

МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ДЕПОФОРМА АДРИАМИЦИНА

С.В.Панько, С.С.Панько, Ю.Г.Антипов, Г.Я.Хулуп, Ю.Н.Семенидо,
И.Н.Гришин, А.В.Санин, А.М.Демецкий, А.С.Карпицкий, С.С.Стебунов

*Витебский филиал НИКИ РМ и Э,
Витебский государственный мединститут (Витебск, Беларусь)
БелГИУВ (Минск, Беларусь)
НИИ Э и М РАМН им. Н.Ф.Гамалеи (Москва, Россия)*

Из пролонгированных форм цитостатиков наиболее широкое применение в клинике и эксперименте нашли их депо-формы в виде микросфер, обладающие преимуществами в виде более выраженной пролонгации эффекта даже по сравнению с липосомами [D.Schouten, 1993].

Одним из способов повышения целенаправленности доставки пролонгированной формы цитостатика является применение матричных носителей, включающих в свой состав магнетит, что позволяет с помощью внешнего воздействия магнитным полем удерживать микросферы в опухолевой ткани при введении [K.J.Widder, 1980].

На основе метода фазового расслоения нами была разработана технология изготовления микросфер из смеси желатина и гуммиарабика, содержащих адриамицин, а также изучены параметры высвобождения цитостатика *in vitro*. Установлено, что синтезированные микросферы способны длительное время удерживать цитостатик в депонированной форме, так как за 30 суток исследований *in vitro* из них элюировалось только около 11% препарата. Такой выраженный пролонгированный выход препарата объясняется малыми размерами микросфер и применением поочередно двух дубящих реагентов (глутарового альдегида и формальдегида). При изучении выраженности ингибирующего влияния разработанной депонированной формы адриамицина на метаболическую функцию лимфоцитов и макрофагов было установлено, что внутрибрюшинное введение микросфер, содержащих адриамицин в дозе 0,8 мг/кг веса животного, вызывает достоверное снижение функциональной активности макрофагов перитонеального экссудата начиная с 15 по 30-ые сутки наблюдений, тогда как введение аналогичной аликвоты микросфер без препарата и равной дозы коммерческого адриамицина не вызвало подобного эффекта. Результаты экспериментов по определению эффек-

тивности применения депонированной в микросферах и растворимой формы адриамицина в РСКЛ периферической крови и костного мозга человека позволили сделать заключение, что адриамицин в депонированной его форме (по сравнению с коммерческой растворимой) обладает таким же или более сильным ингибирующим действием, причем с уменьшением концентрации адриамицина эти различия увеличиваются. Так, при концентрации 1 мг/кг веса растворимая форма практически не отличается от депонированной - $154,8 \pm 31,4$ DPM от $105,25 \pm 9,7$ DPM соответственно, $P > 0,05$; но при концентрации 0,1 мг/кг - достоверно отличается - $608,2 \pm 60,25$ DPM от $140,2 \pm 12,4$ DPM соответственно, $P < 0,002$; при 0,01 мг/кг - также достоверно отличается - 6815 ± 692 DPM от $752,65 \pm 194$ DPM соответственно, $P < 0,001$. Это усиление ингибирующего действия инкорпорированного в микросферах адриамицина по сравнению с его коммерческой растворимой формой может быть объяснено условиями опыта в конечном объеме лунки культуральной плашки, когда в отличие от целого организма утилизации и выведения цитостатика не происходит. В то же время, его все-таки оказывается достаточно для создания действующих локальных концентраций и ингибирования адсорбированных клеток из-за малых пространственно-объемных соотношений с ними [F.Olson, 1982], так как микросферы обладают неспецифической способностью к адсорбции на поверхности клеток при малых количествах инкорпорированного адриамицина. Данные литературы подтверждают, что большую роль в снижении общетоксического действия препаратов играют факторы близкого контактного пространственного взаимодействия микрочастиц и клеток-мишеней и то, что та часть препарата, которая включена в микрочастицы обладает зачастую большими сорбционными способностями, чем свободная растворенная фракция [N.Willmott, 1992].

Результаты экспериментов по определению эффективности применения депонированной в микросферах и растворимой формы адриамицина в РСКЛ периферической крови человека позволили выявить, что адриамицин в депонированной форме обладает более сильным ингибирующим действием $P < 0,01$ по сравнению с растворимой коммерческой, причем микрокапсулирование цитостатика вызывает отчетливое потенцирование ингибирующего эффекта как в терапевтической ($0,212 \pm 0,05$ - единицы оптической плотности по методу Т.Моссман, 1983), так и в субтерапевтических дозах, тогда как коммерческая форма адриамицина в дозе 0,01 мг/кг в данной модели *in vitro* не вызывала ингибции пролиферативного ответа на аллоантигены ($0,364 \pm 0,03$; $P > 0,05$) по сравнению с контролем,

Из приведенных результатов можно заключить, что разработанная нами депонированная форма адриамицина более эффективно (по сравнению с коммерческой растворимой формой) ингибирует как функциональную активность антигенпрезентирующего звена трансплантационного иммунитета, так и пролиферацию активированных лимфоцитов, являющихся эффекторным звеном феномена тканевой несовместимости.