



УДК 616-006

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ АППЛИКАЦИОННОМ СПОСОБЕ ВВЕДЕНИЯ

С.А. ЯГУБОВ¹
Г.М. ЯНКОВСКИЙ¹
Т.В. ПАВЛОВА²

¹Российский онкологический
научный центр имени
Н.Н. Блохина РАМН

²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Нами показано, что диффузия метронидазола (МЗ) в опухолевый узел со стороны места аппликации происходит неоднородно и требуется длительное время экспозиции при концентрации МЗ в полимерной композиции более 10г/м², чтобы достигнуть радиосенсибилизирующих концентраций равномерно по объему в глубине опухоли. При данной концентрации МЗ в полимерной композиции и более могут реализоваться основные как быстрые, так и медленные механизмы радиосенсибилизации.

Ключевые слова: электронно-акцепторные соединения, радиомодификаторы, метронидазол.

Разработка методов преодоления радиорезистентности опухолей в современной онкорadiологии является одной из наиболее актуальных задач. Среди радиомодификаторов различных групп в лечении, в том числе и комбинированном, нашли широкое применение электронно-акцепторные соединения (ЭАС), применение которых наиболее эффективно в ходе комбинированного лечения по расщепленному курсу лучевой терапии при лечении ряда местнораспространенных опухолей. В связи с низкой метаболической активностью и относительно невысокой токсичностью в клинике получило широкое распространение ЭАС – метронидазол (МЗ), производное ряда 5-замещенных нитроимидазолов. Для реализации основных механизмов действия ЭАС (радиосенсибилизация, хемосенсибилизация и цитотоксичность) необходим длительный контакт МЗ с клетками опухоли [4-7, 11]. Не смотря на то, что высокие качества МЗ как ЭАС не оспариваются, основными его недостатками являются нейротоксичность, связанная с большой дозой приема препарата необходимой для достижения радиосенсибилизирующих концентраций в опухоли, и быстрая элиминация из опухоли [8, 9]. В связи с этим разрабатываются различные схемы подведения препарата.

В связи с этим, **целью** исследования явилось изучение концентрации метронидазола в различных участках опухолевой ткани при аппликационном способе введения.

Материалы и методы. Спектрофотометрическим методом исследовалась концентрация МЗ в тканях опухоли и прилегающих тканях при концентрации МЗ – 6г, 8г, и Юг на 200мл полимерной композиции ООО «НПО Колитекс» в зависимости от времени его нахождения в прямой кишке (от 3 до 24 часов). Учитывая неоднородность кровоснабжения опухоли, что является причиной различной степени насыщения МЗ отдельных ее участков, производили забор материала с 6 участков опухоли, 4 с глубоких участков опухоли и 2 с поверхности. После удаления прямой кишки и эвакуации остатков МЗ из опухоли, осуществлялся забор фрагментов опухоли и нормальной ткани. Всего было исследовано 341 образец ткани, взятые у 31 пациентов. Образцы операционного материала брались в виде навески примерно 100 мг и гомогенизировались с помощью ручного гомогенизатора при добавлении физраствора из расчета 0,4 мл на 100 мг. Спектрофотометрические исследования проводились на спектрофотометре Хьюлетт-Паккард 852А. Этот спектрофотометр представляет собой однолучевой прибор с микропроцессорным управлением, диспергирующим элементом прибора служит вогнутая голографическая решетка, а регистрация спектра поглощения осуществляется диодной матрицей из 316 фотодиодов и схем управления в спектральном диапазоне 190-820 нм.

Результаты исследования. Полученные данные измерения концентрации МЗ в опухолевых и здоровых тканях при экспозиции препарата 3 часа при трех концентрациях 6г/м², 8г/м² и 10г/м². Наибольшие концентрации МЗ в опухоли наблюдаются в областях 6 и 7 – периферия и центр опухоли со стороны слизистой при концентрациях более 6г/м². Со стороны жировой клетчатки в центре опухоли и перифе-



рии концентрация препарата сильно варьируется как от пациента к пациенту, так и от положения в опухоли. При начальной концентрации 8 г/м² и 10 г/м² концентрация более 180 мкг/мл в центре и периферии опухоли со стороны слизистой наблюдается одновременно в 3 из 5 исследованных опухолях. В двух опухолях либо на периферии, либо в центре опухоли со стороны слизистой, но не одновременно, концентрация МЗ меньше 180 мкг/мл. Самая большая концентрация МЗ в здоровой ткани наблюдается на слизистой и в параректальной клетчатке под опухолью.

К концу 4 часа после подведения, при концентрации препарата 8г/м² и 10г/м² на периферии и в центре опухоли со стороны слизистой, во всех из 14 образцов опухолевой ткани, взятой из 7 опухолей, концентрация МЗ превышает 180 мкг/мл. В центрах опухолей со стороны жировой клетчатки, бралось по три разных образца, концентрация МЗ в них сильно варьируется. При концентрациях 8г/м² и 10г/м² только в 2 опухолях из 6 исследованных, концентрация МЗ превышала 180 мкг/мл во всех трех точках центра опухоли. При этом во всех образцах взятых на периферии опухолей и из центров, со стороны слизистой, концентрация МЗ значительно выше 180 мкг/мл.

Через 5 часов после подведения препарата концентрация МЗ в тканях опухоли при концентрации препарата в 6г/м² становится меньше 200 мкг/мл во всех участках опухоли откуда производился забор биоматериала. При концентрации препарата 8 г/м², концентрация МЗ в опухоли в основном становится ниже 200мкг/мл, кроме отдельных точек на периферии и в центре опухоли со стороны слизистой. При концентрации препарата 10г/м², концентрация МЗ в центре опухоли и периферии со стороны слизистой в основном превышает концентрацию 180мкг/мл(из 4 образцов, 1 образец имеет концентрацию 160 мкг/мл). В центре опухоли и на периферии со стороны жировой клетчатки концентрация МЗ варьируется от 70мкг/мл до 350 мкг/мл.

Через 6 часов после подведения препарата, концентрация МЗ в тканях опухоли при концентрации препарата 8г/м² становится меньше 170 мкг/мл во всех участках опухоли откуда производился забор биоматериала. При концентрации препарата 10г/м², концентрация МЗ в центре опухоли и периферии со стороны слизистой превышает концентрацию 180мкг/мл. В центре опухоли и на периферии со стороны жировой клетчатки концентрация МЗ варьируется от 140мкг/мл до 320 мкг/мл.

Через 8 часов после подведения препарата, при концентрации препарата 10г/м², в центре опухоли и на периферии со стороны жировой клетчатки концентрация МЗ варьируется от 145 мкг/мл до 165 мкг/мл. Через 10 часов после подведения препарата, при концентрации препарата 10г/м², в центре опухоли и на периферии со стороны жировой клетчатки концентрация МЗ варьируется от 190 мкг/мл до 270 мкг/мл. Через 21 и 24 часа после подведения препарата, при концентрации препарата 10г/м², концентрация МЗ во всех образцах опухолевой ткани ниже 90 мкг/мл.

Таким образом, нами показано, что накопления МЗ в опухоли через 3 ч после внутриректального подведения полимерной композиции достигается радиосенсибилизирующий уровень МЗ на поверхности опухоли или в центре опухоли со стороны слизистой в 80% случаев, при концентрации в полимерной смеси 8г/м² и 10 г/м². При экспозиции 4 ч от момента введения полимерной композиции лишь концентрации МЗ в полимерной композиции более 8г/м² позволяет достичь радиосенсибилизирующий уровень МЗ (более 180 мкг/мл) на периферии опухоли и в центре, со стороны слизистой. Через 5 ч от момента введения полимерной композиции в прямую кишку лишь концентрации МЗ в полимерной композиции более 10г/м² позволяет достичь радиосенсибилизирующий уровень МЗ (более 180 мкг/мл) на периферии опухоли и в центре, со стороны слизистой. При этом в центре и на периферии опухоли со стороны жировой клетчатки распределение МЗ в опухоли очень неоднородно. Следует отметить, что к 6 часу после введения концентрация МЗ на поверхности и в центре опухоли со стороны слизистой начинает уменьшаться, а концентрация МЗ в центре опухоли со стороны жировой клетчатки начинает выравниваться в различных точках и к 8 часам после подведения становится около 150 мкг/мл, и практически однородной, в диапазоне ошибки метода. К 10 часам после подведения концентрация МЗ в центре опухоли со стороны жировой клетчатки увеличивается до радиосенсибилизирующих концентраций, при этом концентрация МЗ на поверхности и в центре. Отсюда следует, что диффузия МЗ в опухоль со стороны слизистой вглубь опухоли происходит неоднород-



но и требуется время порядка 8 часов при концентрации МЗ в полимерной композиции более 10г/м² чтобы достигнуть радиосенсибилизирующих концентраций равномерно по объему в глубине опухоли. Возможно следует увеличить концентрацию МЗ в полимерной композиции до 12г/м². Наше исследование показывает, что при концентрации МЗ в полимерной композиции 10г/м² могут реализоваться основные как быстрые так и медленные механизмы радиосенсибилизации – биохимический, хемосенсибилизация, цитотоксичность и блокирование репарации сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений опухолевых клеток после ЛТТ [1-3, 10].

Литература

1. Асатуриян М.А., Коробкова И.М, Фролова З.В., Британчук М.М. Современные принципы лучевой терапии злокачественных опухолей // Сборник учебных пособий по актуальным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии / Под ред. проф. Г.Е. Труфанова. – СПб.: «Элби-СПб», 2004. – С. 253-271
2. Асатуриян М. А., Коробкова И. М, Фролова З. В., Британчук М. М. Основы и клиническое применение лучевой терапии // Лучевая диагностика и лучевая терапия: Учебное пособие / год ред. проф. Г.Е. Труфанова. – СПб.: ВМедА, 2005. – С. 106-134
3. Ваганов Н. В. Важенин А. В. Медико-физическое обеспечение лучевой терапии // Челябинск, «Иероглиф», 2004. – 200 с.
4. Клинические аспекты применения двух радиомодификаторов (локальной СВЧ-Гипертермии и Электронно-акцепторного соединения Метронидазола) в программе комбинированного лечения рака прямой кишки) / Ю.А.Барсуков, С.И.Ткачев, Н.Д.Олтаржевская и др. // Онкология сегодня. Успехи и перспективы.- Казань, 2006.- С.59-60.
5. Клиническое значение ангиографической семиотики рака прямой кишки / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, А.Э. Штоппель и др. // Материалы III Всероссийского съезда колопроктологов РФ.- Колопроктология, 2011.- № 3 (37).- С. 69.
6. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации // Ю.А.Барсуков, С.И.Ткачев, Н.Д.Олтаржевская и др. / Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ.- Ташкент, 2008.- С.275
7. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки // Ю.А.Барсуков, С.И.Ткачев, Н.Д.Олтаржевская и др. / Материалы 2 съезда колопроктологов России с международным участием.- Уфа, 2007.- С.220-221.
8. Штоппель, А.Э. Непосредственные результаты сочетанного с РЭВ комбинированного лечения ректального рака // А.Э. Штоппель, А.А. Захарченко // Материалы второго съезда колопроктологов России с международным участием.- Уфа, 2007.- С.358-361.
9. Штоппель, А.Э. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в колопроктологии / А.А. Захарченко, Е.В. Галкин, А.Э. Штоппель // Колопроктология.- 2008.- № 1(23).- С.49-50.
10. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: Учебное пособие // Под ред. С. П. Ярмоненко. – М.: Высш. шк., 2004. – 549 с.
11. Method of combined treatment for cancer of the rectum / A. Zakharchenko, E. Galkin, A. Shtoppel et al. // Abstract for the XII Central European Congress of coloproctology.- Proktologia, 2008, 9 (1).- P.155.

THE DISTRIBUTION OF METRONIDAZOLE IN TUMOR TISSUE AT APPLICATIVE WAY OF INTRODUCTION

**S.A. JAGUBOV'
G.M. JANKOVSKIJ'
T.V. PAVLOVA²**

¹⁾*Russian oncological scientific center of a name of N. N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science*

²⁾*Belgorod National Research University*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

We have demonstrated that diffusion of metronidazole in tumor node from the place of application occurred inhomogeneously and long time of exposition is required at metronidazole concentration of more than more 10g/m² in polymer composition in order to reach radio-sensitizing concentrations uniformly by volume in depth of tumor. Both fast and slow mechanisms of radiosensibilization can be realized at this concentration or more in polymer composition

Key words: electron acceptors, radiomodifiers, metronidazole.