

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко**
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

Медико-биологические проблемы

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

Reviews and problem articles

- A.V. Rozhko**
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

Medical-biological problems

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiyev**
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

В.А. Мельник Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников	67	V.A. Melnik Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren	
Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости	72	E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development	
О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова Противоопухолевающая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i>	81	O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment	
В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс»	88	V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus»	
Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения	96	L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation	

Клиническая медицина

Clinical medicine

А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь	102	A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus	
С.В. Зыблева Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки	113	S.V. Zybleva Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation	
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка	122	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium	

М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы	130	M.V. Linkov, I.V. Veyalkin, D.K. Novik, N.N. Usova Epidemiological characteristics of multiple myeloma in the Republic of Belarus for 2010-2019	
Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста	135	E.A. Polyakova, D.V. Ostrousko, M.V. Stegantseva, I.E. Guryanova, Y.V. Tsimokhava, M.V. Belevtsev Evaluation of the content of circular DNA molecules T- and B-receptor (TREC / KREC) in newborns of different gestational ages	
И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области	143	I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, M.G. Rusalenko Metabolic risk components in young adults of Gomel region	
М.М. Шепетько, И.О. Стома Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями	151	M.M. Schepet'ko, I.O. Stoma Prolonged SARS-CoV-2 shedding at COVID-19 infection in patients with oncohematological diseases	
Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами	157	Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, O.P. Loginova Features of sensitivity to antimicrobial drugs of bacterial isolates obtained from wound swabs from patients with extensive and local wounds	
Обмен опытом		Experience exchange	
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси	168	Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus	
Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев)	175	E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)	

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *in vivo*

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Беларусь

В статье представлены данные экспериментального исследования на лабораторных животных с асцитной опухолью яичника по изучению противоопухолевой эффективности химиотерапевтических препаратов в условиях общей гипертермии. При оценке интегрального показателя (площади под кинетической кривой роста опухоли и индекса роста опухоли) для всех исследуемых химиопрепаратов отмечены статистически значимые отличия по сравнению с контролем. Сравнение групп с введением препаратов, без и с гипертермией между собой показало статистически значимое улучшение результатов при использовании гипертермии для ифосфамида ($p=0,045$), циклофосфамида ($p=0,007$), карбоплатина ($p=0,005$) и оксалиплатина ($p=0,047$), что свидетельствует об усилении гипертермией противоопухолевого эффекта этих препаратов.

Ключевые слова: опухоль яичника, химиотерапевтические препараты, общая гипертермия, эксперимент

Введение

Одной из основных проблем в лечении рака яичников является лечение пациентов с прогрессированием опухолевого процесса. Наименее благоприятно протекает болезнь в тех ситуациях, когда прогрессирование наступает уже в ходе первичного лечения либо в течение полугода после его окончания. Причиной этого является развитие химиорезистентности опухоли, для преодоления которой может быть использована общая гипертермия [2, 5-9]. Но для этого надо выбрать химиотерапевтические препараты, используемые в клинике для лечения рака яичников, противоопухолевая эффективность которых повышается в условиях гипертермии.

Проведенные в РНПЦ ОРМ им. Н.Н. Александрова исследования по определению эффективности химиотерапевтических препаратов и гипертермии (ГТ) в эксперименте *in vitro* [4] показали, что по критериям ИК₅₀ и ИК₉₀, т.е. в отношении пролиферации опухолевых клеток, коэффициент температурного усиления превысил 2,0 для доксорубина и гемцитабина, 4,0 –

для карбоплатина, винорельбина, ифосфамида, оксалиплатина ($p<0,01$). Причем для оксалиплатина коэффициент температурного усиления ИК₉₀ составил 7,2. По критерию ЛК₅₀ (гибели клеток) эффективность действия винорельбина в условиях температуры 42°C увеличилась, по сравнению с температурой 37°C, в 1,2 раза, карбоплатина и оксалиплатина – в 1,3 раза, доцетаксела – в 1,4 раза ($p<0,01$). Таким образом, по результатам исследования в эксперименте *in vitro* на опухолевых клетках HeLa самыми эффективными химиотерапевтическими препаратами в условиях повышенной температуры оказались карбоплатин, винорельбин и оксалиплатин. При сочетании этих препаратов с гипертермией наблюдалось статистически значимое усиление их цитостатического действия и увеличение цитотоксического действия ($p<0,01$). Актуально изучение эффективности этих химиопрепаратов с гипертермией в эксперименте на лабораторных животных.

Цель исследования – изучить в эксперименте *in vivo* на лабораторных животных с асцитной опухолью яичника противоопу-

холевую эффективность цитостатиков в условиях общей гипертермии.

Материал и методы исследования

Исследования *in vivo* проведены на 149 белых беспородных крысах-самках разведения вивария РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Все манипуляции с экспериментальными животными проводили в соответствии с международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (г. Страсбург, 18.03.1986)). Крысам переливали асцитную опухоль яичника внутривентриально, вводя 0,5 мл асцитной жидкости, полученной на 8-10 день после трансплантации. Гипертермическое воздействие осуществляли путем использования водяной бани с циркуляцией EXATERM U3 (Julabo, Германия). Крыс погружали в воду до уровня верхних конечностей и выдерживали при температуре воды 42°C в течение 30 минут. Гипертермию проводили на фоне искусственной гипергликемии, которую создавали путем внутривенного введения 10 г/кг глюкозы (в физиологическом растворе, объемом 5 мл/100 г массы тела) на протяжении 3 ч непосредственно перед гипертермическим воздействием.

Животные были разделены на 21 группу, по 7-8 крыс в каждой группе: группа интактного контроля – крысы без опухоли; контрольная группа – животные с переливаемой асцитной опухолью яичника (без каких-либо воздействий); группа с гипертермией – гипертермическое воздействие; 1-я опытная группа – введение одного из исследуемых химиотерапевтических препаратов (9 подгрупп); 2-я опытная группа – введение одного из исследуемых химиотерапевтических препаратов и гипертермическое воздействие (9 подгрупп). Исследовали действие следующих химиотерапевтических препаратов: циклофосфамид (ЦФ), ифосфамид (ИФ), карбоплатин (КП), доксорубин (ДР), оксалиплатин

(ОП), винорельбин (ВР), этопозид (ЭТ), доцетаксел (ДТ), гемцитабин (ГЦ).

Эксперименты проводили через 24 ч после перевивки крысам асцитной опухолью яичника. Перед воздействием животных вводили в состояние наркоза (5 мг/кг дроперидола и 0,05 мг/кг фентанила, внутримышечно). Химиотерапевтический препарат разводили физиологическим раствором или дистиллированной водой для инъекций и вводили крысам внутривентриально, по 1 мл раствора на каждые 100 г массы тела, непосредственно перед гипертермическим воздействием. После воздействия, 3 раза в неделю, проводили взвешивание животных. В течение 2 месяцев после воздействия отмечали гибель крыс, определяя продолжительность жизни павших животных.

В качестве критериев оценки противоопухолевого эффекта исследовали динамику опухолевого роста по массе асцита, торможение роста опухоли на 9 сутки, продолжительность роста опухоли до массы 15 г, продолжительность задержки роста опухоли, индекс роста опухоли и медиану выживаемости животных.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя программы Excel 2010, Origin Pro 7.0 и Statistica (версия 10).

Результаты исследования

В начале исследования проведено взвешивание крыс после перевивки асцитной опухолью яичника (контрольная группа) и в группе интактного контроля. Изменение массы тела животных в этих группах позволило определить динамику опухолевого роста (рисунок 1). Полученные данные показали, что масса асцита увеличивается с течением времени, начиная с 3-х суток после перевивки опухоли. На 8, 9 и 10 сутки после перевивки асцитной опухоли яичника масса асцита составила 30, 38 и 44 г, что соответствует приемлемым контрольным значениям для данного опухолевого штамма [3]. Продолжительность роста опухоли, определяемая как интервал времени, необходимый для достижения опухолью массы

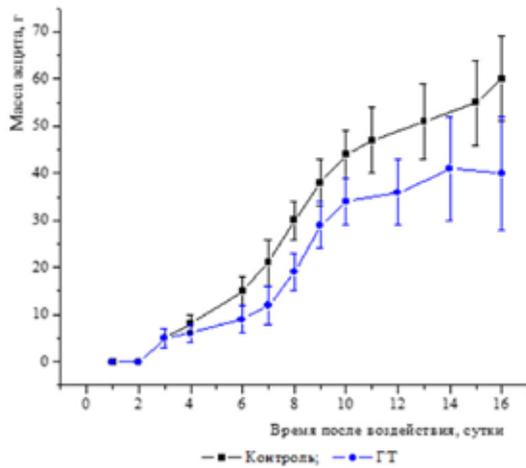


Рисунок 1 – Динамика роста асцитной опухоли яичника крыс в контроле и при гипертермическом воздействии

15 г, для контрольной группы составила $6,0 \pm 0,1$ суток, медиана выживаемости – $12,5$ (95% ДИ 9-18) суток.

Исследование влияния повышенной температуры (42°C , 30 минут) в условиях индуцированной гипергликемии на рост асцитной опухоли яичника показало, что гипертермия в используемом режиме незначительно (на 23,7%) угнетала развитие опухолевого процесса и не обладала значимым отличием от контроля ($p=0,22$) (рисунок 1). Продолжительность роста опухоли составила $7,4 \pm 0,2$ ($p<0,001$), время задержки роста опухоли по сравнению с контролем составило 1,4 суток. Рассчитана площадь под кинетической кривой роста опухоли и индекс роста опухоли (таблица).

Площадь под кинетической кривой роста опухоли в контроле составила $457,5 \pm 89,5$, в группе с гипертермией – $332,5 \pm 71,0$ ($p=0,29$), индекс роста – 72,7%. Из представленных данных видно, что площадь под кривой роста опухоли в группе животных с гипертермией не имела значимых различий с контролем. Медиана выживаемости крыс после гипертермического воздействия практически не изменилась и составила 13 (95% ДИ 12-17) суток.

Результаты исследования динамики опухолевого роста и индекс ро-

ста опухоли после введения крысам химиотерапевтических препаратов, в обычных условиях и при сочетании с гипертермией, представлены в таблице и на рисунке 2.

Циклофосфамид. Введение крысам циклофосфамида в дозе 80 мг/кг приводит к торможению роста опухоли на 71,7%, время задержки роста, по сравнению с контролем, составило 6,9 суток. Продолжительность роста опухоли для контрольной группы составила $6,0 \pm 0,1$ суток, для группы с циклофосфамидом – $12,9 \pm 0,4$ ($p<0,001$). Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе с циклофосфамидом – $139,0 \pm 42,0$, что значительно отличается от контроля ($p=0,008$), индекс роста – 30,4%. Медиана выживаемости животных была практически такой же, как в контроле, и составила 14 (95% ДИ 7-18) суток. При совместном воздействии циклофосфамида и гипертермии торможение роста опухоли увеличилось до 100%, время задержки роста – до 15 суток. Площадь под кинетической кривой роста опухоли составила $1,0 \pm 2,0$ ($p<0,001$), индекс роста – 0,2%. Медиана выживаемости крыс увеличилась на 11,5 суток, по сравнению с контролем, и составила 24 (95% ДИ 19-30). Таким образом, площадь под кинетической кривой в группе с циклофосфамидом ($p=0,008$) и с циклофосфамидом в условиях гипертермии ($p<0,001$) статистически значительно отличается от этого показателя

Таблица – Площадь под кинетической кривой роста опухоли и индекс роста опухоли у подопытных животных

Препараты	Показатели			
	площадь под кривой, г×сутки		индекс роста, %	
	без ГТ	с ГТ	без ГТ	с ГТ
Контроль	457,5±89,5	332,5±71,0	100	72,7
Циклофосфамид	139,0±42,0	1,0±2,0	30,4	0,2
Ифосфамид	27,0±12,0	0,0±0,0	5,9	0
Карбоплатин	246,0±34,0	94,5±27,0	53,8	20,6
Доксорубин	108,0±27,0	41,5±16,0	23,6	9,1
Оксалиплатин	123,0±24,5	54,0±19,0	26,9	11,8
Винорельбин	85,0±38,5	107,0±45,5	18,6	23,4
Этопозид	164,0±51,0	117,0±32,5	35,8	25,6
Доцетаксел	97,0±51,0	81,5±23,5	21,2	17,8
Гемцитабин	111,0±37,5	110,5±43,5	24,3	24,2

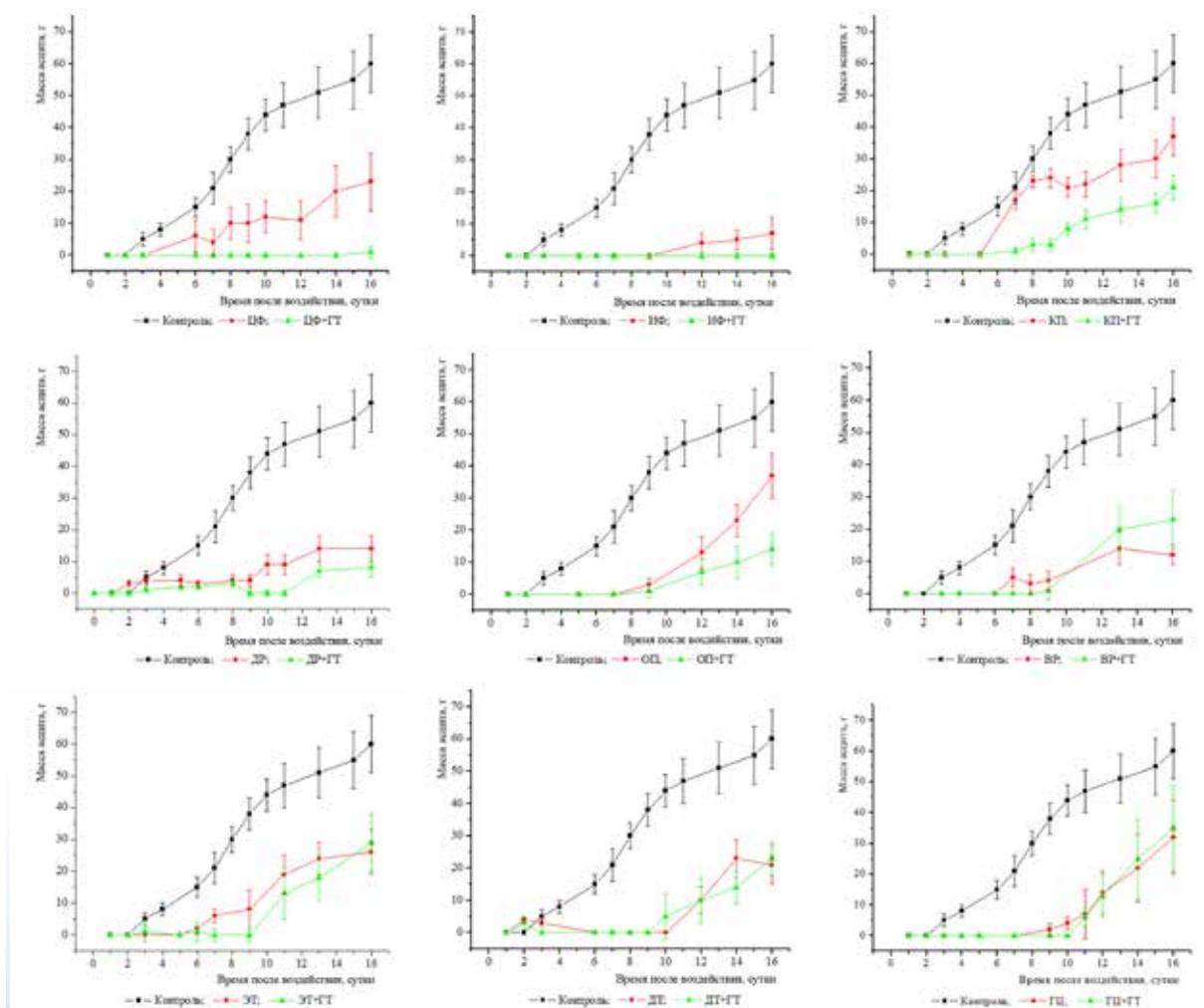


Рисунок 2 – Динамика роста асцитной опухоли яичника крыс при использовании различных химиопрепаратов и гипертермии

теля в контроле. Имеются также значимые различия между этими двумя группами ($p=0,007$), свидетельствующие об усилении гипертермией противоопухолевого эффекта циклофосфида.

Ифосфамид. Ифосфамид в дозе 400 мг/кг, как один, так и в сочетании с гипертермией, вызывал торможение роста опухоли в 100%, время задержки роста опухоли по сравнению с контролем было более 10 суток. Площадь под кинетической кривой роста опухоли составила $27,0 \pm 12,0$ ($p < 0,001$) и $0,0 \pm 0,0$ ($p < 0,001$), соответственно. Индекс роста опухоли – 5,9% и 0%. Сочетание ифосфамида с гипертермией позволило увеличить медиану выживаемости животных на 7,5 суток по сравнению с контролем, и она составила 20 (95% ДИ 14-35) суток. Таким образом, площадь под

кинетической кривой роста опухоли в группе животных с ифосфамидом как одного ($p < 0,001$), так и в сочетании с гипертермией ($p < 0,001$), статистически значительно отличается как от этого показателя в контроле, так и в группах между собой ($p=0,045$).

Карбоплатин. Исследование карбоплатина в дозе 6 мг/кг привело к торможению роста опухоли у 31,6%, время задержки роста составило 0,8 суток. Медиана выживаемости животных увеличилась на 4,5 суток, по сравнению с контролем, составив 17 (95% ДИ 13-25) суток. Площадь под кинетической кривой роста опухоли – $246,0 \pm 34,0$ ($p=0,049$), индекс роста – 53,8%. При совместном воздействии карбоплатина и гипертермии торможение роста опухоли увеличилось до 91,7%, время задержки роста – до 8 суток. При этом продол-

жительность роста опухоли статистически значимо отличалась от использования одного карбоплатина – $14,0 \pm 0,3$ и $6,8 \pm 0,1$ суток, соответственно ($p < 0,001$). Медиана выживаемости животных увеличилась на 8,5 суток, по сравнению с контролем, составив 21 (95% ДИ 22-24) сутки. Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе животных с карбоплатином в условиях гипертермии ($94,5 \pm 27,0$) статистически значимо отличается от этого показателя в контроле ($p = 0,003$). Имеются также значимые различия между карбоплатином без и в условиях гипертермии ($p = 0,005$).

Доксорубицин. Применение доксорубицина в дозе 5 мг/кг без гипертермии привело к 89,5% торможению роста опухоли, с гипертермическим воздействием – к 100%. Увеличение веса животных в течение 9 суток практически отсутствовало, время задержки роста опухоли составило более 10 суток. Медиана выживаемости животных после введения одного доксорубицина увеличилась по сравнению с контролем на 8,5 суток, составив 21 (95% ДИ 19-27) сутки, при совместном воздействии доксорубицина и гипертермии – на 15,5 суток, составив 28 (95% ДИ 22-32) суток. Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе животных с доксорубицином без (108,0±27,0; $p = 0,003$) и в условиях гипертермии ($41,5 \pm 16,0$; $p < 0,001$) значимо отличается от этого показателя в контроле. Индекс роста составил, соответственно, 23,6% и 9,1%. Значимых различий между доксорубицином, без и в условиях гипертермии не получено ($p = 0,058$).

Оксалиплатин. Введение крысам оксалиплатина в дозе 8 мг/кг без гипертермии привело к торможению роста опухоли у 92%, с гипертермическим воздействием – у 97%, время задержки роста опухоли – соответственно, 6,1 и 13 суток. Продолжительность роста опухоли для группы с оксалиплатином составила $12,4 \pm 0,2$ суток, для группы с оксалиплатином в условиях гипертермии – более 16 суток, что статистически значимо отличалось от контроля и между собой ($p < 0,001$). Площадь

под кинетической кривой роста опухоли в группе с оксалиплатином без гипертермии ($123,0 \pm 24,5$; $p = 0,004$) и в условиях гипертермии ($54,0 \pm 19,0$; $p = 0,001$) статистически значимо отличается от контроля. Индекс роста составил, соответственно, 26,9% и 11,8%. Имеются также значимые различия между оксалиплатином, без и в условиях гипертермии ($p = 0,047$), что показывает на усиление гипертермией противоопухолевого эффекта оксалиплатина. Медиана выживаемости при введении оксалиплатина увеличилась, по сравнению с контролем, на 5,5 суток, составив 18 (95% ДИ 15-25) суток. При совместном воздействии оксалиплатина и гипертермии медиана выживаемости животных увеличилась, по сравнению с контролем, на 6,5 суток, составив 19 (95% ДИ 15-25) суток.

Винорельбин. Торможение роста опухоли под действием винорельбина в дозе 1 мг/кг составило 89,7%, при сочетании с гипертермическим воздействием – 97,4%. Время задержки роста опухоли составило – 9 суток, с гипертермией – 6,5 суток. Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе с винорельбином ($85,0 \pm 38,5$; $p = 0,003$) и в условиях гипертермии ($107,0 \pm 45,5$; $p = 0,005$) статистически значимо отличается от контроля. Индекс роста составил, соответственно, 18,6% и 23,4%. Однако эти показатели были идентичными в группах животных с использованием винорельбина, без и в условиях гипертермии ($p = 0,71$). Медиана выживаемости животных увеличилась на 14,5 суток при действии одного винорельбина, при сочетании с гипертермией – на 17,5 суток, по сравнению с контролем, составив 27 (95% ДИ 22-33) и 30 (95% ДИ 23-38) суток.

Этопозид. Введение крысам этопозид в дозе 20 мг/кг привело к торможению роста опухоли на 9 сутки после введения в 77,8%. При совместном воздействии этопозид и гипертермии торможение роста опухоли возросло до 100%. Время задержки роста опухоли составило после введения этопозид 4,4 суток, а после сочета-

ния с гипертермией – 5,8 суток. Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе с этопозидом без гипертермии ($164,0 \pm 51,0$; $p=0,016$) и в условиях гипертермии ($117,0 \pm 32,5$; $p=0,004$) статистически значимо отличается от этого показателя в контроле, однако между собой показатели практически не различались ($p=0,45$). Индекс роста составил, соответственно, 35,8% и 25,6%. Медиана выживаемости животных после введения этопозида увеличилась на 8,5 суток, по сравнению с контролем, составив 21 (95% ДИ 20-32) сутки, при сочетании с гипертермией – на 5,5 суток и составила 18 (95% ДИ 16-26) суток.

Доцетаксел. Введение крысам 7,5 мг/кг доцетаксела привело к торможению роста опухоли как без гипертермии, так и с гипертермическим воздействием, в 100% случаев. Продолжительность роста опухоли для группы с доцетакселом составила $12,7 \pm 0,1$ суток, для группы с доцетакселом в условиях гипертермии – более $14,4 \pm 0,1$ суток, что статистически значимо отличалось как от контроля, так и между собой ($p < 0,001$). Время задержки роста опухоли – 6,7 и 8,4 суток, соответственно. Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе с доцетакселом без гипертермии ($97,0 \pm 51,0$; $p=0,003$) и в условиях гипертермии ($81,5 \pm 23,5$; $p=0,002$) статистически значимо отличается от контроля. Индекс роста составил, соответственно, 21,2% и 17,8%. Между собой эти показатели не имели значимых отличий в группах с использованием доцетаксела, без и в условиях гипертермии ($p=0,67$). Медиана выживаемости животных после введения доцетаксела возросла на 18,5 суток, по сравнению с контролем, составив 31 (95% ДИ 15-35) сутки, при сочетании с гипертермией – на 15,5 суток, составив 28 (95% ДИ 22-31) суток.

Гемцитабин. При введении крысам 50 мг/кг гемцитабина торможение роста опухоли составило 94,7% без ГТ и 100% с гипертермией, время задержки роста опухоли – 6,4 суток в обеих группах. Продолжительность роста опухоли для группы с гемцитабином и для группы с гемцитабином в условиях ги-

пертермии составила $12,4 \pm 0,1$ суток, что статистически значимо отличалось от контроля ($6,0 \pm 0,1$ суток) ($p < 0,001$). Площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе животных с гемцитабином без ($111,0 \pm 37,5$) и в условиях гипертермии ($110,5 \pm 43,5$) была практически одинаковой и статистически значимо отличалась от этого показателя в контрольной группе ($p < 0,005$). Индекс роста составил, соответственно, 24,3% и 24,2%. Медиана выживаемости животных после введения гемцитабина возросла на 3,5 суток по сравнению с контролем, составив 16 (95% ДИ 10-18) суток. При сочетании гемцитабина с гипертермией этот показатель вырос, по сравнению с контролем, на 13,5 суток, составив 26 (95% ДИ 21-31) суток.

Из представленных данных видно, что все исследуемые химиопрепараты показали эффективность как при самостоятельном использовании, так и в условиях общей гипертермии, но в разной степени. В то же время большинство показателей противоопухолевой эффективности рассчитываются на какой-то определенный момент исследования. Например, торможение роста опухоли мы определяли на 9 сутки, продолжительность роста опухоли – до достижения массы 15 г и т.д. При анализе этих показателей в другие интервалы они будут меняться. Например, для гемцитабина торможение роста опухоли на 9 сутки составило 94,7% без и 100% с гипертермией, а на 16 сутки – 46,7% и 41,7%, соответственно. Поэтому наиболее значимым, как и многие другие исследователи, мы считали интегральный показатель – площадь под кинетической кривой роста опухоли и индекс роста опухоли. Индекс роста является интегральным критерием противоопухолевой активности терапии, характеризующим ее совокупный эффект и учитывающим выраженность и продолжительность противоопухолевого действия [1].

Заключение

При оценке интегрального показателя (площади под кинетической кривой роста опухоли и индекса роста опухоли) для всех

исследуемых химиопрепаратов отмечены статистически значимые отличия по сравнению с контролем. При сравнении групп с введением препаратов без и с гипертермией между собой получено статистически значимое улучшение результатов при использовании гипертермии для циклофосфамида ($p=0,007$), ифосфамида ($p=0,045$), карбоплатина ($p=0,005$) и оксалиплатина ($p=0,047$), что свидетельствует об усилении гипертермией противоопухолевого эффекта этих препаратов. Таким образом, эти препараты могут быть использованы для клинического исследования по разработке комплексного метода лечения пациентов с рецидивами рака яичников.

Библиографический список

1. Индекс роста опухоли как интегральный критерий эффективности противоопухолевой терапии в эксперименте / А.Н. Стуков [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 616-618.
2. Терапия с использованием ЛАК-клеток в условиях системной термохимиотерапии в лечении химиорезистентных злокачественных опухолей у детей / Р.С. Исмаил-Заде [и др.]. // *Вопр. онкологии.* – 2010. – Т. 56, № 6. – С.681-686.
3. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США // Под ред. З.П. Софьиной [и др.]. – М.: Медицина, 1980. – 296 с.
4. Dose enhancement effect of anticancer drugs associated with increased temperature *in vitro* / Yu.P. Istomin [et al.] // *Exper. Oncol.* – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 56-59.
5. Holmes, D. Ovarian cancer: beyond resistance [Electronic resource] / D. Holmes // *Nature.* – 2015. – Vol. 527. – S. 217. – Mode of access: <https://doi.org/10.1038/527S217a>. – Date of access: 18.01.2021.
6. Hyperthermia and smart drug delivery systems for solid tumor therapy / A.L.B. Seynhaeve [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2020. – Vol. 163. – P. 125-144.
7. Metabolic approaches to overcoming chemoresistance in ovarian cancer / D.H. Suh [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1229. – P. 53-60.
8. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer / L. Norouzi-Barough [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233, № 6. – P. 4546-4562.
9. The importance of schedule in whole body thermochemotherapy / J.M.C. Bull [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2008. – Vol. 24. – P. 171-181.

O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova

ANTITUMOR EFFICACY OF THERMOCHEMOTHERAPY *in vivo* EXPERIMENT

The paper presents the findings of an experimental study of laboratory animals with ascitic ovarian tumor with the aim to assess the antitumor efficacy of chemotherapeutic agents in the whole-body hyperthermia setting. The evaluation of the integral factor (the area under kinetic tumor growth curve and tumor growth index) demonstrated statistically significant differences vs the control group for all the chemotherapeutic agents under study. The comparison between the groups applying the drugs with and without hyperthermia showed a statistically significant improvement of the outcomes when employing hyperthermia with ifosfamide ($p=0,045$), cyclophosphamide ($p=0,007$), carboplatin ($p=0,005$) and oxaliplatin ($p=0,047$), which is indicative of the enhancing hyperthermia impact on the antitumor effect of these drugs.

Key words: *ovarian tumor, chemotherapeutic agents, whole-body hyperthermia, experiment*

Поступила 11.02.21