

УДК 611.664-006.3.04:615.28(476)

## Определение в эксперименте *in vivo* эффективности химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для адъювантной терапии карциносаркомы эндометрия

*Литвинова Т. М.<sup>1</sup>, Церковский Д. А.<sup>2</sup>, Матылевич О. П.<sup>2</sup>,  
Косенко И. А.<sup>2</sup>, Демидова С. А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье представлены результаты экспериментальных исследований *in vivo*, в которых изучали влияние трех комбинаций цитостатиков, при этом одна из них (паклитаксел+ифосфамид) рекомендована национальными стандартами в качестве 1-й линии химиотерапии, остальные — в качестве 2-й для послеоперационной терапии пациентов с карциносаркомой эндометрия. Исследование выполнено на 47 крысах с лимфосаркомой Плисса. Определяли показатели, характеризующие ее рост по объему опухоли, показатели выживаемости животных и частоты полных регрессий опухолей. Установлено, что две комбинации, состоящие из Паклитаксела и Ифосфамида и Паклитаксела, Цисплатина и Ифосфамида, наиболее выражено тормозят рост лимфосаркомы Плисса, но максимальное число полных регрессий наблюдается после введения Паклитаксела и Цисплатина.

**Ключевые слова:** лимфосаркома Плисса, Цисплатин, Паклитаксел, Ифосфамид, крысы.

**Введение.** Карциносаркома эндометрия (злокачественная мезодермальная смешанная опухоль, метапластический рак, злокачественная смешанная муллерова опухоль) относится к редким, высокоагрессивным, активно метастазирующим новообразованиям, имеющим плохой прогноз. Она развивается одновременно из обоих слоев эндометрия: железистого эпителия и мезенхимальной ткани [1]. Источником для возникновения карциносаркомы эндометрия (КЭ) служит стволовая клетка, из которой развивается раковый и саркоматозный компоненты.

От сарком тела матки, процент которых среди злокачественных опухолей тела матки равен 3–7 %, КС составляет 40 %, а от рака эндометрия — 1,5 %. Заболеваемость КЭ в мире варьирует от 0,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 1,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. В Беларуси грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности равны между собой и составляют 0,51<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Одногодичная летальность за последние 30 лет выросла с 9,4 % до 31,7 %, что свидетельствует о необходимости совершенствования существующих методов не только ее диагностики, но и лечения.

В 2003 г. КЭ была включена в группу рака эндометрия, поскольку большинство ее характеристик соответствует карциноме тела матки, а не саркоме. Раковая часть опухоли считается более агрессивной и представлена эндометриоидными (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная карцинома) или неэндометриоидными (серозный, светлоклеточный и недифференцированный гистотипы) карциномами. Саркоматозный компонент новообразования бывает гомологичным (лейомиосаркома, недифференцированная саркома, различные гистотипы эндометриальной стромальной саркомы и фибросаркома) и гетерологичным (эмбриональная или плеоморфная рабдомиосаркома, иногда хондро- и остеосаркомой) [2]. Согласно имеющимся генетическим данным карциносаркома эндометрия по профилю генов и их экспрессии ближе к саркомам, что позволяет связать ее высокую агрессивность не только с наличием ракового компонента [3].

Существующие методы лечения КЭ имеют низкую эффективность, о чем свидетельствует показатель 5-летней выживаемости, равный при I стадии 56 %, II — 31 %, III — 13 %, IV — 0 %. В целом по группе его величина варьирует от 27,2 % до 39 % и снижается при наличии в мезенхимальном компоненте КЭ экспрессии PTEN [4].

По современным рекомендациям для лечения КЭ необходимо использовать операцию, лучевую терапию и адъювантные курсы полихимиотерапии, из которых максимальным противоопухолевым эффектом обладает схема из ифосфамида и паклитаксела.

В новых национальных стандартах Беларуси 2019 г. для адъювантного лечения карциносаркомы эндометрия рекомендованы две схемы химиотерапии, одна из которых состоит из Ифосфамида и Паклитаксела, вторая — Ифосфамида и Цисплатина, последняя используется как вторая линия лечения цитостатиками. Экспериментальных работ, выполненных *in vivo*, по изучению влияния указанных выше цитостатиков в самостоятельном варианте и в сочетании друг с другом на саркоматозный компонент КЭ в литературе нами не было найдено. Изучение подобного рода данных представляет не только теоретический, но и практический интерес.

**Цель работы** — определение в эксперименте *in vivo* противоопухолевого действия нескольких современных схем химиотерапевтических лекарственных средств (ХЛС), используемых для адъювантного лечения карциносаркомы эндометрия после операции, и сравнение их эффективности.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 47 лабораторных животных (белые беспородные крысы обоих полов), полученных из вивария РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, с массой тела  $130 \pm 20$  г в возрасте 2 месяцев. Длительность карантина перед включением в эксперимент составляла 14 суток. Крысы содержались в стандартных условиях пищевого и питьевого рациона при 12-часовом режиме освещения, температуре 18–20 °С, влажности 50–60 % в индивидуальных клетках по 6–7 особей в каждой. Показатели влажности, температуры, освещенности в помещении соответствовали действующим санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию вивариев.

В качестве опухолевого штамма использовали лимфосаркому Плисса (ЛСП), полученную Г. Б. Плиссом в 1960 г. от крысы-самки, которая с рождения получала диету, содержащую 3,3-дихлорбензидин. Опухоль состоит из мелких и крупных лимфоидных клеток с высокой митотической активностью (рисунок 1). Перевиваемость штамма составляет 75–100 %.

Опухолевую модель у крыс создавали путем перевивки, включающей трансплантацию под кожу левой паховой области 0,5 мл 10 % взвеси опухолевых клеток, содержащейся в 0,6%-м растворе Хенкса, объем ЛСП при этом был равен от 0,05 см<sup>3</sup> до 0,25 см<sup>3</sup> (рисунок 2). Продолжительность жизни крыс с перевивными опухолями варьировала от 12 до 95 суток.



Рисунок 1 — Морфологическое строение лимфосаркомы Плисса



Рисунок 2 — Крыса с перевивной опухолью

Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с международным законодательством и действующими в Республике Беларусь нормативными правовыми актами по проведению экспериментальных исследований с лабораторными животными:

Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (г. Страсбург, Франция, от 18.03.1986 г.) с изменениями в соответствии с положениями Протокола (СЕД № 170 от 02.12.2005 г.);

Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010 г.).

Сотрудники лаборатории, осуществлявшие уход за лабораторными животными, имели достаточную квалификацию, необходимую подготовку и практический опыт по доклиническому изучению противоопухолевой эффективности методов лечения в экспериментальной онкологии.

Для экспериментов использовано рассчитанное заранее и научно обоснованное число лабораторных животных на основе углубленного изучения проблемы по данным литературы. Строго соблюдались меры предосторожности, обеспечивающие безопасность персонала и исключаящие отрицательное влияние на окружающую среду.

После завершения эксперимента и окончания периода наблюдения за лабораторными животными их умерщвляли с помощью одного из методов эвтаназии (*aether pro narcosi*), при этом биологическая смерть констатировалась на основании следующих признаков: прекращение сердцебиения и дыхания; отсутствие рефлексов; снижение температуры тела ниже 25 °С.

В исследовании применяли инъекционные формы ХЛС: Цисплатин Каби в дозе 5 мг/кг, Паклитаксел в дозе 20 мг/кг и Ифосфамид в дозе 200 мг/кг (РУП «Белмедпрепараты» Республика Беларусь). Введение лекарственных средств (ЛС) осуществляли внутривентриально через 8 суток после перевивки ЛСП при достижении минимального диаметра опухолевого узла не менее 4–5 мм.

Крысы были распределены на 7 групп по 7 особей в 1–5 группах и по 6 — в 6-й и 7-й. Первая группа представляла интактный контроль (без воздействий). Крысам 2-й группы вводили Цисплатин 5 мг/кг; 3-й — Паклитаксел 20 мг/кг; 4-й — Ифосфамид 200 мг/кг; 5-й — Паклитаксел 20 мг/кг и Цисплатин 5 мг/кг; 6-й — Паклитаксел 20 мг/кг и Ифосфамид 200 мг/кг; 7-й — Паклитаксел 20 мг/кг, Цисплатин 5 мг/кг и Ифосфамид 200 мг/кг. Все дозы ЛС, вводимых крысам, были стандартными.

Оценку непосредственных результатов лечения выполняли по показателям, характеризующим динамику изменения объема ( $V$ ), и коэффициенту абсолютного прироста ЛСП ( $K$ ). Объем опухоли вычисляли по формуле

$$V = \frac{1}{6} \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3,$$

где  $d_1, d_2, d_3$  — три взаимно перпендикулярных диаметра новообразования, см;  $\pi/6 = 0,52$  — постоянная величина;  $V$  — объем опухоли, см<sup>3</sup>.

Коэффициент абсолютного прироста ЛСП рассчитывали по формуле

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0},$$

где  $V_0$  — исходный объем опухоли (до введения ХЛС);  $V_t$  — объем опухоли на определенный срок наблюдения.

Динамику роста опухоли регистрировали на 8, 10, 13, 15, 17, 20 и 22-е сутки после введения ЛС.

Оценку отдаленных результатов исследования производили на основании анализа показателей выживаемости: средней продолжительности жизни павших животных (СПЖ, сутки), медианы общей выживаемости (сутки), показателя увеличения продолжительности жизни (УПЖ, %). Последнюю определяли по отношению к контрольной группе по формуле

$$\text{УПЖ} = [(\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроль}}] \cdot 100 \%,$$

где  $\text{СПЖ}_{\text{опыт}}$  и  $\text{СПЖ}_{\text{контроль}}$  — средняя продолжительность жизни павших крыс в опытной и контрольной группах в конце эксперимента.

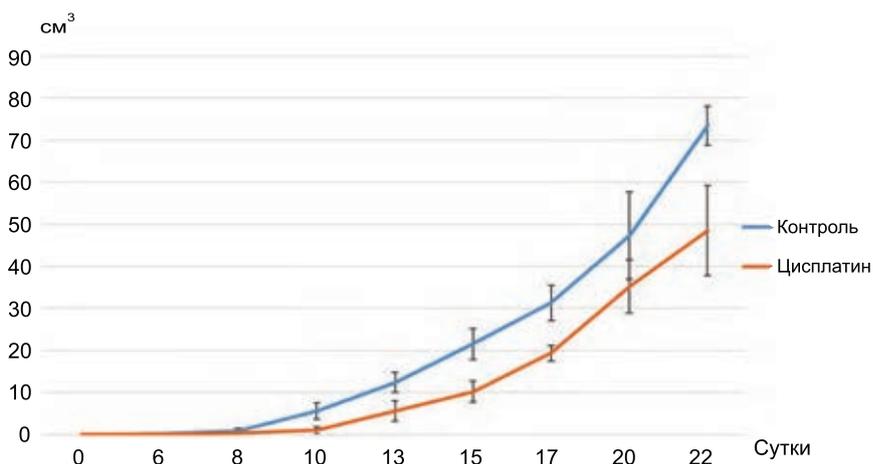
Подсчет числа полных регрессий опухолей (ПР) производился через 60 суток после начала эксперимента. Отсутствие признаков опухолевого роста определяли на основании отсутствия визуальных и пальпаторных признаков.

Статистическая обработка полученных данных и графическое представление результатов проводилось с помощью пакетов прикладных программ Origin Pro 7.0 и Statistica 10.0. Данные представляли как  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  ошибка среднего значения). Для оценки достоверности получен-

ных результатов использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Различия всех рассчитываемых в исследовании величин считали статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

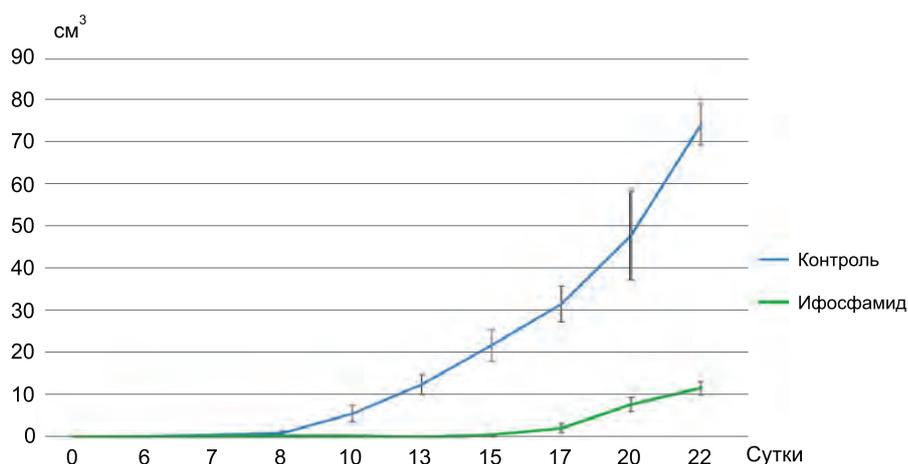
**Результаты и их обсуждение.** Анализ роста опухоли во всех группах, кроме контрольной, показал, что ХЛС как в самостоятельном варианте, так и в сочетании друг с другом в эксперименте *in vivo* обладает противоопухолевым действием, что приводит к более медленному увеличению размеров перививных опухолей.

Цисплатин тормозит рост ЛСП, но эти данные статистически незначимы и различия между двумя кривыми по росту объема опухоли в изучаемые минимальные сроки нет, хотя с увеличением длительности наблюдения она все-таки увеличивается, что видно на графике (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Цисплатина ( $p = 0,05$ )**

Ифосфамид обладает более выраженным действием на рост ЛСП, чем Цисплатин, которое существенно отличается от контроля до 17-х суток наблюдения, а в дальнейшем тормозящее влияние ЛС на рост опухоли уменьшается, что приводит к ее увеличению, достигая максимума на 22-е сутки после инъекции ХЛС (рисунок 4).

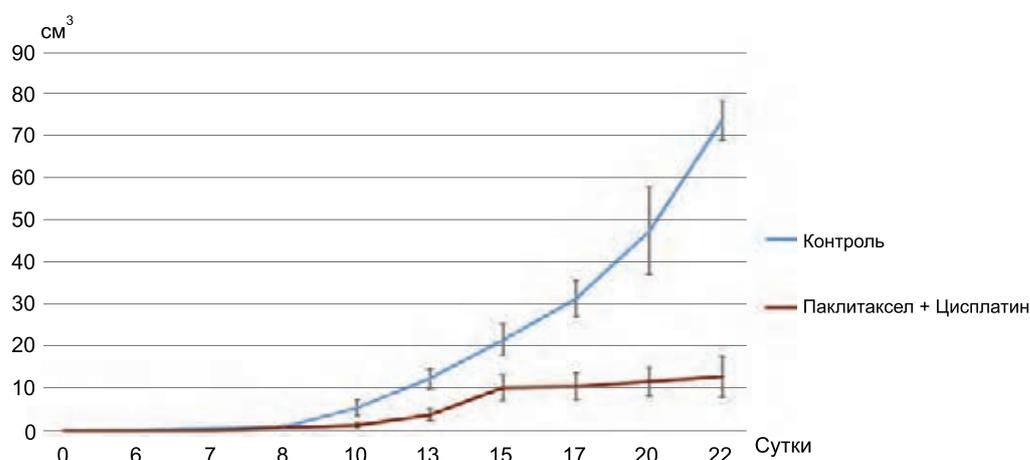


**Рисунок 4 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Ифосфамида ( $p < 0,000001$ )**

После введения неразведенного Паклитаксела в стандартной для эксперимента *in vivo* дозе (20 мг/кг) отмечена гибель 6 из 7 (85,7 %) крыс на 3–7-е сутки, что не позволило в дальнейшем по данным одной крысы, прожившей 60 дней, изучить динамику роста ЛСП в этой группе животных.

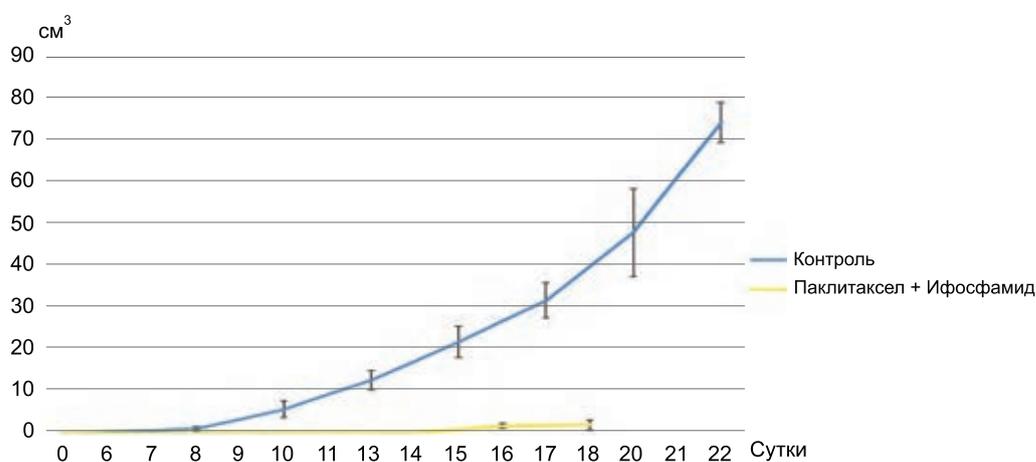
Сочетанное введение в организм крыс Паклитаксела и Цисплатина обладает более выраженным тормозящим действием на ЛСП, чем один Цисплатин, но менее выраженным, чем Ифосфамид. Меж-

ду объемом опухоли в контроле и ее размерами после введения цитостатиков имеется статистически значимая разница (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Паклитаксела и Цисплатина ( $p = 0,000001$ )**

Одновременное использование в эксперименте Паклитаксела и Ифосфамида приводит к отсутствию существенного роста ЛСП до 15-х суток после введения ХЛС за счет торможения опухолевого процесса. Однако на 15-е сутки опухоль начинает вновь расти, что свидетельствует о противоречии с существующим в химиотерапии правилом о необходимости повторного введения цитостатиков только через 21 день после очередного курса лечения, так как считается, что только после 3-недельного перерыва опухоль начинает увеличиваться в размерах (рисунок 6).



**Рисунок 6 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Паклитаксела и Ифосфамида ( $p < 0,000001$ )**

Совместное введение трех цитостатиков: Паклитаксела, Цисплатина и Ифосфамида позволяет практически прекратить начавшийся рост опухоли, но с 19 суток после введения ХЛС рост ее возобновляется, но этот процесс слабо выражен. Установлено, что одновременное введение этих трех ЛС обладает максимальным тормозящим действием на рост опухоли в эксперименте (рисунок 7).

Сравнивая тормозящий эффект всех цитостатиков на опухоль в различных группах можно сделать вывод, что максимальным действием обладает совместное действие ХЛС двух исследуемых групп: 6-й (Паклитаксел и Ифосфамид) и 7-й (Паклитаксел, Ифосфамид и Цисплатин), но при этом рост опухоли на фоне двух цитостатиков возобновляется на 15-е сутки, а трех — на 19-е (рисунок 8).

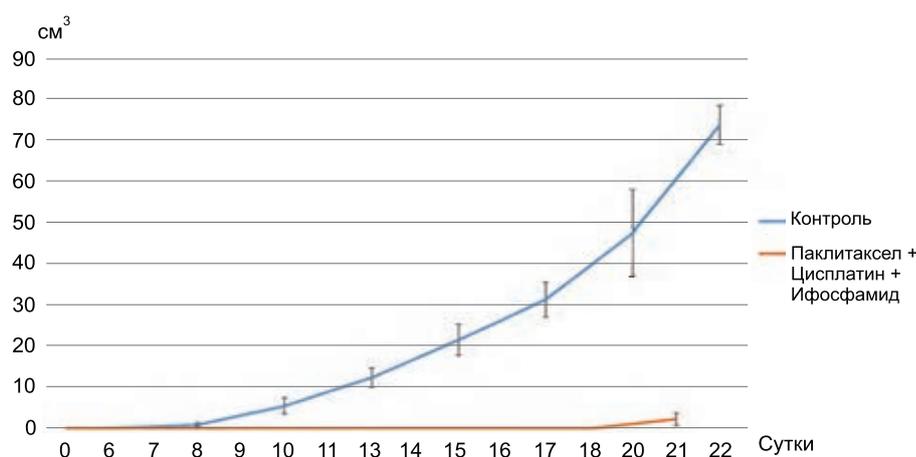


Рисунок 7 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Паклитаксела, Ифосфамида и Цисплатина ( $p < 0,000001$ )

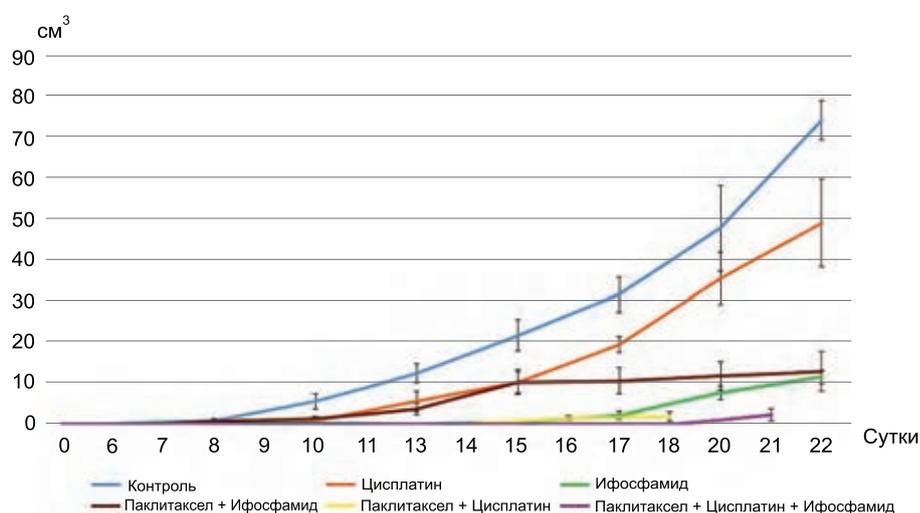


Рисунок 8 — Динамика роста ЛСП в контрольной и исследуемых группах

Оценка противоопухолевого действия цитостатиков показала, что их влияние на рост и коэффициент абсолютного прироста ЛСП отличается не только от аналогичных показателей животных контрольной группы, но и между собой. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Объем опухоли и коэффициент ее абсолютного прироста в исследуемых группах

№	Группа	Средний объем опухолей в группе на 1-е сутки, см <sup>3</sup>	Средний объем опухолей в группе на 22-е сутки, см <sup>3</sup>	$p$	Коэффициент абсолютного прироста опухоли (К)
1	Интактный контроль	$0,18 \pm 0,12$	$73,4 \pm 4,7$	—	406,8
2	Цисплатин, 5 мг/кг	$0,05 \pm 0,02$	$48,5 \pm 10,7$	0,05	969,0
3	Паклитаксел, 20 мг/кг	$0,12 \pm 0,05$	—	—	—
4	Ифосфамид, 200 мг/кг	$0,25 \pm 0,05$	$11,5 \pm 1,6$	$<0,000001$	45,0
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	$0,19 \pm 0,03$	$12,8 \pm 4,8$	$0,000001$	66,4
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	$0,014 \pm 0,01$	$1,8 \pm 1,1$	$<0,000001$	127,6
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	$0,012 \pm 0,01$	$2,3 \pm 1,5$	$<0,000001$	190,7

Как видно из таблицы, начальный объем опухоли у крыс был различным во всех группах. До введения ХЛС максимальные его размеры отмечены у крыс, которым вводили Ифосфамид, минимальные — в 6-й и 7-й группах, где животным одновременно вводили нескольких цитостатиков. Итоговый объем ЛСП в контрольной группе увеличился в 407,8 раз, а после введения Ифосфамида — лишь в 46 раз. Эта величина была меньше по сравнению с контролем в 6,4 раза, в группе с Цисплатином — 1,5 раза, Паклитаксела и Цисплатином — 5,7 раза, Паклитакселом и Ифосфамидом — в 40,7 раза, а на фоне трех препаратов — в 31,9 раза.

Объем опухоли до введения Цисплатина крысам был равен 0,05 см<sup>3</sup>, что в 3,6 раза меньше, чем в контроле. Итоговый размер опухоли после инъекции Цисплатина увеличился в 970 раз по сравнению с первичным объемом. Коэффициент абсолютного прироста опухоли в исследуемой группе с Цисплатином оказался выше в 2,4 раза и составил 969,0 ед. по сравнению с его величиной в контрольной группе (406,8 см<sup>3</sup>). Несколько иные данные были получены при изучении влияния аналогичной дозы Цисплатина на рост саркомы-45 (Са-45) у крыс. На 21-й день наблюдения объем Са-45 в исследуемой группе был меньше в 6,9 раза по сравнению с размерами опухоли в контроле [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что один и тот же цитостатик может по-разному действовать на экспериментальные опухоли. Изучение на клеточных культурах типов гибели клеток злокачественной опухоли (апоптоз, некроз, аутофагия, макропиноцитоз и смешанный тип) под влиянием Цисплатина показало, что он вызывает только апоптоз и некроз. Отсутствие остальных типов гибели клеток, особенно смешанного, свидетельствуют о его недостаточной противоопухолевой эффективности [6].

Гибель крыс 3-й группы, несмотря на стандартные дозы используемого Паклитаксела, связана с высокой токсичностью ЛС. Обнаружено, что под влиянием Паклитаксела у крыс возникает гипоплазия костного мозга и развивается панцитопения. Более того, он вызывает изменения в печени животных, подобные острому токсическому гепатиту, который наиболее выражен на 10–15-е сутки после введения ХЛС [7]. Установлено, что Ифосфамид, введенный крысам, обладает нефротоксичным действием, истощает антиоксидантное звено гомеостаза и снижает иммунитет [8].

Совместное введение крысам Паклитаксела и Цисплатина усиливает действие последнего и приводит к торможению опухолевого роста. Объем ЛСП за изучаемый срок вырос до 12,8 см<sup>3</sup>, что превышает первичную величину опухоли в 67,4 раза. Коэффициент абсолютного прироста новообразования составил 66,4 и был в 6,1 раза меньше, чем в 1-й группе и в 14,6 раза, чем во 2-й, где крысам вводили только один Цисплатин. Таким образом, Паклитаксел усиливает противоопухолевое действие Цисплатина.

Одновременное использование Паклитаксела и Ифосфамида, который в самостоятельном варианте обладают более выраженным тормозящим действием на рост ЛСП, чем Цисплатин, о чем свидетельствует увеличение итогового объема опухоли по сравнению с начальным в 128,6 раза. Это намного выше (в 7,5 раза) эффекта угнетения роста опухоли после совместного введения животным Паклитаксела и Цисплатина. Итоговые размеры ЛСП в 6-й группе были меньше в 40,8 раза, а по сравнению со 2-й группой в 26,9 раза. У этих крыс коэффициент абсолютного прироста опухоли составил 127,6, что ниже, чем в 1, 2 и 7-й группах, но выше, чем в 4-й и 5-й. Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на более медленный рост опухоли и небольшие ее итоговые размеры, коэффициент абсолютного прироста высокий: в 2,8 раза выше, чем у Ифосфамида и в 1,9 раза выше, чем у Паклитаксела с Цисплатином.

Установлено, что три цитостатика: Паклитаксел, Ифосфамид и Цисплатин увеличивают итоговый объем опухоли в 191,7 раза, но при этом его величина была в 31,9 раза меньше, чем у животных контрольной группы. Однако коэффициент абсолютного прироста новообразования в этой группе животных был больше, чем в 5-й — в 2,9 раза и в 1,5 раза, чем в 6-й группе. В исследовании обнаружено, что тормозящее действие ХЛС на рост ЛСП во всех группах — различно, однако наиболее выраженным противоопухолевым эффектом обладает Ифосфамид.

Данные по выживаемости, представленные СПЖ павших животных, медианой выживаемости и УПЖ крыс в зависимости от инъекции различных ЛС, представлены в таблицах 2 и 3.

Максимальная СПЖ крыс после перевивки ЛСП отмечена в 4-й и 5-й группах. Она составила  $29,3 \pm 1,3$  сутки и  $27,8 \pm 3,1$  сутки соответственно. В остальных группах крыс СПЖ не отличалась от интактного контроля (кроме группы с применением Ифосфамида,  $p = 0,001$ ). После перевивки опухоли и после введения цитостатиков СПЖ была максимальной на фоне введения Ифосфамида ( $29,3 \pm 1,3$  сутки), а после инъекции Паклитаксела крысы пали на 3–7-е сутки. Максимальное УПЖ крыс, рассчитанное после инъекции цитостатиков в 4-й и 5-й группах, составило 40,2 % и 33,0 %, однако эти данные статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2 — Показатели выживаемости лабораторных животных при использовании различных схем химиотерапии

№	Группа	Число животных, <i>n</i>	СПЖ					
			после перевивки			после введения ХЛС		
			<i>M ± m</i> , сутки	<i>p</i>	УПЖ, %	<i>M ± m</i> , сутки	<i>p</i>	УПЖ, %
1	Интактный контроль	7	20,9 ± 1,6	—	—	14,9 ± 1,6	—	—
2	Цисплатин 5 мг/кг	7	21,6 ± 2,0	>0,05	3,4	15,6 ± 2,2	>0,05	4,7
3	Паклитаксел 20 мг/кг	7	10,0 ± 0,6	>0,05	−52,2	4,0 ± 0,6	>0,05	−73,2
4	Ифосфамид 200 мг/кг	7	29,3 ± 1,3	0,001	40,2	22,3 ± 1,3	0,003	49,7
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	7	27,8 ± 3,1	0,07	33,0	20,8 ± 3,1	>0,05	39,6
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	17,8 ± 3,7	>0,05	−14,8	10,6 ± 3,5	>0,05	−28,9
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	18,3 ± 2,9	>0,05	−12,4	11,3 ± 2,9	>0,05	−24,2

Таблица 3 — Медиана выживаемости лабораторных животных при использовании различных цитостатиков и схем химиолекарственных средств

№	Группа	Медиана общей выживаемости, сутки
1	Интактный контроль	20
2	Цисплатин, 5 мг/кг	23
3	Паклитаксел, 20 мг/кг	10
4	Ифосфамид, 200 мг/кг	29
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	26
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	15
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	17

Медиана выживаемости варьировала от 10 до 29 суток. Максимальная ее величина составила 26 суток для крыс 5-й группы и 29 суток — для 4-й. Минимальным этот показатель был у особей после введения Паклитаксела (10 суток).

Данные о частоте ПР, зарегистрированных через 60 суток после начала экспериментов, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Данные о частоте полных регрессий опухолей

№	Группа	Число животных в группе, <i>n</i>	Число полных регрессий	
			<i>n</i>	%
1	Интактный контроль	7	0	0
2	Цисплатин, 5 мг/кг	7	0	0
3	Паклитаксел, 20 мг/кг	7	0	0
4	Ифосфамид, 200 мг/кг	7	1	14,3
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	7	2	28,6
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	1	16,7
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	0	0

Полная регрессия у крыс с ЛСП на фоне введения цитостатиков зарегистрирована редко и только в трех группах животных. После инъекции Ифосфамида она отмечена у одной крысы (14,3 %). В 5-й группе животных (Паклитаксел и Цисплатин) ПР было две (28,6 %), в 6-й (Паклитаксел и Ифосфамид) — одна (16,7 %).



**Заключение.** Подводя итоги сказанному выше, в эксперименте *in vivo* установлено, что максимально тормозят рост ЛСП две комбинации ХЛС: одна из которых рекомендована национальными стандартами Республики Беларусь (Паклитаксел и Ифосфамид), и вторая, состоящая из трех ХЛС (Паклитаксел, Цисплатин и Ифосфамид;  $p < 0,0001$ ). Комбинация Паклитаксела и Цисплатина также статистически значимо тормозит рост ЛСП, позволяя при этом добиться ПР опухолей в 28,6 % случаев и величины медианы общей выживаемости (29 суток). Эти данные свидетельствуют о необходимости выполнения дальнейших экспериментальных исследований *in vivo* подобрать такую схему химиотерапии, которая способствовала бы не только быстрому уменьшению опухоли, но и, продлевая жизнь крысам, приводила бы к полной резорбции новообразования.

### Литература

1. Бахидзе, Е. В. Хирургическое и комбинированное лечение карциносаркомы матки / Е. В. Бахидзе, А. В. Беляева // Фарматека. — 2017. — № 17. — С. 39–44.
2. Nomonde Mbatani. Uterine sarcomas / Nomonde Mbatani, A. B. Olawaiye, J. Prat // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2018. — Vol. 143 (2). — P. 51–58. DOI: 10.1002/ijgo. 12613.
3. Whole-genome DNA methylation profiling identifies epigenetic signatures of uterine carcinosarcoma / J. Li [et al.] // Neoplasia. — 2017. — Vol. 19(2). — P. 100–111.
4. Карциносаркома матки — значение p53, COX-2 и PTEN в определении выживаемости больных / Н. В. Левицкая [и др.] // Вопросы онкологии. — 2011. — Vol. 57(2). — P. 204–212.
5. Изучение комплексного влияния винорельбина, этопозида и цисплатина на рост и метастазирование опухолей в эксперименте / Э. А. Жаврид [и др.] // Вести фармации. — 2005. — № 3. — С. 49–53.
6. Чернов, А. Н. Ультраструктурные корреляты механизмов обособленного и комбинированного действия цисплатина, темозоломида, фактора роста нервов в клетках астроцитомы и медуллобластомы человека / А. Н. Чернов // Трансляционная медицина. — 2019. — № 6(1). С. 27–42.
7. Снижение токсического эффекта паклитаксела на систему крови водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного / Е. А. Сафонова [и др.] // Сибирский онкол. журн. — 2010. — № 2(38). — С. 42–46.
8. Колотова, О. Б. Токсические эффекты паклитаксела и пути их снижения / О. Б. Колотова, Е. П. Федорова, Л. А. Ермолаева // Сибирский онкол. журн. — 2009. — Прил. № 1. — С. 100–101.

## Determination in the *in vivo* experiment of the effectiveness of chemotherapeutic medicines used for adjuvant therapy of endometrial carcinosarcoma

Litvinova T. M.<sup>1</sup>, Tzerkovsky D. A.<sup>2</sup>, Matylevich O. P.<sup>2</sup>, Kosenko I. A.<sup>2</sup>, Dziamidova S. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State Institution «The Republican Scientific and Practical Center named after A. A. Alexandrov», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>Health Care Institution «Minsk Siti Clinical Oncologic Center», Minsk, Republic of Belarus

An experimental *in vivo* study investigated the effect of Pliss lymphosarcoma and animal survival on tumor growth rates when using three different combinations of chemotherapeutic drugs (paclitaxel, cisplatin and ifosfamide). The study included 47 laboratory animals, divided into 7 groups of 6–7 animals each. The maximum inhibition of the growth of transplanted tumors was recorded with the combination of paclitaxel and ifosfamide, as well as paclitaxel, cisplatin and ifosfamide, complete tumor regression was 16.6 %. At the same time, after the introduction of paclitaxel and cisplatin against the background of suppression of the growth of Pliss lymphosarcoma, the percentage of complete regressions is 28.6 %, and the median survival rate is 29 days.

**Keywords:** Pliss lymphosarcoma, cisplatin, paclitaxel, ifosfamide, rats.

Поступила 27.06.2021

