

## Внутрибрюшинное введение как альтернатива внутривенному для классических противоопухолевых цитостатиков на доклиническом этапе изучения

\*М. И. ТРЕЩАЛИН, В. А. ПОЛОЗКОВА, С. Г. ЯЗЕРЯН,  
М. С. КАЛИШЬЯН, Э. Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

### Резюме

**Актуальность.** Внутрибрюшинное введение препаратов часто используется в доклинических исследованиях с использованием лабораторных животных. Отличительными особенностями внутрибрюшинного пути введения являются лёгкость освоения, простота исполнения и возможность многократного применения. По параметрам фармакокинетики и скорости наступления эффекта этот путь схож с внутривенным, который является обязательным при доклиническом изучении препаратов, предназначенных для системного применения, но более трудоёмким и имеющим ограничение при длительных экспериментах. **Цель исследования.** Оценка возможности использования внутрибрюшинного введения как альтернативы внутривенному в доклинических исследованиях на примере острой токсичности и противоопухолевой эффективности классических цитостатиков. **Материал и методы.** Для обоснования использования внутрибрюшинного пути введения в качестве альтернативы внутривенному было проведено сравнительное исследование острой токсичности и противоопухолевой эффективности на мышцах-самках BDF1 для этих путей введения. В экспериментах использовали актуальные противоопухолевые препараты из разных классов: доксорубин, циклофосфамид и 5-фторурацил. Для оценки острой токсичности использовали метод Литчфилда и Уилкоксона. Противоопухолевую эффективность сравнивали на модели перевиваемого лимфолейкоза мышшей P388, с использованием относительного параметра Treatment/Control (T/C%). **Результаты.** Величины расчётных токсических доз в эксперименте по определению острой токсичности доксорубина при внутривенном и внутрибрюшинном путях введения практически не различались. Параметры острой токсичности алкилирующих агентов и антиметаболитов, судя по данным, полученным при их определении для циклофосфамида и 5-фторурацила, зависят от пути введения соединений. При экспериментальном определении противоопухолевой эффективности внутривенный и внутрибрюшинный пути введения оказались равноэффективными для каждого представителя использованных классов. **Заключение.** Полученные результаты показали, что внутрибрюшинный путь введения может являться оправданной альтернативой внутривенному при экспериментальном определении противоопухолевой активности для алкилирующих агентов, противоопухолевых антибиотиков и антиметаболитов. Для противоопухолевых антибиотиков использование внутрибрюшинного пути введения при определении острой токсичности также является возможной заменой внутривенному. Внутрибрюшинный путь может быть альтернативой внутривенному для алкилирующих препаратов и антиметаболитов на начальных этапах фармакологических исследований, но необходимо учитывать особенности их фармакокинетики.

**Ключевые слова:** доксорубин; циклофосфамид; 5-фторурацил; доклинические исследования; путь введения; внутривенно; внутрибрюшинно; острая токсичность; противоопухолевая активность

**Для цитирования:** Трещалин М. И., Полозкова В. А., Язерян С. Г., Калишьян М. С., Переверзева Э. Р. Внутрибрюшинное введение как альтернатива внутривенному для классических противоопухолевых цитостатиков на доклиническом этапе изучения. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (11–12): 24–32. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-24-32>. EDN: JUZUSH.

## Intraperitoneal Administration as an Alternative to Intravenous for Classical Antitumor Cytostatics at the Preclinical Stage of Study

\*MICHAEL I. TRESHCHALIN, VASILISA A. POLOZKOVA, SOFIYA G. YAZERYAN,  
MICHAEL S. KALISHYAN AND ELEONORA R. PEREVERZEVA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Intraperitoneal administration of drugs is a common practice in preclinical studies using laboratory animals. The distinctive features of the intraperitoneal route of administration are ease to master, simplicity of execution, as well as

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: [treshchalin@gause-inst.ru](mailto:treshchalin@gause-inst.ru)



\*Correspondence to:  
E-mail: [treshchalin@gause-inst.ru](mailto:treshchalin@gause-inst.ru)



EDN: JUZUSH

the possibility of repeated use. According to the parameters of pharmacokinetics and the rate of onset of effect, this route is comparable to the intravenous route, which is mandatory in the preclinical study of drugs intended for systemic application, but is more time-consuming and limited in long-term experiments. *The aim of the study.* Evaluation of the possibility of using intraperitoneal administration as an alternative to intravenous in preclinical studies using the acute toxicity and antitumor efficacy of classical cytostatics as an example. *Materials and methods.* To confirm the use of the intraperitoneal route of administration as an alternative to intravenous, comparative experiments on the acute toxicity and antitumor efficacy of these two routes in female BDF1 mice were carried out. Contemporary anticancer drugs from different classes — doxorubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil — were used in the experiment. Litchfield and Wilcoxon method was used to assess acute toxicity. The antitumor efficacy was compared on a model of intraperitoneal transferable P388 murine lymphocytic leukemia using the treatment/control study. *Results.* The calculated toxic doses in the experiment to determine the acute toxicity of doxorubicin with intravenous and intraperitoneal routes of administration did not differ significantly. The parameters of acute toxicity of alkylating agents and antimetabolites, judging by the data obtained during their determination for cyclophosphamide and 5-fluorouracil, depend on the route of administration of the compounds. In the experimental determination of antitumor efficacy, intravenous and intraperitoneal routes of administration proved to be equally effective for each representative of the classes used. *Conclusion.* The obtained results demonstrated that the intraperitoneal method of administration is a justified alternative to the intravenous method in the experimental determination of the antineoplastic activity of alkylating agents, antitumor antibiotics, and antimetabolites. For antitumor antibiotics, the application of an intraperitoneal route of administration in determining acute toxicity is also a possible substitute for intravenous administration. The intraperitoneal route may be an alternative to the intravenous route for alkylating drugs and antimetabolites at the initial stages of pharmacological studies, but it is necessary to take into account the peculiarities of their pharmacokinetics.

**Keywords:** doxorubicin; cyclophosphamide; 5-fluorouracil; drug evaluation, preclinical studies; drug administration routes; injections, intraperitoneal; intravenous injections; acute toxicity; treatment outcome; antitumor activity

**For citation:** Treshchalin Michael I., Polozkova Vasilisa A., Yazeryan Sofiya G., Kalishyan Michael S., Pereverzeva Eleonora R. Intraperitoneal administration as an alternative to intravenous for classical antitumor cytostatics at the preclinical stage of study. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (11–12): 24–32. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-24-32>. EDN: JUZUSH. (in Russian)

## Введение

В доклинических исследованиях препаратов, ориентированных на парентеральное применение, основными путями введения служат внутривенный (в/в) или внутрибрюшинный (в/б) [1, 2]. Для в/в применения препаратов у мелких лабораторных животных используют инъекции в хвостовую вену, в сердце и в глазной синус. Особенности последних двух путей введения являются высокая сложность проведения процедуры, травматичность для животного. Ещё одной особенностью введения в глазной синус является ограниченный объём вещества, что лимитирует разовую дозу. Внутрисердечное введение предусматривает необходимость наркоза и также ограничивает вводимый объём, хотя и в меньшей степени [3]. В/в (в случае введения в хвостовую вену) и в/б пути введения схожи по параметрам фармакокинетики. Введённые вещества сначала попадают в порталный кровоток и метаболизируются в печени, прежде чем попасть в основное кровяное русло, что имеет большее значение при исследовании новых лекарственных средств, являющихся пролекарствами или обладающих нейротоксичностью. При в/б введении, ввиду большой резорбционной способности брюшины, эффект сходен с эффектом при в/в введении препаратов. Различие состоит в том, что при в/в введении препарат прямо попадает в системный кровоток (100% биодоступность) и, соответственно, быстро доставляется к органу-мишени. При в/б введении всасывание происходит через сосуды брыжейки, висцеральную и париетальную брюшину. Это приводит к уменьшению биодоступности на 20–50%. В/в

путь введения технически более сложен. Он требует более длительной фиксации животного, а также тщательного обучения и постоянной практики исполнителя, чтобы обеспечить точное введение запланированной дозы. Кроме того, внутривенно невозможно вводить препараты с низкой растворимостью [4, 5].

Доклинические исследования включают в себя субхронические и хронические эксперименты с необходимостью ежедневного введения препаратов. Многократные инъекции или постановка катетера в хвостовую вену могут приводить к спазму вены и локальным тромбозам. Кроме того, использование в/в катетера ограничивает число животных в одной клетке. Это осложняет возможность использования в/в введения при курсовом применении препаратов, тогда как в/б введения можно производить с необходимой частотой.

Несмотря на то, что в/б путь введения прост в освоении, быстр, подходит для длительных опытов и оказывает незначительное стрессовое воздействие на лабораторных грызунов, его применение в экспериментальных исследованиях часто ставится под сомнение. Для обоснования возможности использования в/б введения в качестве альтернативы в/в нами было принято решение провести сравнительное исследование острой токсичности и противоопухолевой эффективности для этих путей введения. С целью установления сходства и различий между ними были выбраны актуальные противоопухолевые препараты из разных классов: антрациклиновый противоопухолевый антибиотик доксорубицин, алкилирующий противоопухолевый препарат

циклофосфамид и антимаетаболит 5-фторурацил [6, 7]. Выбор этих препаратов обусловлен данными литературы, которые демонстрируют чувствительность к ним лимфолейкоза Р388 [8–10]. Поскольку эти препараты являются ярко выраженными представителями своих классов соединений, данные, полученные для них, можно экстраполировать на другие соединения этих классов.

Цель исследования — оценка возможности использования внутрибрюшинного введения как альтернативы внутривенному в доклинических исследованиях на примере острой токсичности и противоопухолевой эффективности классических цитостатиков.

Задачи:

- оценить влияние пути введения на параметры острой токсичности доксорубина, циклофосфамида и 5-фторурацила на мышах;
- на модели перевиваемого внутрибрюшинно лимфолейкоза Р388 мышей оценить влияние пути введения на противоопухолевую эффективность доксорубина, циклофосфамида и 5-фторурацила при однократном применении в идентичных дозах.

## Материал и методы

**Животные.** Исследования проведены на мышах самках BDF<sub>1</sub> (C<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub> × DBA<sub>2</sub>), массой 18–22 г, полученных из Питомника ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России «Андреевка». В каждом эксперименте для сравнения путей введения использовали животных, прибывших в один день. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИНА», соответствующих Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [11]. Кормление животных осуществляли в соответствии с межгосударственным стандартом (ГОСТ 34088-2017 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за сельскохозяйственными животными»). Суточный рацион на всём протяжении исследования включал лабораторный экструзированный гранулированный корм (ГОСТ Р 51849-2001 «Продукция комбикормовая. Информация для потребителя. Общие требования») и питьевую водопроводную воду *ad libitum* (ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля»). Мониторинг температуры и влажности осуществляли с помощью

климатической установки, температура воздуха составляла 18–22°C, относительная влажность 50–65%. В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и 8–10-кратная смена объёма воздуха в час. Условия содержания животных соответствовали требованиям, действующим в РФ [1–14], и международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [15]. После двухнедельного карантина здоровых животных вводили в эксперимент. Проект исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБНУ «НИИНА» (протокол №2 от 16.09.2024).

**Препараты.** Препараты доводили до необходимой концентрации с помощью изотонического раствора натрия хлорида и вводили в/в в хвостовую вену или в/б однократно с помощью пластикового одноразового шприца (таблица).

При выборе доз и концентрации препаратов в растворе исходили из рекомендуемых объёмов введения, расчётных токсических доз, указанных в паспортах безопасности, и данных литературы по противоопухолевой эффективности [16–21].

**Противоопухолевая эффективность.** В опытах использовали штамм перевиваемого внутрибрюшинно лимфолейкоза мышей Р388 из Коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, прогностически значимый для доклинических исследований потенциальных противоопухолевых средств. Штамм прививали внутрибрюшинно по одному миллиону клеток в день «ноль». Лечение производили через 24 ч после перевивки опухоли. Число животных составило по 10 особей в опытных группах и по 15 в контрольных. Для оценки противоопухолевого эффекта при внутривенном и внутрибрюшинном введении использовали критерий увеличения продолжительности жизни Т/С («treatment/control»), выраженный в процентах и вычисляемый по формуле:

$$T/C\% = (СПЖ_{\text{опыта}} / СПЖ_{\text{контроля}}) \times 100\%,$$

где СПЖ — средняя продолжительность жизни в днях, Т/С% контроля = 100% для мышей с в/б трансплантированным лимфолейкозом Р388 [1].

Достоверность различий оценивали с помощью критерия Фишера и Стьюдента при  $p \leq 0,05$ .

**Острая токсичность.** Острую токсичность исследовали по методу Литчфилда и Уилкоксона [1]. После двухнедельного карантина из клинически здоровых мышей формировали группы по 6 животных в каждой. Наблюдение за состоянием и поведением животных производили в течение 3 ч после введения препарата и далее ежедневно. Отмечали число павших животных и сроки их гибели, один раз в неделю регистрировали массу тела. Павших мышей, а также животных, выживших через 30 дней после начала эксперимента, вскрывали, оценивали состояние внутренних органов и определяли массу почек, печени, тимуса, сердца, селезёнки. Массовые коэффициенты

### Концентрации и дозы использованных препаратов Concentrations and doses of the drugs used

Препарат	Концентрация, %	Тип эксперимента	Путь введения	Дозы, мг/кг
Доксорубин [ДОКС]. Доксорубин-ЛЭНС	0,5	Острая токсичность	В/б	6, 12, 14, 16, 20
			В/в в хвостовую вену	6, 12, 14, 16, 20
		Противоопухолевая эффективность	В/б	10
			В/в в хвостовую вену	10
Циклофосфамид [ЦФ]. Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый	2	Острая токсичность	В/б	200, 300, 350, 400, 500
			В/в в хвостовую вену	200, 300, 350, 400, 500
		Противоопухолевая эффективность	В/б	200
			В/в в хвостовую вену	200
5-Фторурацил-ЛЭНС [5-ФУ]. (5-Фторурацил) раствор для внутрисосудистого введения 50 мг/мл	2	Острая токсичность	В/б	300, 350, 375, 400, 500
			В/в в хвостовую вену	300, 350, 400, 500, 600
		Противоопухолевая эффективность	В/б	120
			В/в в хвостовую вену	120

органов (МК%) рассчитывали как отношение массы органа к массе тела, выраженное в процентах. Расчёт токсических доз производили с помощью программы «StatPlus»© 2006.

Статистическую обработку производили с использованием показателей среднего арифметического ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $m$ ):

$$m = \frac{s}{\sqrt{n - 1}}$$

где  $s$  — стандартное отклонение;  $n$  — число животных в группе.

## Результаты и обсуждение

**Доксорубин (ДОКС).** В эксперименте по изучению острой токсичности ДОКС, введённый в/в в дозе 20 мг/кг, вызывал гибель животных от «на игле» до третьих суток после введения. Непосредственно после введения мыши становились вялыми, принимали боковое положение, у них развивалось учащённое дыхание, затем оно становилось слабым, и наступало апноэ, дыхание и сердечная деятельность прекращались. На вскрытии наблюдали полнокровие органов брюшной полости и лёгких, сердце в систоле. Выявленные признаки характерны для сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной нейротоксическим действием. В дозе 16 мг/кг гибель животных наступала на 1–3 сутки при схожей клинической картине и состоянии внутренних органов. У выживших мышей наблюдали адинамию. Более низкие дозы, 12 и 14 мг/кг, вызывали гибель на 8–10 сутки после введения на фоне потери массы тела до 30%, что, по-видимому, связано с гастроинтестинальной токсичностью. Доза 6 мг/кг гибели не вызвала, токсическое действие проявилось в виде задержки прироста массы тела в течение 2 нед. Пробит-анализ и расчётные дозы представлены на рис. 1.

Картина гибели животных при в/б введении ДОКС была такой же, как при в/в, однако гибель при применении препарата в дозах 20 мг/кг и 16 мг/кг наступала позже (1–6 сутки и 2–3 сутки соответственно), а при введении более низких доз — несколько раньше. При этом потеря массы тела была более значительной — до 45%, хотя задержка прироста массы тела также сохранялась до 14 сут. Пробит-анализ и расчётные дозы представлены на рис. 1.

Выжившие животные были подвергнуты эвтаназии. Вскрытие показало, что макроскопическая картина внутренних органов для в/б пути введения не отличалась от в/в. Массовые коэффициенты внутренних органов (МК%) практически не различались при использованных путях введения.

Как показало исследование, расчётные токсические дозы ДОКС практически не зависели от пути введения. Различия наблюдались в сроках наступления гибели. ДОКС, введённый в/в в высоких смертельных дозах, вызывал гибель мышей от нескольких секунд («на игле») до третьих суток, что объясняется мгновенным достижением максимальной концентрации препарата в крови, тогда как в/б введение инициировало гибель на несколько часов позже, что связано с более медленным всасыванием препарата через сосуды брыжейки. Полученные данные позволяют предположить, что причиной смерти животных от высоких смертельных доз является острая сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная нейротоксическим действием. Как в/в, так и в/б введения в более низких дозах приводили к гибели с 6 по 10 сутки, на фоне гастроинтестинальной и гематотоксичности, что проявилось снижением массы тела и МК% селезёнки.

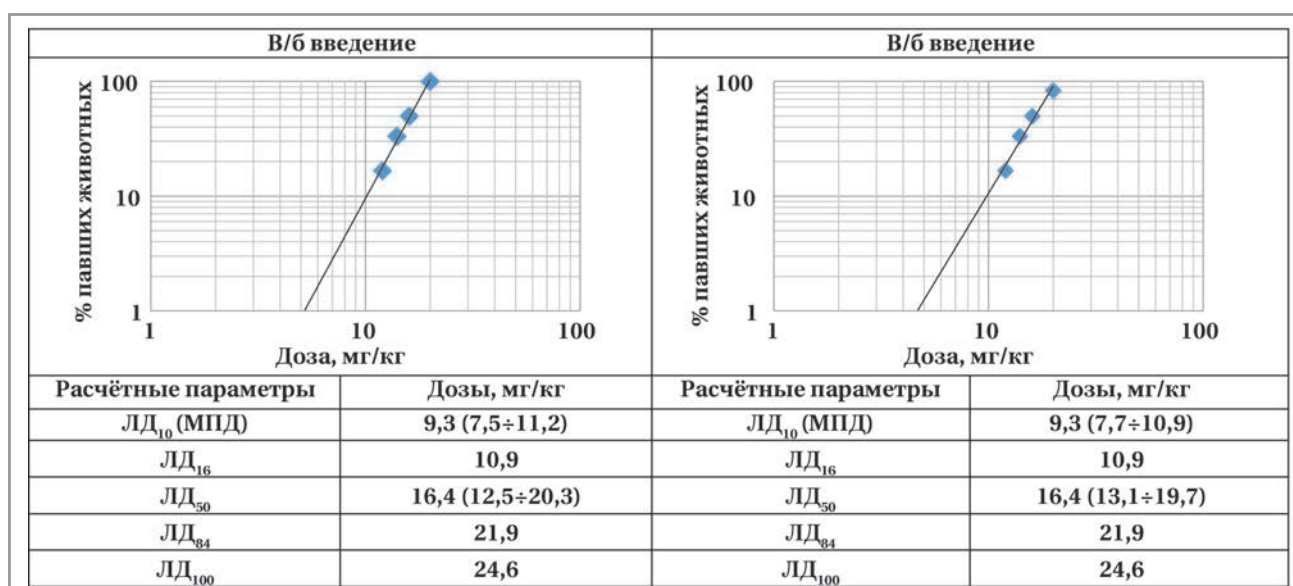


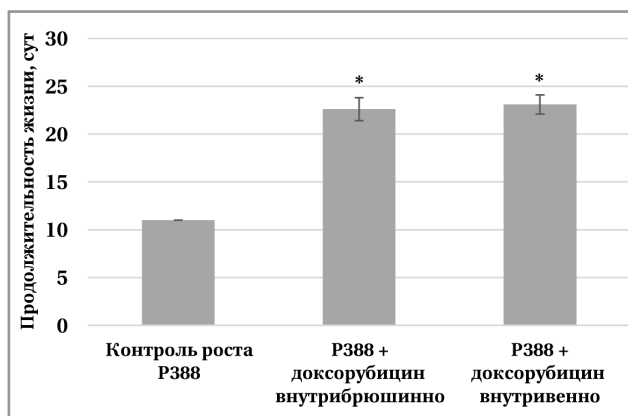
Рис. 1. Пробит-анализ и расчётные токсические дозы для в/в и в/б применения ДОКС.

Fig. 1. Probit analysis and calculated toxic doses for intravenous and intraperitoneal administration of DOX.

При определении противоопухолевой эффективности показатель Т/С% у мышей с перевитым в/б Р388 при в/в и в/б путях введения ДОКС был приблизительно одинаков и составил 205% для в/б и 210% для в/в введения, что более чем в два раза превышает Т/С% контроля. Таким образом, как при в/в, так и при в/б путях введения ДОКС в дозе 10 мг/кг был получен выраженный противоопухолевый эффект при отсутствии достоверных различий по СПЖ и Т/С% (рис. 2).

**Циклофосамид (ЦФ).** В результате исследования острой токсичности показано, что ЦФ, введённый в/в в дозе 500 мг/кг, вызывал гибель животных от «на игле» до 30 мин после введения. Непосредственно после введения у мышей наблюдали адинамию, клонические судороги, переходящие в тонические. Затем животные принимали боковое положение, возникало дыхание Чейн-Стокса, переходящее в апноэ, после чего дыхательная и сердечная деятельность прекращалась, и наступала гибель животного. На вскрытии обнаружено полнокровие сосудов, сердце в систоле. В дозе 400 мг/кг гибель наступала с 1 по 3 сут на фоне вялости и адинамии животных. Клиническая картина гибели от высоких токсических доз является характерной для сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной нейротоксичностью. Более низкие токсические дозы приводили к гибели животных с 3 до 6 сут на фоне диареи, снижения массы тела на 10–15% и снижению МК% селезёнки до 0,11–0,33%. Доза 200 мг/кг не вызывала гибели, но приводила к задержке прироста массы тела в течение 2 нед. Пробит-анализ и расчётные дозы представлены на рис. 3.

При в/б введении ЦФ картина гибели была схожей, однако гибель наступала несколько



**Рис. 2.** Средняя продолжительность жизни мышей с в/б перевитым лимфолейкозом Р388 при различных путях введения ДОКС в дозе 10 мг/кг.

**Примечание.** Здесь и на рис. 4, 6: \* — различия с контролем достоверны при  $p \leq 0,05$ .

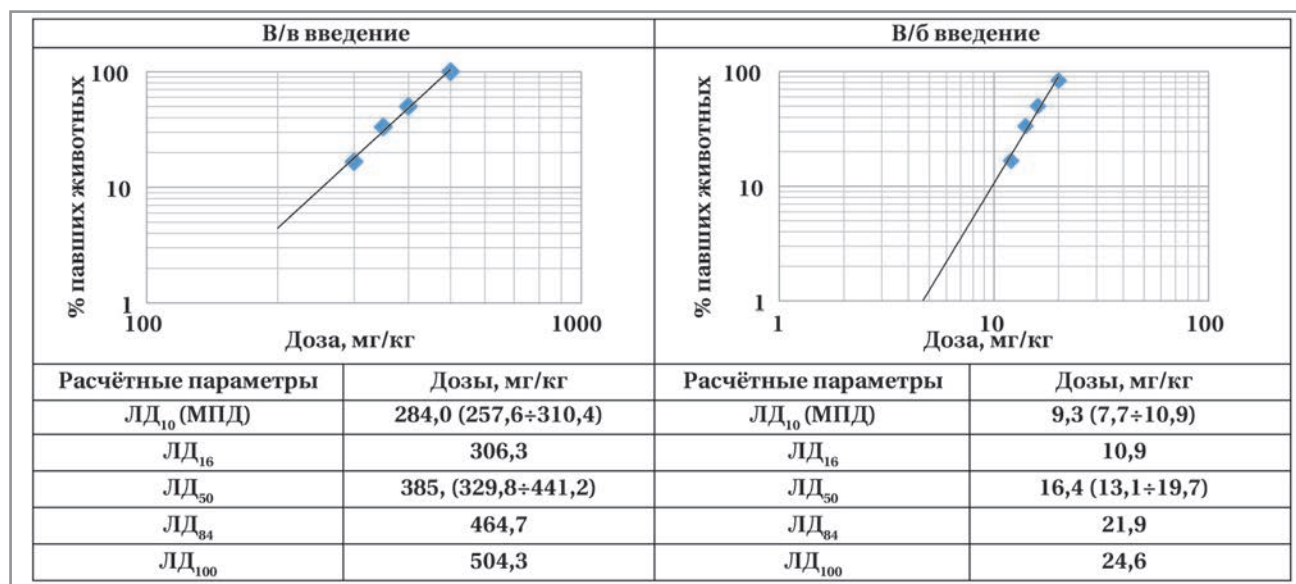
**Fig. 2.** Average lifespan of mice with P388 lymphocytic leukemia transplanted intraperitoneally after various routes of administration of DOX at a dose of 10 mg/kg.

**Note.** \* — differences from control are significant at  $P \leq 0.05$ .

позже. Для высоких доз (400 мг/кг и 500 мг/кг) отсрочка составила одни сутки, а для более низких (300 мг/кг и 350 мг/кг) — 2–3 сут (см. рис. 3).

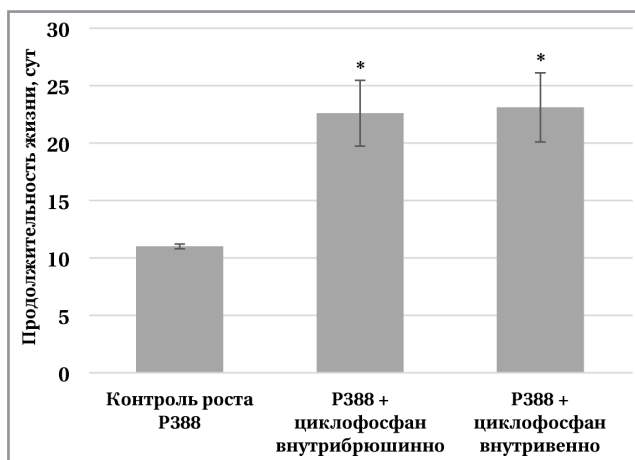
На 30-е сутки выжившие животные были подвергнуты эвтаназии. Состояние внутренних органов мышей и величина их МК% практически не зависела от пути введения.

При в/в пути введения расчётные токсические дозы ЦФ были приблизительно на 15–20 мг/кг выше по сравнению с дозами, полученными для в/б пути введения. Основные различия наблюдали в сроках наступления гибели, что обусловлено скоростью попадания препарата в кровоток.



**Рис. 3.** Пробит-анализ и расчётные токсические дозы для в/в и в/б применения ЦФ.

**Fig. 3.** Probit analysis and calculated toxic doses for intravenous and intraperitoneal administration of CP.



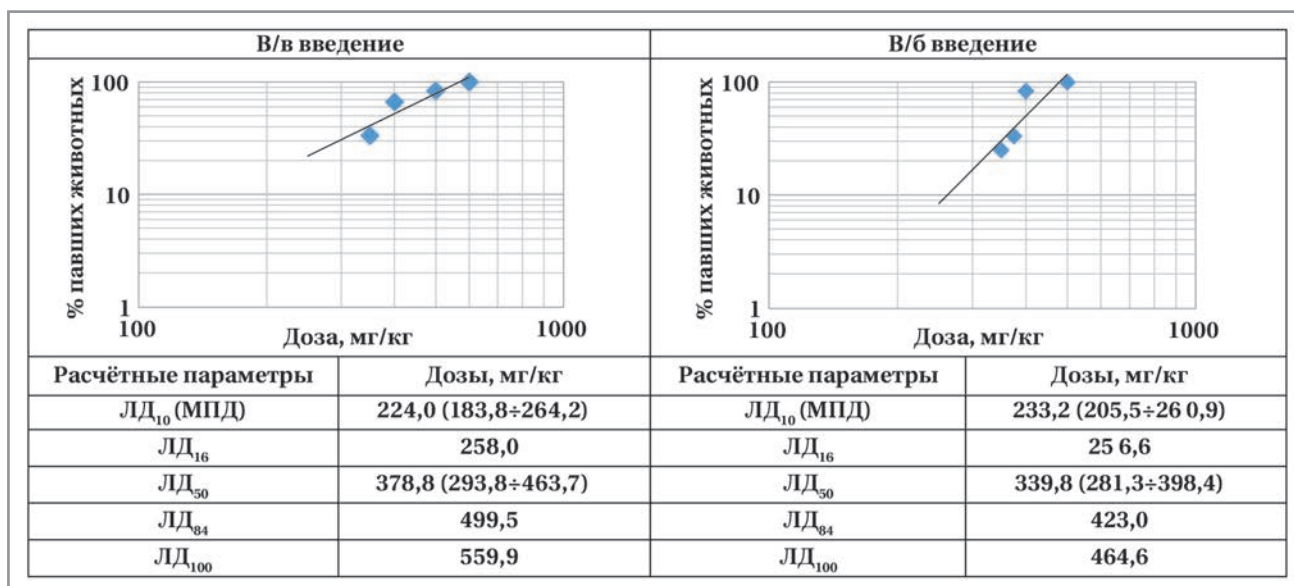
**Рис. 4. Средняя продолжительность жизни мышей с в/б перевитым лимфолейкозом P388 при различных путях введения ЦФ в дозе 200 мг/кг.**  
**Fig. 4. Average lifespan of mice with P388 lymphocytic leukemia transplanted intraperitoneally after various routes of administration of 200 mg/kg CP.**

Высокие токсические дозы при в/в введении вызывали гибель «на игле» и в течение 30 мин после введения, тогда как при в/б введении гибель начиналась на 1-е сутки и продолжалась до 3. Клиническая картина гибели на ранних сроках характерна для сердечно-сосудистой недостаточности и нейротоксичности. В дальнейшем сроки гибели практически не различались (3–6 сутки). Гибель сопровождалась снижением массы тела примерно на 15% и МК% селезёнки до 0,12%, что может свидетельствовать о гастроинтестинальной и гематотоксичности. Несмертельная токсическая доза 200 мг/кг вне зависимости от пути введения приводила к задержке прироста массы тела до 14 сут.

Расчётные токсические дозы близки для обоих путей введения.

ЦФ в эксперименте по изучению противоопухолевой эффективности при в/в и в/б путях введения показал приблизительно одинаковое достоверное увеличение продолжительности жизни мышей. СПЖ в опытных группах более чем на 100% превышала СПЖ контроля. При в/в введении показатель Т/С% составил 261,4%, при в/б — 285,2%. Анализ полученных результатов свидетельствует о выраженном достоверном противоопухолевом эффекте при однократном применении ЦФ в дозе 200 мг/кг и об отсутствии достоверных различий в СПЖ при в/в и в/б путях введения ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

**5-фторурацил (5-ФУ).** В эксперименте по изучению острой токсичности 5-ФУ, введённый в/в в дозах 350–600 мг/кг, вызывал гибель животных в течение второй недели (7–15) после введения при значительной потере массы тела (до 40%). Непосредственно после введения поведение мышей не изменялось, однако с увеличением дозы наблюдали снижение двигательной активности, потребления корма и воды, массы тела в течение 7–14 дней. В дозе 600 мг/кг гибель наступала на 6–9 сутки при потере массы тела на 25–30%. На вскрытии павших животных выявлены: сердце в диастоле, полупустой кишечник с жидким содержимым. МК% тимуса снижен до 0,006%, МК% селезёнки до 0,11%. Клиническая картина гибели свидетельствует о гастроинтестинальной и выраженной гематологической токсичности. Более низкие дозы препарата приводили к гибели до 15 сут при схожих клинических проявлениях. Доза 300 мг/кг гибели не вызвала. Животные теряли в массе тела до 14 сут. Пробит-анализ и расчётные дозы представлены на рис. 5.



**Рис. 5. Пробит-анализ и расчётные токсические дозы для в/в и в/б применения 5-ФУ.**  
**Fig. 5. Probit analysis and calculated toxic doses for intravenous and intraperitoneal administration of 5-FU.**

5-ФУ, введённый в/б в дозах 350–500 мг/кг, вызывал гибель животных на 7–17 сут после введения. В течение 7–14 дней наблюдали снижение массы тела, потребления корма и воды, двигательной активности животных, величина которого зависела от дозы препарата. На вскрытии павших животных наблюдали картину, схожую с таковой при в/в введении — МК% селезёнки снижен до 0,5%, МК% тимуса до 0,03%. Доза 300 мг/кг не приводила к гибели, но вызвала задержку прироста массы тела до 14 сут. (см. рис. 5).

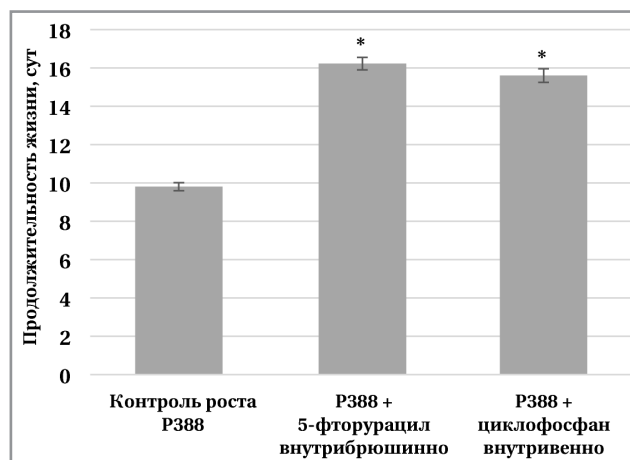
На 30-е сутки выжившие животные были подвергнуты эвтаназии. При вскрытии макроскопическая картина внутренних органов животных, получивших в/б и в/в введение препарата, была идентична. МК% практически не зависели от пути введения.

Расчётные токсические дозы 5-ФУ различаются, что подтверждается более пологим расположением аппроксимирующей прямой на пробите для в/в пути введения (см. рис. 5). При в/б пути введения наблюдали увеличение токсичности и меньший диапазон смертельных токсических доз. Разброс между ЛД<sub>10</sub> и ЛД<sub>100</sub> при в/в введении составил 335,9 мг/кг, при в/б — 231,4 мг/кг. При практически одинаковых МПД разница между расчётными ЛД<sub>50</sub> составила 40 мг/кг, а между ЛД<sub>100</sub> — почти 100 мг/кг. Это может быть обусловлено более длительным поддержанием высокой токсической концентрации препарата в системном кровотоке в силу более медленного всасывания из брюшной полости [5]. По-видимому, токсичность высоких доз препарата при в/в введении ниже по сравнению с в/б путём введения, т. к. токсическая концентрация препарата в крови находится меньшее количество времени за счёт короткого периода полувыведения (в начальной фазе для в/в введения он составляет 8–22 мин, а при в/б введении этот срок увеличивается более чем в 1,5 раза) [5, 22].

При введении аналогичных доз клиническая картина гибели была схожа. Различия наблюдались в сроках наступления гибели: при в/б введении она наступала примерно на четверо суток позже, чем при в/в.

Эксперимент по определению противоопухолевой эффективности 5-ФУ показал, что СПЖ мышей с перевитым в/б Р388 при в/в и в/б путях введения 5-ФУ в дозе 120 мг/кг практически одинакова. Она более чем на 55% превышает СПЖ контроля. При в/в введении критерий Т/С% составил 159,2, при в/б — 165,5. Можно говорить о достоверном противоопухолевом эффекте при однократном применении 5-ФУ в дозе 120 мг/кг и об отсутствии достоверных различий в СПЖ при в/в и в/б путях введения 5-ФУ ( $p > 0,05$ ) (рис. 6).

Таким образом, проведённые исследования не выявили достоверных различий в противоопухолевой эффективности между в/в и в/б пу-



**Рис. 6.** Средняя продолжительность жизни мышей с в/б перевитым лимфолейкозом Р388 при различных путях введения 5-ФУ в дозе 120 мг/кг

**Fig. 6.** Average lifespan of mice with P388 lymphocytic leukemia transplanted intraperitoneally with different routes of administration of 5-FU at a dose of 120 mg/kg.

тями введения изученных препаратов при однократном применении в терапевтической дозе на модели лимфолейкоза Р388.

Расчётные дозы острой токсичности для использованных противоопухолевых препаратов также практически не зависели от пути введения, однако сроки проявления токсических эффектов при в/б введении были несколько большими, что, по-видимому, обусловлено особенностями фармакокинетики препаратов при изученных путях введения. При в/в пути введения высоких доз часто наблюдали гибель раньше, чем при в/б. При более низких дозах сроки и клиническая картина гибели совпадали в большинстве случаев. Для ДОКС наблюдаемая токсичность была сопоставима при использованных путях введения. При в/б введении ЦФ токсичность препарата была меньше, чем при в/в. Для 5-ФУ наблюдали большую токсичность при в/б введении. Это может быть связано с различиями как в механизме действия, так и в фармакокинетики препаратов [23, 24].

Таким образом, хотя виды токсичности, характерные для использованных препаратов, описаны в литературе и проявляются как при в/в, так и при в/б путях введения [25, 26], в/б путь введения не может в полной мере служить альтернативой при исследованиях острой токсичности для представителей этих классов. Однако он может быть использован в ситуациях, когда длительное в/в введение затруднено, например, в субхронических и хронических экспериментах, где не используются высокие токсические дозы.

Несмотря на то, что, согласно методическим рекомендациям, в/в путь введения остаётся приоритетным, полученные результаты дают возможность использования в/б пути как обоснованной альтер-

нативы. По-видимому, имеет смысл продолжить сравнение эффективности и токсичности других противоопухолевых препаратов, а также для препаратов других классов при этих путях введения.

## Выводы

1. В/б путь введения может быть использован как альтернатива в/в при экспериментальном определении противоопухолевой активности для алкилирующих агентов, противоопухолевых антибиотиков и антиметаболитов.

2. В/б путь введения может являться альтернативой в/в при изучении острой токсичности противоопухолевых антибиотиков.

3. Параметры острой токсичности алкилирующих агентов и антиметаболитов зависят от пути введения. Однако на начальных этапах фармакологических исследований веществ со сложными физико-химическими свойствами в/в путь введения может быть заменён в/б.

4. В/б путь введения может быть использован в качестве альтернативы в/в в экспериментах, где целью является оценка эффекта соединения, определение диапазона эффективных доз и режимов применения, а также при токсикологических исследованиях, требующих регулярного/длительного введения.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Трещалин М. И. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ по-

лученных данных, написание текста рукописи; Полозкова В. А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; Язерян С. Г. — получение данных для анализа, анализ полученных данных; Калишьян М. С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных; Переверзева Э. Р. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Финансирование.** Данное исследование было проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

## Additional information

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** Treshchalin M. I. — research design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; Polozkova V. A. — research design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained; Yazyeryan S. G. — obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; Kalishyan M. S. — obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; Pereverzeva E. R. — research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript.

**Acknowledgments.** This study was conducted with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

## Литература/References

1. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Том 1. М.: Гриф и К; 2012 [Mironov A. N., Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Moscow: Grif and K; 2012. (in Russian)]
2. Samimi S., Taheri A., Davari Tanha F. Comparison between intraperitoneal and intravenous lidocaine for postoperative analgesia after elective abdominal hysterectomy, a double-blind placebo controlled study. J Family Reprod Health. 2015; 9 (4): 193–198.
3. Макаренко И. Е., Авдеева О. И., Ванатиев Г. В., Рыбакова А. В., Ходько С. В., Макарова М. Н. и др. Возможные пути и объёмы введения лекарственных средств лабораторным животным. Международный вестник ветеринарии. 2013; 3: 72–78. [Makarenko I. E., Avdeeva O. I., Vapatiev G. V., Rybakova A. V., Khod'ko S. V., Makarova M. N. et al. Vozmozhnyye puti i obemyu vvedeniya lekarstvennykh sredstv laboratornym zhyvotnym. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2013; 3: 72–78. (in Russian)]
4. Guirguis E, Bolduc V, Slarve M. J., Zhou H., Muntoni F, Bönnemann C. G. Consistent delivery of adeno-associated virus via lateral tail-vein injection in adult mice. J Vis Exp. 2024; (210). doi: 10.3791/66934.
5. Al Shoyaib A., Archie S. R., Karanyan V. T. Intraperitoneal route of drug administration: should it be used in experimental animal studies? Pharm Res. 2019; 23; 37 (1): 12. doi: 10.1007/s11095-019-2745-x.
6. Переводчикова Н. И., Горбунова В. А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2; 2005. [Perevodchikova N. I., Gorbunova V. A. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolovaniy. Moscow: Practical Medicine, 2; 2005. (in Russian)]
7. Трякин А. А., Бесова Н. С., Волков Н. М., Гладков О. А., Карасева В. В., Сакаева Д. Д. и др. Общие принципы противоопухолевой лекарст-

- венной терапии. Злокачественные опухоли. 2024; 14 (3s2-1): 33–46. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-01 [Tryakin A. A., Besova N. S., Volkov N. M., Gladkov O. A., Karaseva V. V., Sakaeva D. D. et al. Obshchiye printsipy protivoopukholevoy lekarstvennoy terapii. Malignant Tumors. 2024; 14 (3s2-1): 33–46. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-01 (in Russian)]
8. Мешалкин Ю. П., Халикова Т. А., Кулакова Е. В., Короленко Т. А. Эффективная редукция опухоли при экспериментальном лейкозе под действием циклофосфана и лазерного облучения. Сибирский онкологический журнал. 2004; 1: 12–17 [Meshalkin Yu. P., Khalikova T. A., Kulakova E. V., Korolenko T. A. Effektivnaya reduktsiya opukholi pri eksperimentalnom leykoze pod deystviyem tsiklofosfana i lazernogo oblu-cheniya. Siberian Journal of Oncology. 2004; 1: 12–17. (in Russian)]
9. Ganapathi R., Reiter W., Krishan A. Intracellular adriamycin levels and cytotoxicity in adriamycin-sensitive and adriamycin-resistant P388 mouse leukemia cells. J Natl Cancer Inst. 1982; 68 (6): 1027–1032.
10. Mitsuhashi J., Inaba M. Mechanism for resistance to 5-fluorouracil in P388 leukemia cells. J Pharmacobiodyn. 1991; 14 (10): 577–581. doi: https://doi.org/10.1248/bpb1978.14.577.
11. СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. n51. «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Доступно по: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=3521](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3521). Ссылка активна на: 10.10.2025. [SP 2.2.1.3218-14 from 29.08.2014 n51. «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i soderzhaniiyu eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivariyev)». Dostupno po: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=3521](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3521). Ssylka aktivna na: 10.10.2025. (in Russian)]

12. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/). Ссылка активна на: 10.10.2025 [Federal Law of Russian Federation №61-F3 from 12 April 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». Dostupno po: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/). Ssylka aktivna na: 10.10.2025 (in Russian)].
13. Национальный стандарт Российской Федерации Г. О.СТР 53434-2009 от 2 декабря 2009 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики». Доступно по: [https://rososts.ru/file/gost/19/020/gost\\_r\\_53434-2009.pdf](https://rososts.ru/file/gost/19/020/gost_r_53434-2009.pdf). Ссылка активна на: 10.10.2025. [National Standard of Russian Federation G. O.STR 53434-2009 from 2 Dec 2009 «Principy nadelzhazhchej laboratornoj praktiki». Dostupno po: [https://rososts.ru/file/gost/19/020/gost\\_r\\_53434-2009.pdf](https://rososts.ru/file/gost/19/020/gost_r_53434-2009.pdf). Ssylka aktivna na: 10.10.2025. (in Russian)]
14. *Большаков О. П., Незнанов Н. Г., Бабаханян Р. В.* Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных. Качественная клиническая практика. 2008; 1:58–61 [*Bolshakov O. P., Neznanov N. G., Babakhanyan R. V.* Didakticheskiye i eticheskiye aspekty provedeniya issledovaniy na biomodelyakh i na laboratornykh zhivotnykh. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = High-Quality Clinical Practice. 2008; 1: 58–61. (in Russian)]
15. Garant.ru [интернет]. Информационно-правовой портал: Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [доступ 24.09.2025]. Доступ по ссылке <https://base.garant.ru/4090914/> [Garant.ru [internet]. Informationsionno-pravovoy portal: Evropejskaya konventsiya o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh ETS N 123 (Strasbourg, 18 marta 1986 g.) (dostup 24.09.2025). Dostup po ssylke <https://base.garant.ru/4090914/>]
16. Obaid.info [Internet]. The Discreet Pharmacist: Material safety data sheet of doxorubicin hydrochloride injection [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://www.obaid.info/pdf/M%20MS/D/Doxorubicin-Injectable.pdf>
17. Pfizer.com [Internet]. Pfizer: Material safety data sheet of cyclophosphamide powder for injection [cited 2025 Sep 24]. Available from: [https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material\\_safety\\_data/pz00021.pdf](https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/pz00021.pdf)
18. Obaid.info [Internet]. The Discreet Pharmacist: Safety data sheet of Fluorouracil Injection [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://www.obaid.info/pdf/M%20MS/F/Fluorouracil-Injectable.pdf>
19. *Аникин И. В., Гончаров Н. В., Тындык М. Л., Войтенко Н. Г., Плисс Г. Б., Забешинский М. А. и др.* Влияние фтороацетата натрия и метформина на противоопухолевую активность циклофосфамида на модели аутохтонной саркомы мышей. Вопросы онкологии. 2014; 60 (4): 515–517 [*Anikin I. V., Goncharov N. V., Tyndyk M. L., Voytenko N. G., Pliss G. B., Zabezhinsky M. A. et al.* Vliyaniye ftoratssetata natriya i metformina na protivopukhlevuyu aktivnost tsiklofosfamida na modeli avtohtonnoy sarkomy myshey. Issues of Oncology. 2014; 60 (4): 515–517. (in Russian)]
20. Патент РФ на изобретение №2714137/27.09.2019. Бюл. №5. *Ипатова О. М., Тихонова Е. Г., Санжаков М. А., Терешкина Ю. А., Кострюкова Л. В., Короткевич Е. И. и др.* Фосфолипидная композиция доxorубина для лечения больных раком молочной железы. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2714137C1>. Ссылка активна на 10.10.2025. [*Patent R. U.S. №2714137/27.09.2019. Byul. №5. Ipatova O. M., Tikhonova E. G., Sanzhakov M. A., Tereshkina Yu. A., Kostryukova L. V., Korotkevich E. I. et al.* Phospholipid composition of doxorubicin for treating patients with breast cancer. Dostupno po: <https://patenton.ru/patent/RU2714137C1>. Ssylka aktivna na 10.10.2025. (in Russian)]
21. *Wampler G. L., Carter W. H. Jr., Campbell E. D.* Combination of 5-fluorouracil and cyclophosphamide in L1210 and P388 leukemias with changes in optimum treatments as a function of the age of the L1210 tumor at first treatment. Cancer Invest. 1987; 5 (6): 523–533. doi: 10.3109/07357908709020311.
22. Rlsnet.ru [интернет]. Регистр лекарственных средств: Фторурацил-РОНЦ — инструкция по применению [доступ 24.09.2025]. Доступ по ссылке <https://www.rlsnet.ru/drugs/ftoruracil-ronc-66309>. [Rlsnet.ru [internet]. Registr lekarstvennykh sredstv: Ftururatsil-RONTs — instruksiya po primeneniyu [dostup 24.09.2025]. Dostup po ssylke <https://www.rlsnet.ru/drugs/ftoruracil-ronc-66309>]
23. *Glaholm J., Leach M. O., Collins D., Al Jehazi B., Sharp J. C., Smith T. A. et al.* Comparison of 5-fluorouracil pharmacokinetics following intraperitoneal and intravenous administration using *in vivo* 19F magnetic resonance spectroscopy. Br J Radiol. 1990; 63 (751): 547–553. doi: 10.1259/0007-1285-63-751-547.
24. *Toide H., Akiyoshi H., Minato Y., Okuda H., Fujii S.* Comparative studies on the metabolism of 2-(tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and 5-fluorouracil. Gan. 1977; 68 (5): 553–60.
25. *Futami H., Jansen R., MacPhee M. J., Keller J., McCormick K., Longo D. L. et al.* Chemoprotective effects of recombinant human IL-1 alpha in cyclophosphamide-treated normal and tumor-bearing mice. Protection from acute toxicity, hematologic effects, development of late mortality, and enhanced therapeutic efficacy. J Immunol. 1990; 145 (12): 4121–30.
26. *Базиков И. А., Бейер Э. В., Лукинова В. В., Мальцев А. Н.* Сравнительная оценка острой токсичности доxorубина и его нiosомальной формы. Медицинский вестник северного Кавказа. 2015; 10 (4 (38)): 403–406. [*Bazikov I. A., Beyer E. V., Lukinova V. V., Maltsev A. N.* Comparative evaluation of acute toxicity doxorubicin and its in niosomes. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2015; 10 (4 (38)): 403–406. (in Russian.)]

Поступила/Received 10.10.2025  
Принята в печать/Accepted 28.10.2025

## Информация об авторах

*Михаил Иванович Трещалин* — к. б. н., научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5652-8686. ResearcherID: AAS-8124-2021. Elibrary SPIN-код: 7397-1713. Scopus Author ID: 57189525842

*Василиса Антоновна Полозкова* — к. б. н., научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8643-6427. ResearcherID: ABG-7281-2021. Elibrary SPIN-код: 6387-3419. Scopus Author ID: 57427732000

*София Георгиевна Язерян* — аспирант по научной специальности 3.3.6. — Фармакология. Клиническая фармакология в ФГБНУ «НИИНА», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8781-6376. ResearcherID: OLR-7730-2025. Elibrary SPIN-код: 1900-5524. Scopus Author ID: 59492805300

*Михаил Сергеевич Калишьян* — к. б. н., заведующий vivарием лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0006-1206-9373. ResearcherID: OLR-9761-2025. Elibrary SPIN-код: 6464-0367

*Элеонора Рафаиловна Переверзева* — д. б. н., заведующая лабораторией фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7368-9695. ResearcherID: S-3375-2016. Elibrary SPIN-код: 9950-9002. Scopus Author ID: 7003601197

## About the authors

*Michael I. Treshchalin* — Ph. D. in Biology, Researcher at the Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5652-8686. ResearcherID: AAS-8124-2021. Elibrary SPIN-код: 7397-1713. Scopus Author ID: 57189525842

*Vasilisa A. Polozkova* — Ph. D. in Biology, Researcher at the Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8643-6427. ResearcherID: ABG-7281-2021. Elibrary SPIN-код: 6387-3419. Scopus Author ID: 57427732000

*Sofiya G. Yazeryan* — Post-graduate Student in a scientific specialty 3.3.6 — Pharmacology, Clinical Pharmacology, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8781-6376. ResearcherID: OLR-7730-2025. Elibrary SPIN-код: 1900-5524. Scopus Author ID: 59492805300

*Michael S. Kalishyan* — Ph. D. in Biology, Head of the vivarium at the Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0006-1206-9373. ResearcherID: OLR-9761-2025. Elibrary SPIN-код: 6464-0367

*Eleonora R. Pereverzeva* — D. Sc. in Biology, Head of the Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow Russia. ORCID: 0000-0001-7368-9695. ResearcherID: S-3375-2016. Elibrary SPIN-код: 9950-9002. Scopus Author ID: 7003601197