

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕМАКСОЛА КАК ПРЕПАРАТА ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАДИЦИОННОЙ И ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛИ

О. А. Безбородова¹, Е. Р. Немцова¹, Ю. Б. Венедиктова¹, Р. И. Якубовская¹,
Л. Н. Александрова², А. Л. Коваленко²

Цель исследования — экспериментальное изучение детоксицирующего и химиомодифицирующего действия ремаксола при традиционной и высокодозной химиотерапии на модели перевиваемой опухоли у мышей. Проведено экспериментальное изучение влияния ремаксола в сравнении с гептралом на токсическое и терапевтическое действие цитостатических средств гемзара, ластета и метотрексата при традиционном и высокодозном режимах их применения у мышей с привитым лимфолейкозом Р-388. Показано, что ремаксол оказывает детоксицирующее действие в отношении изученных цитостатиков, которое снижается в ряду: гемзар > ластет > метотрексат. Ремаксол биологически значимо увеличивает эффективность гемзара в традиционном и высокодозном режимах, что проявляется в замедлении темпа роста опухолей и увеличении продолжительности жизни животных при сочетанном введении препаратов. Это, по-видимому, обусловлено влиянием ремаксола на механизм противоопухолевого действия гемзара. При сочетании с ластетом и метотрексатом ремаксол не изменяет их эффективность. Детоксицирующее и химиомодифицирующее действие ремаксола более выражено по сравнению с гептралом в отношении изученных цитостатиков.

Ключевые слова: цитостатики, ремаксол, экспериментальная химиотерапия опухоли, детоксицирующее действие

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время высокодозная полихимиотерапия (ВД-ХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток стала общепризнанным и распространенным методом лечения агрессивных лимфом, миеломной болезни, рецидивов и прогностически неблагоприятных форм лимфогранулематоза. Однако использование химиопрепаратов в высоких дозах наряду с усилением противоопухолевого эффекта вызывает не только значительное повреждение кроветворных клеток костного мозга и длительное угнетение кроветворения, что сопровождается тяжелыми инфекционными и геморрагическими осложнениями, но индуцирует также токсические осложнения со стороны других органов и тканей: печени, почек, кишечника. В патогенезе этих осложнений важную роль играют окислительные процессы, вызывающие метаболические расстройства. Агрессивная химиотерапия способствует активации окисления

на фоне угнетения антиокислительных процессов. Традиционно применяемые средства детоксицирующей терапии — антиоксидантные витамины, мексидол — недостаточно эффективны. Наиболее перспективным представляется применение гепатопротектора гептрала. Включение его в схему поддерживающей терапии больных лимфопролиферативными заболеваниями с печеночной недостаточностью, индуцированной полихимиотерапией, способствовало снижению интоксикации [4]. Однако терапевтическая эффективность этого препарата также недостаточно высока, поэтому актуальной является разработка новых лекарственных средств и схем поддерживающей терапии, которые позволят снизить токсичность интенсивных схем химиотерапии без уменьшения их терапевтической эффективности у больных онкогематологическими заболеваниями [3, 5, 9, 10].

В последние годы в качестве препарата для лечения заболеваний, сопровождающихся поражением печени, а также при интоксикациях различной степени тяжести хорошо зарекомендовало себя отечественное метаболическое средство ремаксол (ЛСР-00934/09, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) [2, 7, 8]. Препарат предназначен для лечения гепатитов в схемах комплексной терапии. С целью расширения показаний к применению ремаксола и оценки возможности применения его в онкологии при стандартной химиотерапии

¹ Отделение модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии (руководитель — проф. Р. И. Якубовская) ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена», 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3.

² ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», 191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 112.

у больных со злокачественными новообразованиями нами ранее были начаты экспериментальные исследования на моделях животных с перевиваемыми опухолями. Показано, что ремаксол оказывает детоксицирующее действие в отношении цитостатика цисплатина, не снижая его терапевтической эффективности и не стимулируя рост различных по гистогенезу опухолей [1].

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение детоксицирующего и химиомодифицирующего действия ремаксола при традиционной и высокодозной химиотерапии с включением цитостатических препаратов, используемых в онкогематологии, на модели перевиваемой опухоли у мышей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали раствор для инфузий “Ремаксол” состава: янтарная кислота — 5,28 г, N-метилглюкамин (меглумин) — 8,725 г, рибоксин (инозин) — 2 г, метионин — 0,75 г, никотинамид — 0,25 г (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия).

Препарат сравнения — гепатопротектор гептрал (“Хоспира С. П. А.”, Италия).

Противоопухолевые препараты: метотрексат — средство из группы антиметаболитов — антагонистов фолиевой кислоты (“ВероФарм”, Россия), гемзар (гемцитабин) — аналог нуклеотида деоксицитидина, относящийся к группе антиметаболитов (“Лилли Франс САС”, Франция), ластет (этопозид) — полусинтетическое производное подофиллотоксина, оказывающее цитостатическое действие за счет повреждения ДНК (Япония).

Лабораторные животные ($n = 360$) — половозрелые мыши BDF₁, массой 20 – 22 г, полученные из Научного центра биомедицинских технологий РАМН.

Перевиваемую опухоль мышей лимфолейкоз Р388, полученную из лаборатории опухолевых штаммов РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, поддерживали *in vivo* по общепринятой методике в лаборатории модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена на линейных животных [5]. В опытах использовали 2-ой — 8-ой пассажи *in vivo*.

Таблица 1. Влияние ремаксола и гептрала на терапевтическое действие гемзара у животных с лимфолейкозом Р-388

№	Группа животных	Разовая доза цитостатика (мг/кг)	Разовая (курсовая) доза ремаксола/гептрала	Объем опухоли (мм ³)/торможение роста опухоли (%)			СПЖ, сут	УПЖ, %
				срок наблюдения, сут				
				7	14	21		
1	Контроль (Р-388)			153 ± 98	368 ± 157	915 ± 697	22,1 ± 1,0	
2	Гемзар	120	—	26 ± 17* 83	204 ± 65 45	606 ± 231 34	23,4 ± 1,0	5,4
3	Гемзар + ремаксол	120	50 мл/кг (250 мл/кг)	25 ± 21* 84	153 ± 59* 59	546 ± 111 40	24,4 ± 1,0	9,9
4	Гемзар + гептрал	120	100 мг/кг (500 мг/кг)	21 ± 7* 86	144 ± 69* 61	467 ± 109 49	24,0 ± 1,0	8,1
5	Гемзар	241	—	3 ± 1* 98	82 ± 48* 78	402 ± 171* 56	25,0 ± 6,0	12,6
6	Гемзар + ремаксол	241	50 мл/кг (250 мл/кг)	3 ± 1* 98	55 ± 39* 78	141 ± 27* 85	25,6 ± 7,0	15,3
7	Гемзар + гептрал	241	100 мг/кг (500 мг/кг)	5 ± 4* 97	151 ± 41* 59	412 ± 39* 55	24,0 ± 1,0	8,1
8	Гемзар	529	—	0 100	23 ± 4* 94	96 ± 10* 90	12,2 ± 10,0	— 45,0
9	Гемзар + ремаксол	529	50 мл/кг (250 мл/кг)	0 100	12 ± 5*,** 97	48 ± 9*,** 95	22,4 ± 12,0**	0,9
10	Гемзар + гептрал	529	100 мг/кг (500 мг/кг)	0 100	24 ± 4* 93	— 93	15,6 ± 2,0	— 29,7
11	Ремаксол	—	50 мл/кг (250 мл/кг)	107 ± 31 30	293 ± 61 20	807 ± 96 12	22,0 ± 2,0	0
12	Гептрал	—	100 мг/кг (500 мг/кг)	135 ± 45 12	306 ± 101 17	809 ± 245 12	22,0 ± 3,0	0

Примечания. Здесь и в табл. 2: 1. Мыши BDF₁, самки с опухолью Р-388.
 2. Ремаксол вводили внутривенно ежедневно в течение 5-ти дней в разовой дозе 50 мл/кг (курсовая доза 250 мл/кг).
 3. Гептрал вводили внутривенно ежедневно в течение 5-ти дней в разовой дозе 100 мг/кг (курсовая доза 500 мг/кг). Лечение начинали через 24 ч после перевивки опухоли.
 4. * — отличие от группы животных, которым вводили физраствор, статистически значимо (U — критерий, $p < 0,05$).
 5. ** — отличие от группы животных, которым вводили противоопухолевый препарат в монорегиме, статистически значимо (U — критерий, $p < 0,05$).

Выведение из опыта осуществляли путем помещения животных в камеру, содержащую пары эфира для наркоза.

Исследования проводили на мышцах с Р-388, привитой подкожно. Лечение начинали через 24 ч после трансплантации опухоли.

Противоопухолевые препараты вводили внутривенно однократно в дозах 1/2 МПД, МПД и LD₅₀: гемзар — 120, 241 и 529 мг/кг, соответственно; ластет — 25, 50 и 100 мг/кг, соответственно; метотрексат — 63, 126 и 206 мг/кг, соответственно.

Ремаксол вводили внутривенно через 1 ч после цитостатика и далее в течение последующих 4-х дней в разовой дозе 50 мл/кг (курсовая доза — 250 мл/кг).

Гептрал вводили в том же режиме, что и ремаксол, в разовой дозе 100 мг/кг (курсовая доза — 500 мг/кг). Физиологический раствор вводили в объеме, соответствующем объему введения препарата.

Схема эксперимента: цитостатик однократно (через 24 ч после перевивки опухолевого материала); через 1 ч ремаксол (физраствор или гептрал) и далее в течение последующих 4-х дней один раз в сутки.

Экспериментальные группы включали по 10 животных.

Объем опухоли определяли по формуле: $V = abc$, где a , b и c — длина, ширина и высота опухолевого узла [6].

Оценку эффективности терапии проводили по торможению роста опухоли (ТРО, %), средней продолжительности жизни (СПЖ, сут) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ, %) животных. Биологически значимым считали ТРО > 50 %, УПЖ > 25 %.

Влияние гепатопротекторов на переносимость противоопухолевого лечения в режиме высокодозной химиотерапии (детоксицирующее действие) оценивали по количеству павших животных и срокам их гибели.

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (М) и стандартную ошибку среднего (m). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica ver. 7.0. Достоверность отличий между группами данных оценивали с применением *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна-Уитни в зависимости от числа наблюдений и характера распределения величин параметров в группе. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На модели химиотерапии гемзаром в высокой дозе (529 мг/кг) выявлено выраженное детоксицирующее действие обоих гепатопротекторов. Гибель животных в ранний срок наблюдения (до 7-х суток) составила 80 % в группе “гемзар”, 20 % — в группе “гемзар + ремаксол” и отсутствовала в этот период в группе “гемзар + гептрал”.

Таблица 2. Влияние ремаксала и гептрала на терапевтическое действие ластета у животных с лимфолейкозом Р-388

№	Группа животных	Разовая доза цитостатика (мг/кг)	Разовая (курсовая) доза ремаксала/гептрала	Объем опухоли (мм ³)/торможение роста опухоли (%)			СПЖ, сут	УПЖ, %
				срок наблюдения, сут				
				7	14	21		
1	Контроль (Р-388)			157 ± 24	671 ± 187	1850 ± 528	22,0 ± 2,0	
2	Ластет	25	—	28 ± 15* 82	411 ± 93 39	1306 ± 213 29	23,0 ± 1,0	5,0
3	Ластет + ремаксол	25	50 мл/кг (250 мл/кг)	36 ± 24* 77	283 ± 154* 58	1009 ± 589 45	25,0 ± 3,0	13,6**
4	Ластет + гептрал	25	100 мг/кг (500 мг/кг)	32 ± 19* 80	235 ± 136* 64	672 ± 355* 64	26,0 ± 4,0	18,2**
5	Ластет	50	—	2 ± 1* 99	215 ± 162* 68	1027 ± 261* 44	26,0 ± 3,0	18,2
6	Ластет + ремаксол	50	50 мл/кг (250 мл/кг)	0 100	93 ± 28*,** 86	838 ± 459* 55	27,0 ± 1,0	22,7
7	Ластет + гептрал	50	100 мг/кг (500 мг/кг)	2 ± 1* 99	91 ± 36*,** 86	705 ± 285* 62	26,0 ± 1,0	18,2
8	Ластет	100	—	0 100	12 ± 3* 98	420 ± 112* 77	21,0 ± 6,0	-4,5
9	Ластет + ремаксол	100	50 мл/кг (250 мл/кг)	0 100	0 100	378 ± 35* 80	28,0 ± 5	27,2**
10	Ластет + гептрал	100	100 мг/кг (500 мг/кг)	0 100	9 ± 3 99	506 ± 104* 73	24,0 ± 2	9,0
11	Ремаксол	—	50 мл/кг (250 мл/кг)	131 ± 41 17	563 ± 107 16	1791 ± 256 3	22,0 ± 2,0	0
12	Гептрал	—	100 мг/кг (500 мг/кг)	135 ± 33 14	564 ± 96 16	1714 ± 304 7	22,0 ± 3,0	0

Результаты исследования влияния ремаксола на терапевтическое действие гемзара у животных с Р-388 представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы выраженность модифицирующего действия ремаксола в отношении гемзара возрастала по мере увеличения применяемых доз цитостатика.

При введении цитостатика в высокой дозе (529 мг/кг) наблюдалась достоверная разница в темпах роста опухолей в группах “гемзар” и “гемзар + ремаксол”: средний объем опухолей в контрольной группе без модификатора (гемзар) достоверно превышал таковой в опытной группе (гемзар + ремаксол), составляя на 14-е сутки 23 ± 4 и 12 ± 5 мм³, соответственно, а на 21-е сутки — 96 ± 10 и 48 ± 9 мм³, соответственно. Модифицирующее действие ремаксола способствовало также увеличению средней продолжительности жизни животных в этой группе до $22,4 \pm 12$ сут, что статистически значимо отличается от СПЖ в контрольной группе животных, леченных только гемзаром в высокой дозе ($12,2 \pm 10$ сут, $p < 0,05$), и соответствует СПЖ контрольных животных с опухолью, получавших физиологический раствор (табл. 1). В то же время введение гептрала в сочетании с гемзаром не замедляло рост опухолей и не способствовало увеличению продолжительности жизни животных: в группе сравнения “гемзар + гептрал” 100 % животных погибли в течение 19 дней, а продолжительность их жизни ($15,6 \pm 2$ сут) не отличалась от таковой в группе “гемзар” ($12,2 \pm 10$ суток), табл. 1.

Химиомодифицирующее действие ремаксола при сочетании его с гемзаром в терапевтической дозе (МПД, 241 мг/кг) проявлялось в биологически значимом торможении роста опухоли (ТРО — 85 %) до 21-х суток наблюдения, тогда как в других группах животных ТРО в этот срок наблюдения составляло 55 – 56 %, но не привело к увеличению продолжительности жизни животных (табл. 1).

Введение ремаксола на фоне еще меньшей дозы гемзара — 1/2 МПД (120 мг/кг) не изменяло терапевтическое действие цитостатика — ТРО и УПЖ не различались в контрольных и опытных группах (табл. 1).

Таким образом, ремаксол оказывает модифицирующее действие в отношении гемзара, максимально выраженное при применении цитостатика в высокодозном режиме, снижая его токсичность и повышая эффективность.

В табл. 2 представлены данные по влиянию ремаксола в сравнении с гептралом на терапевтическое действие ластета у животных с Р-388.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, модифицирующее действие ремаксола наиболее ярко проявилось при сочетании с ластетом, примененным в дозе 100 мг/кг (LD_{50}), аналогично модификации гемзара.

Введение ластета в монорежиме в разовой дозе 100 мг/кг вызывало потерю массы тела животных, значительное снижение двигательной активности и 60 %

гибель животных к 14-м суткам наблюдения. При сочетанном применении ремаксола с ластетом токсическое действие последнего значительно снижалось: гибель животных уменьшалась до 10 %, что сопровождалось увеличением продолжительности жизни животных на 27,2 %. В группе сравнения гибель животных, получавших гептрал и ластет, снижалась до 20 %, однако без существенного увеличения продолжительности жизни мышей (УПЖ 9 %).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, снижение токсичности ластета под влиянием как ремаксола, так и гептрала не приводило к уменьшению его терапевтической эффективности. Противоопухолевый эффект проявлялся как при индивидуальном применении ластета в дозе 100 мг/кг, так и в сочетании с гепатопротекторами, однако различия в терапевтическом эффекте (по ТРО) между группами были незначительными: ТРО на 21-е сутки наблюдения в группе животных, леченных ластетом, составляло 77 %, а в группах животных, которым вводили ремаксол или гептрал в сочетании с ластетом — 80 и 73 %, соответственно.

Таким образом, модифицирующее действие ремаксола в отношении ластета проявлялось в снижении его токсичности. Следует отметить, что хотя он не увеличивал терапевтическую эффективность цитостатика, но и не снижал ее.

Изучение модифицирующего влияния ремаксола на токсическое и терапевтическое действие метотрексата показало, что ремаксол, а также препарат сравнения гептрал не снижают острое токсическое действие антиметаболита, используемого в режиме высокодозной химиотерапии (УПЖ в группах “метотрексат”, “метотрексат + ремаксол” и “метотрексат + гептрал” составило – 48,4, – 33,3 и – 38,9 %, соответственно). Таким образом, детоксицирующее действие ремаксола в отношении метотрексата проявляется в слабой степени.

Включение ремаксола или гептрала в схемы лечения не ослабляет противоопухолевое действие метотрексата, однако модифицирующее действие ремаксола в отношении эффективности метотрексата выражено слабо. Ремаксол в сочетании с метотрексатом в дозе 250 мг/кг (МПД) лишь способствует увеличению ТРО (на 14-е сутки наблюдения ТРО в группе “метотрексат + ремаксол” составило 88 %, в группе “метотрексат” — 60 %, на 21-е сутки — 65 % и 55 %, соответственно), однако без изменения средней продолжительности жизни животных (15,1 суток в обеих группах).

Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что максимально выраженное модифицирующее действие ремаксола наблюдается в отношении гемзара. Увеличение терапевтического эффекта гемзара под влиянием ремаксола обусловлено механизмом действия обоих препаратов. В организме происходит внутриклеточное превращение действующего вещества гемзара в активные бифосфатные и трифосфатные нуклеотиды, которые ингибируют рибонукле-

отидредуктазу и конкурируют с дезоксицитидинтрифосфатом за встраивание в цепь ДНК. Учитывая спектр биологической активности действующих компонентов ремаксола, можно предположить, что в присутствии этого метаболического средства образование би- и трифосфатных нуклеотидов происходит с большей эффективностью, что повышает противоопухолевое действие. В отношении других исследованных цитостатиков — ластета и метотрексата ремаксол оказывает, по-видимому, только детоксицирующее действие (более выраженное — в отношении ластета, слабое — в отношении метотрексата), не влияя на механизм цитостатической активности.

Учитывая результаты настоящего исследования, полученные ранее данные о детоксицирующем эффекте ремаксола в отношении цисплатина, а также отсутствие стимулирующего действия в отношении экспериментальных опухолей — лимфолейкоза Р-388, карциномы легкого LLC, саркомы S37 и меланомы В16 [4], можно рекомендовать проведение клинических исследований ремаксола в качестве детоксицирующего лекарственного средства у пациентов с онкологическими, в том числе онкогематологическими, заболеваниями, находящихся на химиотерапевтическом лечении с использованием интенсивных и высокодозных режимов.

ВЫВОДЫ

1. Ремаксол оказывает детоксицирующее действие в отношении изученных цитостатиков, которое снижается в ряду гемзар > ластет > метотрексат, по результатам оценки летальности: в группе “гемзар (LD₅₀) + ремаксол” средняя продолжительность жизни животных увеличивается в 1,8 раза по сравнению с таковой в группе “гемзар (LD₅₀)”, в группе “ластет (LD₅₀) + ремаксол” — в 1,7 раза по сравнению с таковой в группе “ластет (LD₅₀)”, в группе “метотрексат (LD₅₀) + ремак-

сол” — в 1,3 раза по сравнению с таковой в группе “метотрексат (LD₅₀)”.

2. Ремаксол оказывает выраженное влияние на терапевтическую эффективность гемзара, применяемого как в традиционном, так и в высокодозном режиме, что проявляется в замедлении темпа роста опухолей и увеличении продолжительности жизни животных при сочетанном введении препаратов. При сочетании с ластетом и метотрексатом ремаксол не изменяет их терапевтическую эффективность.

3. Ремаксол оказывает более выраженное модифицирующее действие в отношении изученных цитостатиков по сравнению с гептралом, что выражается как в большем снижении токсичности при сочетании с ремаксомом, так и в большем его влиянии на терапевтическую эффективность цитостатиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Безбородова, Е. Р. Немцова, Л. Н. Александрова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 26 – 31 (2011).
2. А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. И. Григорьева и др., *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*, № 5, 60 – 65 (2010).
3. В. М. Городецкий, *Гематол. и трансфузиол.*, № 1, 11 – 15 (1998).
4. В. Б. Ларионова, Э. Г. Горожанская, *Фарматека*, 37 – 43 (2008).
5. С. В. Моисеев, *Клин. фармакол. и тер.*, **14**(1), 10 – 14 (2005).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005).
7. Д. С. Суханов, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 8, 35 – 38 (2010).
8. Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов и др., *Клин. мед.*, № 1, 62 – 66 (2010).
9. S. Amptoulach, N. Tsavaris, *Chemotherapy Research and Practice*, V, 2011, Article ID 843019, 5 pages. Doi: 10.1155 / 2011 / 843019.
10. M. J. Hassett, S. R. Rao, S. Brozovic, et al., *The Oncologist*, **16**, 378 – 387 (2011).

Поступила 20.11.12

EXPERIMENTAL STUDY OF REMAXOL AS A DRUG FOR SUPPORTIVE THERAPY IN TRADITIONAL AND HIGH-DOSE TREATMENT OF TUMORS

O. A. Bezborodova¹, E. R. Nemtsova¹, Yu. B. Venediktova¹, R. I. Yakubovskaya², L. N. Aleksandrova², and A. L. Kovalenko²

¹ P. A. Herzen Oncology Research Institute, Moscow, 125284 Russia

² POLISAN Company, Ligovskii prosp. 112, St. Petersburg, 191119, Russia

We have experimentally investigated the detoxifying and modifying effects of remaxol in the framework of traditional and high-dose chemotherapy in mice with transplanted tumors. The influence of remaxol in comparison with heptal was studied on the toxic and therapeutic action of cytostatic drugs gemzar, lastet (etoposide), and methotrexate during their traditional and high-dose administration in mice with transplanted P388 lympholeukosis. Remaxol demonstrated a detoxifying action with respect to these cytostatic agents, which decreased in the following series: gemzar lastet methotrexate (according to the results of lethality evaluation). Remaxol significantly increased the therapeutic efficacy of gemzar used in both traditional and high-dose regimes. This was manifested by slowing down tumor growth and increasing animal lifetime during combined administration of the drugs. This may be due to the remaxol potentiation of the antitumor effect of gemzar. In combination with lastet and methotrexate, remaxol does not alter their therapeutic efficacy. The detoxifying action of remaxol with respect to these cytostatics is more pronounced than that of heptal.

Keywords: cytostatic agents; remaxol; experimental antitumor chemotherapy; detoxifying action