

Сравнительная противоопухолевая активность циклофосфамида при внутривенном и внутрибрюшинном путях введения

Научный руководитель – Трещалин Михаил Иванович

Атрихалов Роман Глебович

Студент (магистр)

МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий, Кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Москва, Россия

E-mail: romires53atr@gmail.com

Введение. Биодоступность препаратов при внутрибрюшинном (в/б) пути введения в экспериментальных исследованиях часто приравнивают к внутривенному (в/в) пути. Однако доказательств их эквивалентности в литературе практически нет. Для оценки сравнительной эффективности противоопухолевого действия на модели внутрибрюшинно перевитого лимфолейкоза Р388 у мышей в зависимости от пути введения нами был выбран актуальный противоопухолевый препарат циклофосфамид (ЦФ), являющийся пролекарством, что исключает его прямое воздействие на опухолевые клетки [2].

Цель исследования. Сравнение противоопухолевой эффективности циклофосфамида при однократном в/в и в/б введении мышам на модели внутрибрюшинно перевитого лимфолейкоза Р388.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе ФГБНУ «НИИНА». В эксперименте использовали половозрелых мышей BDF₁ [C57Bl6j×DBA2] самок, массой 18-22 г. Штамм лимфолейкоза Р388 переносили в день 0 в/б по 1 млн. клеток. ЦФ вводили в максимальной переносимой дозе (~ МПД) 200 мг/кг в/в или в/б через 24 часа после перевивки опухоли. Препарат растворяли в физиологическом растворе до концентрации 20 мг/мл. В опытных группах было по 10 животных, в контрольной – 18. Ежедневно регистрировали количество павших животных, сроки и клиническую картину гибели. Для оценки противоопухолевого эффекта использовали критерий увеличения продолжительности жизни – Т/С% («treatment/control»), который рассчитывали по формуле: $T/C\% = \frac{СПЖ_{опыта}}{СПЖ_{контроля}} \times 100\%$, где СПЖ – средняя продолжительность жизни в сутках (с.) Т/С для мышей контрольной группы принималась за 100% [1].

Результаты. По окончании эксперимента СПЖ в контрольной группе составила $9,8 \pm 0,8$ с., Т/С=100%. Применение ЦФ в дозе 200 мг/кг привело к «токсической» гибели (до начала гибели в группе контроля роста опухоли) одного животного в каждой опытной группе: на 8 сутки при в/в введении; на 6 сутки – при в/б, что характерно для МПД. В группе мышей, получивших ЦФ в/в, СПЖ= $23,4 \pm 4,7$ с., Т/С=239,1%, а при в/б введении – СПЖ= $27,9 \pm 9,0$ с., Т/С=285,2%. Следовательно, ЦФ, примененный как в/в, так и в/б, достоверно ($p \leq 0,05$) увеличил продолжительность жизни мышей с в/б лимфолейкозом Р388. При этом СПЖ в группах, получавших ЦФ, достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном достоверном противоопухолевом действии циклофосфамида в дозе 200 мг/кг, равноэффективном при однократном в/в и в/б применении на модели внутрибрюшинно перевитого лимфолейкоза Р388 у мышей.

Источники и литература

- 1) Миронов А. Н., Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.

- 2) Wu J., Waxman D. J. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy //Cancer letters. 2018. Т. 419. С. 210-221