

УДК 615.277.3.015.2

*Л.А. Лацерус<sup>1</sup>, Н.М. Пинигина<sup>1</sup>, З.С. Смирнова<sup>2</sup>, А.Ю. Барышников<sup>2</sup>***ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА АБИСИЛИН®  
В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ НА ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЯХ МЫШЕЙ**<sup>1</sup>ООО «Инитиум-Фарм», Москва<sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва**Контактная информация***Лацерус Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Инитиум-Фарм»***адрес:** 142000, Московская область, г. Домодедово, Каширское ш., д. 7, **тел.:** +7(499)-722-2357**e-mail:** [initium-pharm@yandex.ru](mailto:initium-pharm@yandex.ru)

Статья поступила: 15.12.2009, принята к печати 25.03.2010.

**Резюме**

В работе изучено противоопухолевое действие Абисилина® в сочетании с цисплатином на перевиваемых опухолях мышей: аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ, аденокарциноме молочной железы Ca-755 и меланоме В-16. На АКАТОЛе показано, что Абисилин® при сочетанном применении с цисплатином оказывает противоопухолевый эффект на опухоль равный 45–62 % ТРО в течение 16 дней. В то же время при монотерапии оба препарата не эффективны. На Ca-755 установлен потенцирующий противоопухолевый эффект Абисилина® при сочетании с цисплатином. На меланоме В-16 не выявлено преимуществ сочетанного применения Абисилина® с цисплатином по сравнению с противоопухолевым действием одного цисплатина. Полученные данные свидетельствуют о возможности сочетанного применения Абисилина® с цисплатином при некоторых видах опухолей.

**Ключевые слова:** Абисилин®, цисплатин, перевиваемые опухоли, противоопухолевая активность.*L.A. Latseruz<sup>1</sup>, N.M. Pinigina<sup>1</sup>, Z.S. Smirnova<sup>2</sup>, A.Yu. Baryshnikov<sup>2</sup>***ANTICANCER ACTIVITY OF ABISILIN®  
IN COMBINATION WITH CISPLATIN IN *IN VIVO* ANIMAL MODELS**<sup>1</sup>Initium-Pharm, LTD, Moscow<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow**Abstract**

We have studied the anticancer activity of Abisilin® in combination with Cisplatin in melanoma B-16, large intestine adenocarcinoma and mammary gland adenocarcinoma (Ca-755). Treatment of large intestine adenocarcinoma with Abisilin® for 16 days in combination with Cisplatin resulted in reduction of tumor for about 42–62 %. It is worth to note that monotherapy of both drugs was not effective. The combined treatment of Ca-755 tumor reveal an synergistic effect. On the other hand, combination of Abisilin® with Cisplatin has not possessed an advantage over Cisplatin as monotherapy in melanoma. The data obtained indicate that Abisilin® could be use in combination with Cisplatin in some tumors.

**Key words:** Abisilin®, Cisplatin, transplantable tumors, anticancer activity.**Введение**

Проведение современной химиотерапии, которое на том или ином этапе заболевания показано большинству онкологических больных, требует обновления информации о противоопухолевых препаратах и методиках их использования. В настоящее время большинство существующих противоопухолевых средств не обладают высокой избирательностью действия и оказывают побочные эффекты на нормальные ткани. В связи этим работы по созданию новых противоопухолевых средств направлены на получение таких препаратов, которые при максимальном ингибирующем действии на опухолевые клетки минимально повредили бы нормальные клетки и ткани организма.

Вторым направлением развития химиотерапии является разработка комбинированного (сочетанного) применения лекарственных средств с целью уменьшения токсического действия противоопухолевых препаратов.

Особенно перспективен поиск новых препаратов среди веществ природного происхождения, в том числе относящихся к классу терпеноидов.

Эффективные противоопухолевые средства выявлены среди таких известных соединений терпеноидной структуры и их производных, как, например, таксаны, ретиноиды, токоферолы [2; 3].

Ранее нами была выявлена противоопухолевая активность Абисилина®, содержащего в своем составе природный комплекс терпеноидов, в отношении меланомы В-16, аденокарциномы молочной железы Ca-755, эпидермоидной карциномы легкого Льюиса, рака шейки матки РШМ-5 и саркомы М-1 крыс [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение противоопухолевого действия препарата Абисилин® на перевиваемых опухолях мышей при его сочетанном применении с известным противоопухолевым препаратом цисплатином.

**Материалы и методы**

Работа выполнена на мышах-гибридах первого поколения BDF<sub>1</sub> (C<sub>57</sub>Bl/6×DBA/2) и чистой линии BALB/c массой 20–25 г.

Мышей получали из отдела лабораторных животных РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и содержали на обычном рационе питания.

Противоопухолевое действие препаратов Абисилин® и цисплатин изучали на перевиваемых опухолях: меланоме В-16, аденокарциноме молочной железы Са-755 и аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ. Лекарственная форма Абисилина® представляет собой 20 %-ный масляный раствор для перорального введения.

Абисилин® применяли перорально в виде масляного раствора в дозе 50 мг/кг равной ½ терапевтической при монотерапии. В качестве растворителя препарата использовалось подсолнечное масло. Препарат вводили животным ежедневно перорально в течение 10 дней при опухолях АКАТОЛ и Са-755, а также в течение 5 дней при меланоме В-16. Цисплатин применяли однократно, внутривенно в дозе 5 мг/кг. Лечение начинали через 48 ч после перевивки солидных опухолей. Наблюдение за животными проводили до их гибели от опухолевого процесса.

Группы формировались с учетом получения статистически достоверных результатов: контрольная не менее чем из 10–12 животных, опытная – из 8. Противоопухолевую активность оценивали по следующим критериям: ТРО, % и УПЖ, % подопытных животных по сравнению с контрольными [1; 4].

Статистическую значимость противоопухолевого эффекта Абисилина® определялась по методу Фишера–Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считались статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения противоопухолевой активности Абисилина® на перевиваемой аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ, проведенные в сочетании с цисплатином представлены в табл. 1.

### Выводы

1. Показано, что на АКАТОЛе Абисилин® при сочетании с цисплатином оказывает противоопухолевый эффект, равный 45–62 % ТРО, в течение 16 дней, тогда как при монотерапии оба препарата неэффективны.
2. Установлен потенцирующий противоопухолевый эффект Абисилина® при сочетании с цисплатином на Са-755.
3. Полученные данные свидетельствуют о необходимости продолжить исследования по сочетанному применению Абисилина® с другими противоопухолевыми препаратами.

Таблица 1

Противоопухолевая активность препарата Абисилин® в сочетании с цисплатином на перевиваемой аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ мышей

Препараты	Доза, мг/кг	Дни введения	Путь введения	ТРО, %			
				Дни после перевивки опухоли			
				7	12	21	28
Абисилин® + цисплатин	50 + 5	2–11 + 2	per os в/бр	38	62*	40*	45*
Абисилин®	50	2–11	per os	8	9	3	6
цисплатин	5	2	в/бр	0	22	14	35

\* $p < 0,05$  по отношению к цисплатину

Таблица 2

Противоопухолевая активность препарата Абисилин® в сочетании с цисплатином на перевиваемой аденокарциноме молочной железы Ca-755 мышей

Препараты	Доза, мг/кг	Дни введения	Путь введения	ТРО, %					УПЖ, %
				Дни после перевивки опухоли					
				7	11	14	18	22	
Абисилин® + цисплатин	50 + 5	2–11 + 2	per os в/бр	91	83*	66*	54*	49	20
Абисилин®	50	2–11	per os	13	0	7	6	6	3
цисплатин	5	2	в/бр	86	62	52	43	39	9

\* $p < 0,05$  по отношению к цисплатину

Таблица 3

Противоопухолевая активность препарата Абисилин® в сочетании с цисплатином на перевиваемой меланоме В-16 мышей

Препараты	Доза, мг/кг	Дни введения	Путь введения	ТРО, %					УПЖ, %
				Дни после перевивки опухоли					
				7	9	11	17	21	
цисплатин + Абисилин®	5 50	2 2–6	в/бр per os	75*	74*	63	32	18	10
Абисилин®	50	2–6	per os	19	62	23	12	36	8
цисплатин	5	2	в/бр	80	83	65	19	9	10

\* $p < 0,05$  по отношению к цисплатину

### Литература

1. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Под ред. Хабриева Р.У. – М.: Медицина, 2005. – С. 637–52.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
3. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. – М.: Практическая медицина, 2005. – 272 с.
4. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. – Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
5. PCT/RU2008/000147. Pub.No.: WO/2009/113902, 17.09.2009. Pinigina N.M., Latserus L.A., Baryshnikov F.U. et. al. Antitumoral terpenoid pharmaceutical composition "Abisilin" exhibiting angiogenesis-inhibiting action.