайдела составила $31,33 \pm 20,4$ суток, что на 46% больше, чем в группе контроля. При введении доксорубина средняя продолжительность жизни животных составила $22,0 \pm 15,38$ суток, что значимо не отличалось от контрольной группы (см. рис. 1).

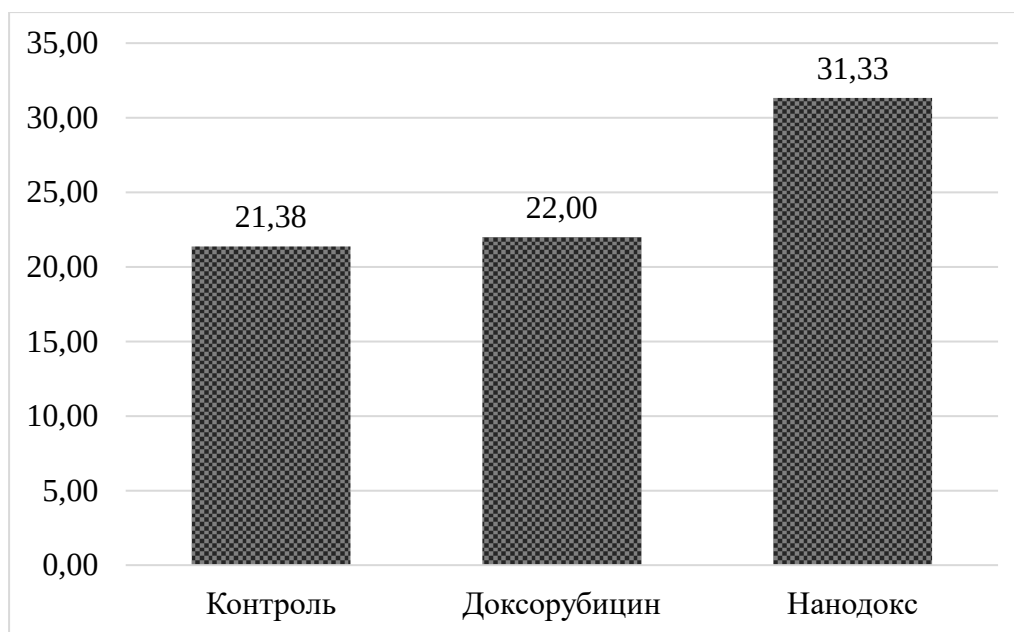


Рис. 1. Средняя продолжительность жизни животных.

Исследовали также количество асцитической жидкости в группе контроля и на фоне применения препаратов. Среднее значение уровня асцитической жидкости в группе контроля составило $19,56 \pm 19,38$ мл. При введении нанодоксорубина данный показатель снизился на 68,3% по сравнению с контрольной группой и составил $6,2 \pm 5,3$ мл ($p < 0,01$). При введении доксорубина средний показатель уровня асцитической жидкости уменьшился на 33% и составил в среднем по группе $13,13 \pm 16,73$ мл (см. рис. 2).

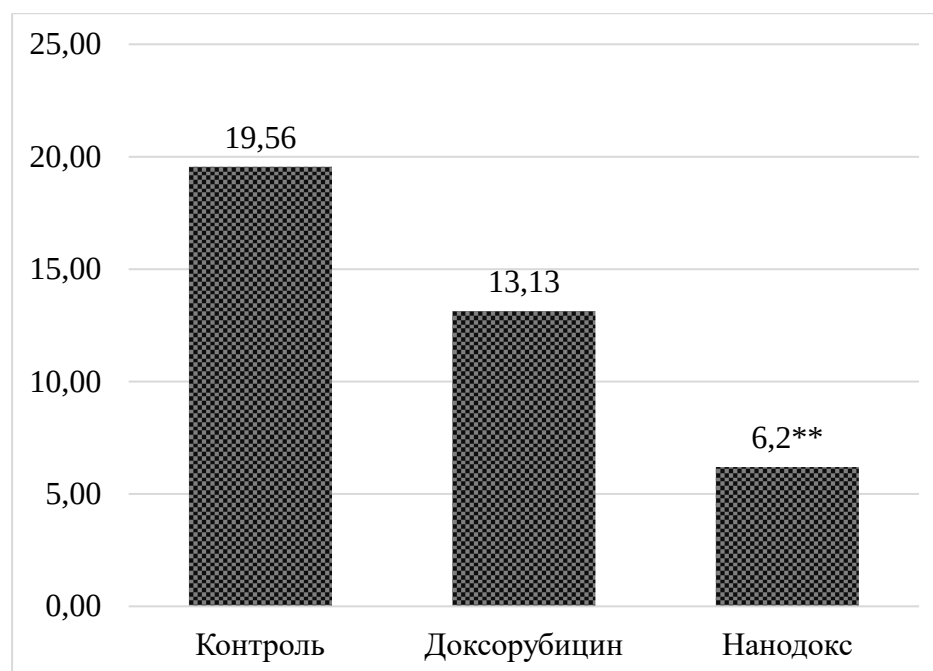


Рис. 2. Уровень асцитической жидкости в группах, в мл.

Выводы.

1. Нанодоксорубин оказывает антиканцерогенное действие в отношении асцитной гепатомы Зайдела увеличивая выживаемость опухоленосителей.
2. На модели асцитной гепатомы Зайдела установлено, что использование нанодоксорубина оказывает более выраженный онкостатический эффект, проявляющийся в уменьшении среднего показателя уровня асцитической жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычковский П. П., Юркштович Т. Л., Кладиев А. А., Ревтович М. Ю. Противоопухолевая активность гелеобразующего препарата проспицина на модели гепатомы Зайдела // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 3. – С. 230–235.
2. Бычковский П. П., Юркштович Т. Л., Голуб Н. В., Алиновская В. А., Костерова Н. И., Беляев С. А., Александрова Е. Н., Истомин Ю. П., Шибко Д. В., Кладиев А. А. Создание полимерлекарственной формы проспицина на основе бидеградирующих гидрогелей // Тезисы докладов XVI Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2010. – С. 629.
3. Кладиев А. А., Бычковский П. М., Ревтович М. Ю., Истомин Ю. П., Александрова Е. Н., Шмак А. И., Юркштович Т. Л., Голуб Н. В., Алиновская В. А., Костерова Р. И., Соломевич С. О. Противоопухолевая активность иммобилизованного проспицина в эксперименте in vivo // Онкологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 7–11.

4. Пятаев Н. А., Гуревич К. Г., Скопин П. И., Минаева О. В. Таргетная фармакотерапия в онкологии // Медицина критических состояний. – 2010. – № 5. – С. 3–14.
5. Пятаев Н. А., Щукин С. А., Коровина Е. Ю., Зыряева Н. Н. Особенности тканевого распределения и противоопухолевой активности доксорубицина при введении в форме конъюгата с ДНК у крыс с трансплантированной карциномой РС-1 // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 55–61.
6. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты / под ред. В. Ю. Сельчука, М. Б. Бычкова, М. В. Киселевского. – М.: Практическая медицина, 2011. – 278 с.
7. Юркштович Т. Л., Голуб Н. В., Костерова Н. И., Алиновская В. А. Фосфаты крахмала и декстрана: получение и возможность использования в медицинских целях // Тезисы докладов XXI Междунар. науч.-техн. конф. «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии «Реактив 2010». – Минск, 2010. – С. 42.