

# Химиотерапия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Арзыкулов Ж.А., Кузикеев М.А.,  
Избагамбетов Н.А., Смагулова К.К., Лашкул С.В.  
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Актуальность. В Республике Казахстан ежегодно выявляется более 2000 больных раком ободочной и прямой кишки и, по данным Арзыкулова Ж.А. с соавт. (2009), в структуре онкологической заболеваемости занимает с 6 по 10 ранговое место. По показателям смертности от рака ободочной и прямой кишки занимает соответственно 6 и 7 место.

Цель работы. Целью нашего исследования явилась разработка более эффективного способа предоперационной химиолучевой терапии рака прямой кишки.

Материалы и методы. Больным с местнораспространенными формами рака прямой кишки проводят 3 курса предоперационной химиотерапии по схеме FOLFIRI: иринотекан из расчета 180 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, в 1-й день, в тот же день внутривенно вводится лейковорин из расчета 200мг/м<sup>2</sup> в течение 2 часов в 1 и 2 день + 5 фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно 1,2 день, 5 фторурацил 600мг/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия. Межкурсовой интервал составляет 14 дней. Параллельно 3 курсу химиотерапии проводится лучевая терапия методом дистанционного облучения РОД-2Гр, 5 фракций в неделю до СОД-50Гр. Проведение сеансов конформной лучевой терапии осуществлялось на линейном ускорителе «Clinac 600C/D». Через 3 недели после окончания химиолучевой терапии (на 65-й день) выполнялось оперативное лечение.

Предлагаемым способом пролечено 10 пациентов. Во всех случаях гистологическая форма опухоли представлена аденокарциномой прямой кишки.

Перед проведением хирургического лечения результат предоперационной химиолучевой терапии оценивался по данным рентгенологического, эндоскопического и морфологического методов исследования, кроме того, изучались побочные эффекты проводимой химиолучевой терапии.

При контрольном рентген-эндоскопическом исследовании прямой кишки установлено, что общий объективный эффект достигнут в 70% случаев (7 б-ых), из них у 1 пациентки достигнута полная регрессия опухоли, частичная резорбция отмечена у 6 больных. Стабилизация процесса прослежена в 3-х случаях (таблица №1).

Таблица №1 Показатели эффективности предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки

Метод лечения	Степень регрессии опухоли			
	Полная	Частичн.	Стабилизация	Прогрессир.
FOLFIRI + лучевая терапия, n=10	1 (10,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)	-

В ходе лечения проявление токсичности III-IV степени отмечено не было. Лейкопения I и II степени наблюдалась в 1 и 4 случаях соответственно. Диарея отмечена в 4(40,0%) случаях. В одном случае отмечено появление афтозного стоматита.

Выводы. Таким образом, предлагаемый способ эффективен, позволяет достичь регрессии опухоли в большем проценте случаев, снижая спектр токсических проявлений, улучшить непосредственные и ближайших результаты.

## ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ В ЧРЕВНЫЙ СТВОЛ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Арыбжанов Д.Т., Ганцев Ш.Х.\*,  
Кулакеев О.К.\*\*, Орманов Н.К., Сабуров А.Р.  
\*Кафедра онкологии с курсом ИПО Башкирского ГМУ,  
г. Уфа, Башкортостан; \*\*Международный Казахско-  
Турецкий университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан;  
Южно-Казахстанский областной онкологический  
диспансер, г. Шымкент, Казахстан

В Республике Казахстан заболеваемость раком желудка составляет 19-20 на 100000 населения, в структуре онкопатологии рак желудка занимает четвертое место и составляет 10,3%. Лечение больных раком желудка всегда остается актуальной задачей для онкологов. По данным литературы при применении неоадьювантной химиотерапии частичная регрессия опухоли наступает у 38% больных, частота послеоперационных осложнений снижается в 3 раза. В настоящее время применению регионарной химиотерапии у больных раком желудка открываются более широкие возможности.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных раком желудка путем применения внутриартериальной регионарной химиоинфузии в чревный ствол.

Материал и методы. Нами проанализированы непосредственные результаты комплексного лечения 50 больных раком желудка прошедших лечение в Южно-Казахстанском областном онкологическом диспансере за период 2005-2009гг. Все 50 больных в клинику поступили с первичной опухолью.

Средний возраст составил 58,1 + 0,8 года. Стадия опухолевого процесса по TNM была следующей: Т3N0M0 - 17 (34%) больных, Т3N1M0 - 19 (38%) больных и Т3N2M0 - 14 (28%) больных. Гистологически у 45 (90,0%) больных выявлена аденокарцинома, у 5 (10,0%) – скirroзный рак. Всем больным первым этапом проведена неоадьювантная внутриартериальная химиоинфузия в чревный ствол по схеме TPF (Таксотер 75мг/м<sup>2</sup> + Цисплатин 75мг/м<sup>2</sup> + Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> в 1й день) 2 курса с интервалом 28 дней, затем операция. В последующем в зависимости от результатов неоадьювантной химиотерапии больным проводился следующий этап лечения.

Результаты и их обсуждение. Непосредственные результаты показали эффективность лечения после 2 курсов неоадьювантной внутриартериальной регионарной химиоинфузии у 26 (52%) больных: частичная регрессия отмечена у 18 (36%) больных и значительная регрессия процесса отмечена у 8 (16%) больных. Этим больным вторым этапом комплексного лечения проведена радикальная операция – расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией Д2. В 15 (30%) случаях отмечена стабилизация процесса, во время операции у этих больных хирургическое вмешательство завершилось паллиативным удалением опухоли из-за прорастания в соседние органы. В 9 (18%) случаях на фоне проводимого лечения отмечено прогрессирование и диссеминация процесса по брюшине с асцитом, что привело к ухудшению общего состояния больных, и они были выписаны на симптоматическое лечение. Изучение удаленного гистологического материала желудка после операции показало наличие лекарственного патоморфоза 1-2 степени у 12 (24%) больных, патоморфоза 3 степени у 14 (28%). Учитывая результаты гистологического исследования и наличие лечебного патоморфоза всем 26 (52%) больным в течение 1-го месяца после радикальной операции начаты курсы адьювантной химиотерапии по той

же схеме. Всем больным проведены по 4 курса адьювантной химиотерапии.

**Заключение.** Таким образом, неoadьювантная внутриартериальная регионарная химиоинфузия в чревной ствол при раке желудка по схеме TRF (Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + Фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1й день) оказалась эффективной у 52% больных. При этом всем им удалось провести радикальное хирургическое вмешательство. У всех 52% больных отмечен лечебный патоморфоз 3-4 степени. Данная методика лечения больных раком желудка является методом выбора для повышения операбельности процесса и улучшает непосредственные результаты лечения.

### **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

*Дуненова Г.А.*

*ГККП «Городской онкологический диспансер», г. Алматы.*

Лечение рецидивного рака шейки матки является сложной задачей практической онкогинекологии. Актуальность обусловлена тем, что в течение 2 лет после успешного лечения первичной опухоли шейки матки вероятность рецидива и метастазирования РШМ в зависимости от стадии по данным разных авторов составляет от 10 до 51%.

Основным способом лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки до настоящего времени считалась лучевая терапия. В последнее время многими авторами подтверждена терапевтическая эффективность химиотерапии в лечении РШМ.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния системной химиотерапии при рецидивном и метастатическом раке шейки матки.

**Материал и методы.** За период с 2007 – 2009 гг в Городском онкологическом диспансере г. Алматы было пролечено 27 пациенток с рецидивами и метастазами рака шейки матки в возрасте от 25 до 67 лет путем применения системной химиотерапии.

Рецидивы и метастазы были диагностированы среди больных раком шейки матки I стадии у 15%, при II стадии – у 37%, III стадии – у 41%, IV стадии – 7%. 33% пациенток ранее получали неoadьювантную химиотерапию.

Рецидивы в культе влагалища отмечены у 19% женщин, поражение параметральной ткани развилось у 22% больных, распространение на тело матки – у 4% пациенток. Прорастание в мочевой пузырь отмечено у 7% больных, в стенку прямой кишки – у 11% пациенток. Метастазы в печень диагностированы в 11% случаях, причем у всех больных отмечалось поражение значительной части печеночной ткани. Метастазы в легкие выявлены у 4% пациенток, в кости таза – у 7% больных. Метастатическое поражение отдаленных лимфатических коллекторов отмечено в 15% случаев.

Всем женщинам было проведено от 2 до 4 курсов химиотерапии по схеме CP, включавшей цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, и 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup> со 2-го по 5-й дни (внутривенно). После всех курсов ПХТ проводилось УЗ-исследование, КТ или МРТ органов малого таза с целью оценки эффекта лечения.

Результаты лечения. Оценка лечебного эффекта осуществлялась по данным клинического осмотра, УЗИ, показаниям КТ/МРТ, цистоскопии и ректороманоскопии (в зависимости от формы рецидива). Полной регрессии опухоли ни в одном случае рецидивного и метастатического рака шейки матки не отмечено, частичная регрессия наступила у 60% больных, стабилизация – у 28% больных, прогрессирование на фоне полихимиотерапии отмечено у 12% пациенток. 20% больным после окончания курсов ПХТ была проведена противорецидивная лучевая терапия. У больных с частичной регрессией рецидивной опухоли в 62,5% случаев имелась низкодиффе-

ренцированная форма рака шейки матки.

**Выводы.** Использование химиотерапии в лечении рецидивов и метастазов рака шейки матки с включением платиносодержащих препаратов продемонстрировало положительный терапевтический эффект. Отмечена лекарственная чувствительность при низкодифференцированных формах РШМ, что характерно и для первичного низкодифференцированного рака.

### **ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЧРЕСКАТЕТЕРНЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ**

*Арыбжанов Д.Т., Кулакеев О.К.\*, Орманов Н.К.*

*\*МКТУ им. Х.А. Ясави, областной онкологический диспансер г. Шымкент, Казахстан*

Попытки найти малоинвазивные и эффективные способы терапии опухолевых поражений печени стимулировали разработку и применение методов химиоинфузии в печеночную артерию (ХИПА) и химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА).

Цель: изучить результаты ХИПА и ХЭПА выполненных 2004-2009гг. в ООД ЮКО.

**Материал и методы.** Пролечены 70 больных, мужчин 47 (67,1%), женщин 23 (32,9%). Первичный рак печени (РП) 42 (60%), метастатические поражения печени (МПП) 28 (40%). ХИПА выполнена у 50 больных, у 20 больных проведена ХЭПА. У больных РП применили схемы FАCE (Фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>, Адриобластин 40 мг/м<sup>2</sup>, Цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup>, Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>) – 16 (38%) больных, схема GF (Гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup>, Фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8 день) – 16 больных. При МПП применили схемы TP (Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup>, Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>) и FOLFOX (Фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, Оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup>).

Результаты. У больных РП значительная регрессия отмечена у 2 (4,76%) больных, частичная регрессия у 6 (14,3%), стабилизация процесса у 16 (38%) и прогрессирование процесса отмечено у 8 (19%). Из 42 больных первичным раком печени в сроки от 4 до 8 месяцев после лечения умерло 13 (30,9%) больных. После ХЭПА у 8 из 10 больных отмечена частичная регрессия процесса, которая наблюдается в течении 3-5 месяцев, в настоящее время этим больным в плановом порядке проводится 2-й и 3-й сеанс ХЭПА.

**Выводы.** Полученные нами данные показали эффективность ХИПА при РП у 19 (45,2%) больных с хорошим качеством жизни. Результаты ХЭПА также обнадеживают, так как после 1 процедуры дает стабилизацию процесса и улучшает качество жизни пациентов.

### **ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ПОЧКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ**

*Арыбжанов Д.Т., Орманов Н.К., Беседин Б.В., Жуматаев Ж.Ж., Умарова К.Р., Суттибаева Р.С., Юсупов А.М., Абдурахманов Б.А., Сабирова Ф.А.*

*Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан*

Рак почки является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. По данным Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера (ООД) ежегодно по ЮКО выявляется 50-55 новых случаев рака почки, к сожалению, из них 12-15% больных обращаются к специалистам уже с наличием метастатических поражений других органов и диссеминацией процесса. Для лечения больных с распространенным раком почек операция не приносит желаемого отдаленного результата, при этом травма операции ухудшает в некотором роде качество жизни пациентов и откладывает сроки начала системной химиоиммуноте-

рапии. В этой связи нами предпринята попытка применения химиоэмболизации опухоли почек с последующей операцией и химиоиммунотерапией у пациентов с распространенным, метастатическим раком почек в условиях ООД ЮКО.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных распространенным раком почки.

Материал и методы: с 2008г. мы имеем опыт лечения 9 больных с распространенным раком почек, которым в плане комбинированного лечения применена чрескатетерная химиоэмболизация опухоли почек. Все больные были в возрасте 55-73 лет. Мужчин – 6, женщин – 3. У всех 9 больных был диагностирован распространенный рак почки Т3NxM1, рак правой почки отмечен у 5 больных, рак левой почки у 4 больных. У 4 больных имелись метастазы в костях позвоночника (поясничном и крестцовом отделах) и ребрах, у 4 имелись метастазы в легких, у 1 больной в контралатеральной почке. Общий статус по Карновскому на момент начала лечения у всех 9 больных был оценен выше 80%. Всем больным проведено комбинированное лечение, 4 больным первым этапом произведена масляная химиоэмболизация опухоли почки липиодол 5мл + Адриобластин 50мг с доэмболизацией гемостатической губкой до полной редукции кровотока сосудов, а также паллиативная лучевая терапия с целью купирования болевого синдрома на метастазы позвоночника, суммарная очаговая доза (СОД) 25 Грей. 3 больным удалось произвести селективную эмболизацию сосудов нижнего полюса почечной артерии с частичным сохранением функции пораженной почки. Вторым этапом этим больным проведено 4-6 курсов иммунохимиотерапии Винкристин 2мг 1й и 8й день внутривенно + Роферон 4,5 млн. МЕ подкожно 1-12 дни + терапия Бонефосом 1500мг внутривенно 1й день, затем 1600мг внутрь с 2-го дня постоянно, в течение 1 года. 1 больному этой группы после 6 курсов иммунохимиотерапии применили лечение таблетками Нексавар (Сорафениб) по 400мг внутрь, ежедневно в течение 6 месяцев. 2 больным первым этапом произведена эмболизация почечной артерии с последующей нефрэктомией, с последующим назначением таб. Нексавара 800мг/сут.

Результаты и их обсуждение: При контрольных ангиографиях у 5 пациентов прогрессирования основного процесса в почках не было отмечено. При динамическом наблюдении за вышеуказанными больными у 2 больных в течение 4-5 месяцев в процессе лечения отмечено дальнейшее прогрессирование процесса, и они были направлены на симптоматическое лечение. У 3 больных после комплексного лечения отмечена стабилизация процесса и полное купирование болевого синдрома в позвоночнике, которое продолжалось в течение 12-13 мес. После указанного срока у больных отмечено дальнейшее прогрессирование процесса. 2 больных в настоящее время продолжают лечение.

Выводы. Таким образом, применение чрескатетерной химиоэмболизации в комбинированном лечении больных с распространенным раком почек является альтернативным методом выбора в лечении этой сложной категории пациентов. Предварительные результаты анализа показали, что 50-60% больным этой группы, возможно, получить стабилизацию процесса в течение 1 года с хорошим качеством жизни.

#### **ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА ЛИМОНИДИН В КАЧЕСТВЕ МОДИФИКАТОРА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИКОВ**

*Кабиева А.О.*

*Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы,*

Наряду с поиском новых противоопухолевых препаратов активно разрабатываются подходы к модификации фармакологических эффектов уже известных лекарственных веществ. Препараты из растительного сырья, обладая широким спектром свойств, могут оказывать действие на различные

звенья онкопатогенеза, а также являться модификаторами химио- и лучевой терапии.

Отечественный фитопрепарат Лимонидин представляет биологически активный комплекс из корней кермека Гмелина, содержит полифлаваны, флавоноиды, полисахариды, витамины, аминокислоты, фенольные кислоты, микроэлементы, получен на кафедре органической химии и химии природных соединений Казахского Национального университета им. Аль-Фараби. Разработаны две жидкие лекарственные формы – «Лимонидин» настойка и «Лимонидин» сироп, выпущенные промышленным способом АО «Химфарм», г. Шымкент. Ранее нами были изучены противоопухолевые свойства субстанции лимонидина и комбинации ее с цитостатиками.

Цель исследования: изучить химиомодифицирующие свойства лекарственных форм фитопрепарата Лимонидин при сочетании с известными цитостатиками.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на белых беспородных крысах (массой 120-160 г) и мышах белых беспородных и линии СВА (массой 21-25 г). Цитостатики – доксорубин, 5-фторурацил, циклофосфамид вводили внутривенно, лимонидин – per os, использовали различные дозы и режимы введения препаратов. Противоопухолевая активность изучена по общепринятой методике на трансплантируемых опухолевых штаммах (опухоль Эрлиха, лимфосаркома Плисса, саркома 45). Критериями токсического действия препаратов или их комбинации служили изменение поведенческой реакции животных, гибель животных, изменение массы тела, массы внутренних органов, показатели периферической крови.

Результаты. Было показано, что лекарственные формы лимонидина не проявляют значимого противоопухолевого действия (торможение роста опухоли от 14,4% до 33,2%), но они не вызывают стимуляцию роста экспериментальных опухолей, что является необходимым условием для модификаторов. При изучении комбинации лимонидина с известными цитостатиками на различных моделях переживаемых опухолей выявлено, что исследуемые лекарственные формы лимонидина увеличивают противоопухолевый эффект 5-фторурацила на 12,4-28,2%, доксорубина – на 8,5-14,4%, циклофосфамида – на 3-23,6%. В токсикологических исследованиях при определении оптимальных режимов применения лимонидина и цитостатиков установлено, что происходит снижение токсичности 5-фторурацила в сочетании с предварительным применением настойки лимонидина, снижается токсичность доксорубина при использовании настойки лимонидина до и после введения цитостатика. Наблюдается уменьшение гибели животных на 10-30%, при этом отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни животных за счет отсроченной гибели, нормализация показателя селезеночного коэффициента, снижение потери массы тела на 10%, нормализация количества лейкоцитов в крови.

Выводы. Лекарственные формы фитопрепарата из кермека Гмелина - «Лимонидин» настойка и «Лимонидин» сироп обладают потенцирующим действием при сочетании с цитостатиками (5-фторурацилом, доксорубином, циклофосфамидом) на животных с экспериментальными опухолями, увеличивая противоопухолевый эффект. Применение настойки лимонидина снижает токсическое действие 5-фторурацила и доксорубина.

#### **ИЗУЧЕНИЕ ЛИМОНИДИНА КАК ПРОТЕКТОРА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИКОВ**

*Кабиева А.О., Чичуа Н.А.,*

*Смагулова К.К., Аялбергенова Г.О., Г.Е. Жусупова  
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы,*

В настоящее время широко проводятся исследования по оптимизации действия противоопухолевых препаратов,

коррекции их токсических проявлений. В этом плане широким спектром свойств обладают растительные препараты. Лимонидин - комплексный препарат получен на кафедре органической химии и химии природных соединений Казахского Национального университета им. Аль-Фараби из корней кермека Гмелина - *Limonium Gmelinii* (Willd.) сем. Plumbaginaceae. Обладает противовоспалительным, противовирусным, гепатопротекторным действием. Две жидкие лекарственные формы - сироп и настойка лимонида производства АО «Химфарм» разрешены Фармкомитетом РК для клинического применения в качестве противовоспалительного средства в гастроэнтерологической практике.

Цель исследования: изучение возможности использования лимонида в качестве протектора, снижающего токсичность химиотерапии.

Материалы и методы. Токсикологические исследования проведены на белых беспородных мышах (массой 21-25 г). Цитостатики – доксорубин, 5-фторурацил, циклофосфамид вводили внутривенно, лимонидин – per os. Критериями токсического действия препаратов или их комбинации служили гибель животных, изменение массы тела, массы внутренних органов, показатели периферической крови.

В клиническое исследование вошли 26 больных раком молочной железы, которым проводилось лечение в отделении химиотерапии КазНИИОиР. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа – больные, которым проводилась полихимиотерапия на фоне приема настойки лимонида – основная (14 больных), 2 группа – больные, получавшие стандартные курсы полихимиотерапии - контрольная (12 больных). В схемы лечения входили следующие цитостатики: цисплатин, 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид.

Результаты. В экспериментальных исследованиях при определении оптимальных режимов применения лимонида и цитостатиков установлено, что происходит снижение токсичности 5-фторурацила в сочетании с предварительным применением настойки лимонида, снижается токсичность доксорубина при использовании настойки лимонида до и после введения цитостатика (уменьшение гибели животных на 10-30%, отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни животных за счет отсроченной гибели, снижение потери массы тела на 10%, нормализация количества лейкоцитов в крови).

Было проанализировано влияние лимонида на частоту токсических проявлений полихимиотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта (наличие эметического синдрома) и гематотоксичности. При проведении полихимиотерапии у больных на фоне приема настойки лимонида эметический синдром встречался в 35,7% случаев, в то время как среди пациентов 2-й группы, получивших химиотерапию без лимонида, этот вид осложнения наблюдался гораздо чаще – в 66,7%, то есть применение лимонида у больных во время химиотерапии способствовало снижению гастроинтестинальной токсичности в 1,8 раз по сравнению с контрольной группой. Показатель гематологической токсичности в 1-й группе больных составил 42,9%. Во 2-й группе больных лейкопения наблюдалась у 5 (41,6%) пациентов. Степень токсичности в обеих группах была примерно одинаковой.

Выводы. В условиях эксперимента происходит снижение токсичности 5-фторурацила в сочетании с предварительным применением настойки лимонида, снижается токсичность доксорубина при использовании настойки лимонида до и после введения цитостатика. Применение лимонида у больных во время химиотерапии способствует снижению гастроинтестинальной токсичности.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р.  
Республиканский онкологический научный центр  
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан*

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время остается одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Распространенные формы заболевания ухудшают прогноз и требуют использования комбинированных и комплексных методов лечения. У онкологических больных после проведения комплексного противоопухолевого лечения наблюдается иммунодепрессия смешанного генеза, которая обусловлена как исходным дефектом функции иммунного надзора и иммуносупрессивном влиянием клеток опухоли за счет выработки различных субстанций, так и непосредственно химио-лучевым и хирургическим воздействием, которое оказывается мощным фактором, индуцирующим генерализованную иммуносупрессию. В связи с этим, разработка, изучение и внедрение в клиническую практику различных методов иммунотерапии является актуальной проблемой лечения РШМ.

Целью исследования явилось установить эффективность методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных РШМ в процессе комбинированной терапии.

Объектом исследования служили больные РШМ стадий T2-3N0-1M0 (II-III клинические стадии), проходившие обследование и лечение в отделении онкогинекологии РОНЦ МЗ РУз с 2001 по 2009 гг. Больные были разделены на следующие группы: 1) получающие ЭИФТ с предварительным плазмаферезом (27 больных); 2) получающие ЭИФТ без плазмафереза (30 больных); 3) контрольная группа без иммунокорректирующей терапии (76 больных). Все больные получали консервативное лечение в рамках стандартов диагностики и лечения РШМ. Показанием к проведению ЭИФТ служили изменения показателей крови (лейкопения 1-3 балла по CTC-NCIC), лимфопения.

У больных РШМ до проведения комбинированного лечения наблюдалась выраженная иммуносупрессия, которая выражалась в снижении количества цитотоксических клеток и увеличении количества супрессорных клеток, следствием чего было снижение показателя иммунорегуляторного индекса.

При проведении курсов химио-лучевой (ХЛТ) терапии у больных контрольной группы отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов с усугублением иммунологического дисбаланса с выраженной иммуносупрессией, ускорение СОЭ, снижение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, и фагоцитарной активности иммунных клеток. При этом отмечалось снижение уровня IgA и увеличение IgG.

На фоне применения ЭИФТ у больных отмечалась нормализация показателей субпопуляций лимфоцитов, с увеличением иммунорегуляторного индекса и увеличением индекса фагоцитоза. При этом отмечается увеличение числа эритроцитов, лейкоцитов и уменьшение СОЭ. Отмечалась тенденция к нормализации уровня IgA и IgG. В то же время наблюдалось увеличение функционального показателя – индекса фагоцитоза. При этом ЭИФТ с плазмаферезом оказывала более благоприятное действие на гематологические и иммунологические показатели больных.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном иммуномодулирующем действии метода ЭИФТ, который может с успехом применяться в качестве терапии сопровождения при лечении больных РШМ.

### ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ СОПРОВОЖДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

*Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р.  
Республиканский онкологический научный центр  
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан*

Рак яичников (РЯ) продолжает оставаться четвертой ведущей причиной онкологической смертности среди женщин. Высокая чувствительность большинства эпителиальных неоплазий к широкому спектру противоопухолевых лекарств создает предпосылки для длительного лечения РЯ с помощью химиотерапии (ХТ). Вместе с тем, даже лечение новыми комбинациями препаратов, не всегда оказывается эффективным при патологии, преклонный возраст, иммунодепрессию, усугубляющуюся цитотоксическим РЯ. Онкологические больные, как правило, имеют выраженную сопутствующую воздействием ХТ. Выполнение у них травматичных и объемных хирургических вмешательств может способствовать также развитию гнойно-септических осложнений. Сведения о более благоприятном течении заболевания при сохраненном иммунитете, побуждают многих исследователей к разработке более эффективных схем лечения больных РЯ с включением методов иммунотерапии.

Целью исследования явилось установить эффективность методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных РЯ в процессе комбинированной терапии.

Объектом исследования являются больные РЯ стадий T2-3N0-1M0 (II-III клинические стадии), проходившие обследование и лечение в отделении онкогинекологии РОНЦ МЗ РУз с 2001 по 2009 г. Больные были разделены на следующие группы: 1) получающие ЭИФТ с предварительным плазмаферезом (43 больных); 2) получающие ЭИФТ без плазмафереза (50 больных); 3) контрольная группа без иммунокорректирующей терапии (104 больных). Все больные получали консервативное лечение в рамках стандартов диагностики и лечения РШМ. Показанием к проведению ЭИФТ служили изменения показателей крови (лейкопения 1-3 балла по СТС-NCIC), лимфопения.

У больных РЯ еще до проведения химиотерапии (ХТ) наблюдались существенные изменения гематологических и иммунологических показателей: выраженная анемия, ускорение СОЭ, снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций. Цитотоксическое воздействие ХТ приводило к усилению данных нарушений, которое выразалось в достоверном снижении количества Т-лимфоцитов в целом, в большей степени Т-хелперов и Т-киллеров. В то же время, уровень Т-супрессоров был повышенным изначально, и при проведении курсов ХТ, изменялся незначительно.

Проведение ЭИФТ после курсов ХТ сопровождалось значительным увеличением абсолютного числа эозинофилов и моноцитов, общего числа лимфоцитов, наблюдалась активация реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), отражающей функциональную активность Т-клеточного звена иммунной системы. Иммуностимулирующее действие ЭИФТ выразалось в активации преимущественно Т-лимфоцитов-хелперов и реализующего фагоцитарного звена. Наблюдалась тенденция к нормализации показателей, отражающих гуморальный иммунитет (В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG). Воздействие на свертывающую систему крови приводило к слабовыраженной активации фибринолитической активно-

сти, не выходящей за пределы диапазона нормы. При этом ЭИФТ с плазмаферезом оказывала более благоприятное действие на гематологические и иммунологические показатели больных.

Таким образом, методика ЭИФТ может быть рекомендована для применения в онкологической практике в качестве сопровождения ХТ у больных РЯ за счет иммуномодулирующего и противовоспалительного действия.

### ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМЦИТАБИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

*Латипова Д.Х., Стуков А.Н., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Гершанович М.Л., Вершинина С.Ф.  
ФГУ НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова Росмедтехнологий,  
Санкт-Петербург. ФГУ Российский научный  
центр радиологии и хирургических технологий  
Росмедтехнологий, Санкт-Петербург.*

Актуальность. Экссудаты в серозные полости наиболее часто встречаются при метастатическом раке молочной железы, раке легкого, яичников и значительно снижают качество жизни онкологических больных.

Цель исследования. В эксперименте установить эффективность гемцитабина при злокачественных выпотах.

Материал и методы. Исследование проведено на 28 мышах SHR самках с перевитой внутрибрюшинно асцитной опухолью Эрлиха. Мышам подопытной группы через 48 часов после перевивки был введен однократно внутрибрюшинно гемцитабин в дозе 25 мг/кг. Мышам контрольной группы был введен внутрибрюшинно 0,9% раствор натрия хлорида в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела мыши.

Результаты. Однократное внутрибрюшинное введение гемцитабина в дозе 25 мг/кг обусловило значительный противоопухолевый эффект без заметного токсического действия. Медиана времени появления асцита у мышей, получивших гемцитабин, оказалась почти в 3 раза больше, чем в контроле (соответственно 16 и 5 дней;  $p < 0,01$ ). К 10 дню после перевивки асцит имелся у 100% мышей в контроле и ни у одной из мышей подопытной группы ( $p < 0,025$ ). Медиана общей выживаемости в контроле составила 24 дня, а при лечении гемцитабином - 31 день ( $p < 0,01$ ).

Выводы. Интраперитонеальное введение гемцитабина оказывает выраженный противоопухолевый эффект у мышей с асцитной опухолью Эрлиха. Полученные предварительные данные позволяют предполагать, что внутриполостные инфузии гемцитабина могут быть эффективными в лечении злокачественных выпотов у онкологических больных.

### ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛИ ПРИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М.,  
Умарова Н.А., Камышов С.В.  
Республиканский онкологический научный центр,  
Узбекистан.*

В последние годы заболевание выявляется все чаще в молодом репродуктивном возрасте (60% больных). В настоящее время использование химиотерапии находит все более широкое применение при местнораспространенном РШМ, что улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения. Задачей нашего исследования стала оценка лекарственного патоморфоза при применении неоадьювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ (IIb-IIIa ст.), которая помогла бы на этапе обследования больных РШМ предсказать эффективность дооперационного химиотерапевтического воздействия на опухоль.

Материалы и методы: В настоящей работе проведено патоморфологическое исследование дооперационного биопсического материала и операционных препаратов 84-х пациенток с местнораспространенном РШМ (Ib–IIa ст.). На 1 этапе комплексного лечения проводился курс неoadьювантной эндортериальной регионарной длительной полихимиотерапии (НЭАДПХТ) в режиме: метатрексат–50мг, 5ФУ-1000 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин–100 мг/м<sup>2</sup>, на 2 этапе – хирургическое лечение в объеме расширенная гистерэктомия 3 типа (модификация Вертгейма – Мейгса). Гистологически плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак диагностирован у 72 пациенток (84.6%), железисто–плоскоклеточный–у 4 (3,9%), аденокарцинома- у 8 (11,5%) больных. Степень лечебного патоморфоза оценивалась по критериям Лавниковой.

Результаты исследований: Лечебный патоморфоз в опухоли разной степени выраженности отмечен у 86,9% больных, метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены у 36% оперированных пациенток. Также изучался степень лечебного патоморфоза в лимфоузлах.

При плоскоклеточным варианте, лечебный патоморфоз 3-4 ст. в опухоли выявлен у 34,2%, в лимфоузлах 50%, при аденокарциноме патоморфоз 2-3 ст. отмечен у 33.3% и полностью отсутствовал в метастатических лимфоузлах. При железисто-плоскоклеточном варианте у 2% пациенток отмечен лечебный патоморфоз 2-3ст в опухоли и метастатических лимфоузлах, при этом в плоскоклеточном компоненте- 3 ст., железистом- 2ст. отмечена прямая зависимость лечебного патоморфоза в лимфатических узлах от лечебного патоморфоза в опухоли ( $R>0.6$ ) ( $p<0.05$ )

Таким образом, применение НЭАПХТ у больных с местнораспространенном РШМ позволяет добиться лечебного патоморфоза в опухоли 3-4 ст. в 37.8% наблюдениях, в лимфоузлах в 46.2%, что свидетельствует о положительном влиянии химиотерапии на первичные очаги и регионарные метастазы.

#### **ХИМИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ДИФФУЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НХЛ**

*Олимова З.А., Пулатов Д.А., Ибрагимов Ж.М.*

*РОНЦ МЗ РУз г. Ташкент, директор проф. С.Н.Наврозов*

Цель: Провести оценку терапевтической эффективности и токсичности химиотерапии по схеме СНОЕР в сочетании с ИГ у группы пациентов с рецидивом ДКНХЛ. Установлено, что под ИГ противоопухолевой эффект химиотерапевтических агентов значительно повышается.

Методы: В данное исследование были включены 163 пациентов с рецидивом ДКНХЛ, леченных на базе нашего института с 2002 по 2007гг. Лечение проводилось по схеме СНОЕР на фоне ИГ, при которой уровень сахара в крови поддерживался на уровне 22-33 ммоль/л. Гипергликемия создавалась путем внутривенной инфузии 20% глюкозы из расчета 6,0 ммоль/кг/час. Определенный уровень сахара в крови поддерживался в течение 3 часов посредством введения в каждые получасовые интервалы сеанса 20% раствора глюкозы в дозе, равной в среднем 0,66 г/кг. Цитостатические агенты вводились на высоте гипергликемии. Курсы лечения повторялись каждые три недели. В раствор глюкозы инсулин не вводился.

Результаты: Клиническая эффективность лечения при сочетании схемы СНОЕР на фоне ИГ по общей эффективности составила 63,3% из них полная ремиссия (ПР) - у 40 больных и частичная ремиссия(ЧР) - у 64. Время медианы достижения ПР было после четырех курсов. Длительность медианы ПР была 21 месяца. Длительность медианы ЧР была 9 месяцев. Среди пациентов с ПР у 26 развилось раннее прогрессирование болезни (в течение 9 месяцев), у 6 больных в течение 1 месяца было прекращено лечение по

схеме СНОЕР на фоне ИГ, 13 больных продолжали получать лечение по этой схеме и у 7 приостановили лечение после четырех курсов. У 23больных из этих 26 пациентов болезнь стабилизировалась. Три умерли от прогрессирования лимфомы в течение 6 месяцев. Только 19 пациентов не достигли ЧР. Длительность безрецидивного выживания составила 20мес, общая выживаемость 34 мес.

Выводы: Применением режима СНОЕР на фоне ИГ мы достигли высоких показателей ответа в группе пациентов с рецидивом ДКНХЛ. ИГ не усиливает токсичности лечения, частоту побочных эффектов и улучшает качество жизни.

#### **ХИМИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ДИФФУЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НХЛ**

*Олимова З.А., Пулатов Д.А., Ибрагимов Ж.М.*

*РОНЦ МЗ РУз г. Ташкент, директор проф. С.Н.Наврозов*

Цель: Провести оценку терапевтической эффективности и токсичности химиотерапии по схеме СНОЕР в сочетании с ИГ у группы пациентов с рецидивом ДКНХЛ. Установлено, что под ИГ противоопухолевой эффект химиотерапевтических агентов значительно повышается.

Методы: В данное исследование были включены 163 пациентов с рецидивом ДКНХЛ, леченных на базе нашего института с 2002 по 2007гг. Лечение проводилось по схеме СНОЕР на фоне ИГ, при которой уровень сахара в крови поддерживался на уровне 22-33 ммоль/л. Гипергликемия создавалась путем внутривенной инфузии 20% глюкозы из расчета 6,0 ммоль/кг/час. Определенный уровень сахара в крови поддерживался в течение 3 часов посредством введения в каждые получасовые интервалы сеанса 20% раствора глюкозы в дозе, равной в среднем 0,66 г/кг. Цитостатические агенты вводились на высоте гипергликемии. Курсы лечения повторялись каждые три недели. В раствор глюкозы инсулин не вводился.

Результаты: Клиническая эффективность лечения при сочетании схемы СНОЕР на фоне ИГ по общей эффективности составила 63,3% из них полная ремиссия (ПР) - у 40 больных и частичная ремиссия(ЧР) - у 64. Время медианы достижения ПР было после четырех курсов. Длительность медианы ПР была 21 месяца. Длительность медианы ЧР была 9 месяцев. Среди пациентов с ПР у 26 развилось раннее прогрессирование болезни (в течение 9 месяцев), у 6 больных в течение 1 месяца было прекращено лечение по схеме СНОЕР на фоне ИГ, 13 больных продолжали получать лечение по этой схеме и у 7 приостановили лечение после четырех курсов. У 23больных из этих 26 пациентов болезнь стабилизировалась. Три умерли от прогрессирования лимфомы в течение 6 месяцев. Только 19 пациентов не достигли ЧР. Длительность безрецидивного выживания составила 20мес, общая выживаемость 34 мес.

Выводы: Применением режима СНОЕР на фоне ИГ мы достигли высоких показателей ответа в группе пациентов с рецидивом ДКНХЛ. ИГ не усиливает токсичности лечения, частоту побочных эффектов и улучшает качество жизни.

#### **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАКЕ КОЖИ ВЕК НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЭКОЦИН**

*Рахматуллаева Д.Т., Усманов Р.Х.*

*РОНЦ МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан*

В последнее время, наряду со стремительным повсеместным ростом частоты опухолей век, отмечается тенденция к увеличению числа случаев с запущенными формами или неадекватно лечеными злокачественными опухолями (Лихванцева В.Г.2007).

Известно, что эта патология ассоциируется не столько кос-

метическими дефектами или с утратой зрительных функций, сколько с ухудшением витального прогноза. Вышеуказанные причины определяют медицинскую и социальную значимость своевременного проводимых лечебных мероприятий, особенно органосохранного характера (Бровкина А.Ф.2002).

Цель: изучение влияния нового противоопухолевого препарата Дэкоцин при раке кожи век II-III стадии.

Материал и методы: С раком кожи век со стадией T2N0M0 местно применяли новый препарат - 3% мазь Дэкоцина в виде монотерапии у 22 (46,8%) больных. В течение 1 месяца больным ежедневно на 16 часов мазали 3% мазь Дэкоцина на область опухоли. Эффект оценивали через 1 месяц лечения, 25 больным (53,2%) со стадией T3N0M0 аппликации 3% мази проводили вместе с лучевой терапией. Эффект оценивали непосредственно после лечения и через 1 месяц.

Гистологическая верификация у всех больных – базально-клеточный рак. Возраст больных колебался от 27 до 84 лет. Из них 19 мужчин (40,5%) и 28 женщин (59,5%).

Результаты. У больных, получавших местно препарат Дэкоцин в виде монотерапии, были следующие результаты: у 15 больных наблюдалась полная регрессия (68,2,5%), а у 7 больного наблюдалась частичная регрессия опухоли на 70%, что соответствует 31,8%, что способствовало в дальнейшем для радикального хирургического лечения. У 5 больных (20%), которым проведено-декоцин 3%+ТГТ РОД 2Гр СОД 30 Гр опухоль в 2 случае уменьшилась на 30%, в 3 случае на 50% непосредственно после лечения. Через 1 мес. на 50% и 75% соответственно; 19 больным (76%), которым проведено - декоцин 3%+ТГТ РОД 2,5Гр СОД 30 Гр. Во всех случаях опухоль уменьшилась на 50% непосредственно после лечения. Через 1 месяц у двух больных на 75% и 95%, одному больному проведено лечение с Дэкоцином 4%+ТГТ РОД 2,5 Гр СОД 40 Гр, непосредственно опухоль уменьшилась на 25%, через 1 месяц на 50%, что привело к возможности дальнейшего хирургического лечения больного.

Выводы: при местном применении нового препарата Дэкоцин в лечении рака кожи век выявлен выраженный противоопухолевой эффект, в сочетании с лучевой терапией оптимальной схемой терапии является декоцин 3%+ТГТ РОД 2,5 Гр СОД 30 Гр с последующим хирургическим лечением.

#### **ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРАФУРА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

*Саидова К.А., Мансурова Г.Б., Туйджанова Х.Х., Каххаров Ж.Н., Разаков А.Р.  
РОНЦ МЗ РУз,г. Ташкент*

Основную роль в лечении больных раком шейки матки (РШМ) играют хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Хирургическое лечение является основным методом на ранних стадиях заболевания (IA–IB), в то время как лучевая терапия, сама по себе или в сочетании с оперативным вмешательством, широко используются при лечении местнораспространенного РШМ (IB2-IVA). 5-летняя выживаемость при использовании лучевой терапии достигает 65% и варьирует от 15% до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса. Прогрессирование процесса в области малого таза является наиболее частой причиной смерти больных распространенным РШМ.

Для улучшения результатов лучевой терапии с целью радиомодификации мы применяли химиопрепарат Фторафур.

Материалом исследования: составили 65 больных местнораспространенным РШМ. Из них 25 больным проводили лучевую терапию без радиомодификаторов - 1 группа, а 45 – проводили лучевую терапию на фоне Фторафура - 11 группа.

Больным назначался Фторафур по 1 капсуле 2 раза в день и лучевая терапия. Облучение осуществлялся на гамма-

терапевтической установке “Teratron – 780E” фирмы “MDS – nordion” источник Co 60. Лечение проводилась в статическом режиме («бокс-техника»), мультифракционированием, с 4-х полей на весь малый таз: включая опухоль, тело матки и лимфатический коллектор малого таза. РД составляла 1,25Гр 2 раза в день с интервалом 4 часа, до СОД- 50Гр.

Результаты исследования: у больных в первой группе наблюдались выраженная интоксикация, снижение показателей крови и медленная регрессия опухоли.

У больных во второй группе наблюдалась быстрая регрессия опухоли, менее выраженная интоксикация, а также хорошая переносимость препарата.

В дальнейшем рецидивы в этой группе не наблюдались.

Работа по исследованию данного материала продолжается и представляет собой перспективное направление в поиске прогностических факторов эффективного лечения рака шейки матки.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ «LOW STAGING» ТЕРАПИИ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

*Садыкова Н.Ф.*

*Мангистауский областной онкологический диспансер*

Актуальность: Проблема лечения генерализованных или метастатических и местнораспространённых форм мелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), рака молочных желёз (РМЖ), рака желудка (РЖ) весьма актуальна и, в связи с этим, в последние годы, в клинической онкологии появился новый термин «low staging» терапия (LST).

Цель работы: Определение клинического эффекта LST далеко зашедших форм РЛ, РМЖ, РЖ с использованием современных противоопухолевых химиопрепаратов, таргетной терапии, достижения продления жизни и возможности выполнения циторедуктивных операций.

Материалы, методы и результаты: В течение 2005-2010г. LST проводилась 7 больным с НМРЛ, 7 – с РМЖ и 5 – с РЖ. Среди больных с НМРЛ –у 6 процесс носил местнораспространённый характер и, 1 с метастазами в лёгкие, кости, печень. В двух случаях проводилась таргетная терапия. Из них - 1 больная получала таргетную терапию тарцевой (эрлотиниб). Длительность наблюдения – 12 месяцев. За время лечения удалось добиться значительного сокращения метастатических очагов в печени, лёгких. Выраженный терапевтический эффект прослеживался в течение 6-7 месяцев. В настоящее время, в связи с отсутствием положительной динамики, переведена на терапию ирессой (гефитиниб). У одного больного, на фоне терапии тарцевой, после короткого периода стабилизации, произошло прогрессирование заболевания. Остальные пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ) по схеме GP (гемзар + цисплатин). У одного из них удалось добиться полной регрессии процесса. В двух случаях достигнута частичная регрессия процесса. Один из пациентов отказался от операции. Другому выполнена циторедуктивная операция. В остальных случаях РЛ прогрессировал, несмотря на проводимую ХТ.

Всем больным с местнораспространённым РЖ проводилась ПХТ по схеме таксотер + цисплатин + 5- фторурацил + кальция фолинат. Только у двоих больных наблюдалась значительная регрессия процесса: у 1 больной на 80% (длительность наблюдения 12 месяцев, погибла от метастатического поражения головного мозга), у 1 – на 50% (выполнена циторедуктивная операция в объёме R0). Остальные больные умерли от прогрессирования РЖ.

Всем женщинам с метастатической формой РМЖ проводилась ПХТ по схеме ТХ: таксотер + кселода. У двух больных с метастазами в печень удалось добиться значительного регресса процесса в печени и увеличения срока жизни до

14 и 25 месяцев соответственно. У 3, с метастазами в позвоночник, достигнута регрессия заболевания с улучшением качества жизни. У остальных заболевание прогрессировало на фоне ХТ.

Выводы: Результаты проведенной LST достаточно скромны. Тем не менее, в отдельных случаях запущенных форм РЛ, РМЖ, РЖ, можно добиться выполнения циторедуктивных операций и значительного удлинения срока жизни путём использования современных противоопухолевых препаратов, таргетной терапии. LST должна стать стандартным лечением в практике клинической онкологии.

### ПРИМЕНЕНИЕ ДОЦЕТАКСЕЛА В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁНОГО И ДИССЕМИНИРОВАННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Булатова А. Б.

Северо-Казахстанский областной онкологический диспансер, г.Петропавловск.

Актуальность. Одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных опухолей является рак лёгкого. Основной проблемой остаётся поздняя выявляемость – около 80% больных на момент установления диагноза имеют III-IV стадию.

Рак лёгкого	2008 г	2009 г	7 мес 2010 г
Впервые выявленные	259	252	134
III-IV стадия	203 (78,3%)	197 (78,1%)	102 (76,1%)

Темп снижения за 2008-2009г составил всего 2,2. Кроме того, даже после радикально выполненных операций более чем у половины пациентов возникает либо местный рецидив, либо отдалённые метастазы. Практически все больные на разных этапах нуждаются в лекарственной терапии. За последние десятилетия появился ряд современных химиопрепаратов (таксол, таксотер, навельбин, гемцитабин, иринотекан), применение которых наряду с производными платины при неоперабельном НМРЛ позволило отнести эту форму рака к опухолям чувствительным к химиотерапии.

Цель. Изучение эффективности комбинации таксотер с цисплатиной у больных с местнораспространённым и диссеминированным немелкоклеточным раком лёгкого.

Материалы и методы: В исследование включены 19 пациентов в возрасте от 47 до 67 лет (16 мужчин и 3 женщины), с морфологически верифицированным диагнозом (12 с плоскоклеточным, 7 с аденокарциномой различной степени дифференцировки), стадией процесса IIIБ – IU. Терапевтический режим введения препаратов: таксотер 75мг/м<sup>2</sup> + циплатин 75мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 день, интервал между курсами 21 день. Всего проведено 78 курсов, от 2 до 6 циклов, среднее число проведенных курсов – 4,1. Перед введением таксотера проводилась пре- и постмедикация дексаметазоном в дозе 8мг, профилактика тошноты и рвоты осетроном 8мг.

Результаты. Полная регрессия опухоли- 5,2% (1), частичная регрессия- 31,5%(6), стабилизация-31,5%(6), прогрессирование-31,5%(6). Объективный лечебный эффект составил 36,7%(7). Однолетняя выживаемость – 36,8% (7).

В процессе лечения отмечены негематологические осложнения (астения, тошнота, рвота) 1-2ст у 42,1%(8), 3ст- 10,5%(2). Тошнота и рвота хорошо корректировались антагонистами 5НТЗ. Гематологические осложнения: лейкопения 1-2ст- 57,8%(11), лейкопения 3ст- 10,5%(2); анемия 1-2ст- 63,1%(12). Коррекция гематологических осложнений проводилась колониестимулирующими факторами( граноцит, нейпоген), эритропоэтинами и препаратами железа.

Выводы. 1. Полученные результаты сопоставимы с

обобщенными литературными данными по эффективности системной химиотерапии у больных с нерезектабельным немелкоклеточным раком лёгкого.

2. Данный режим продемонстрировал приемлемый профиль безопасности, гематологических и негематологических осложнений 3-4ст, требующих отказа от продолжения лечения не наблюдалось.

### ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЩАДЯЩАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Адильбаев Г.Б., Кыдырбаева Г.Ж., Турешова А.О., Садыков С.С., Савхатова А.Д., Ким Г.Г., Кайбаров М.Е., Бестембеков С.Т., Ахметов Д.Н., Шипилова В.В.

Использование химиотерапии и лучевой терапии, применяемых одновременно или последовательно, а также сокращение длительности плановых перерывов может быть одним из перспективных направлений в улучшении эффективности лечения больных злокачественными опухолями головы и шеи

Цель исследования: повышение эффективности комплексной терапии местнораспространенного рака головы и шеи путем оптимизации методов химиолучевой терапии.

Материал и методы: лечению подвергнуты 54 больных (Т3,Т4) плоскоклеточным раком верхней челюсти, 19 больных - полости рта и 22 - гортани. Больные раком верхней челюсти были разделены на 2 группы: в 1-й группе первым этапом проводился 2 курса неoadьювантной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии по схеме: таксотер – 80мг/м<sup>2</sup>, цисплатин – 100мг/м<sup>2</sup> с трехнедельным перерывом. Вторым этапом - радиотерапия разнофракционным методом до СОД-60Гр. После трех-четырёх недельного перерыва больные подвергались оперативному лечению в показанном объеме. Во 2-й группе - ВАРПХТ и радиотерапия в уплотненном режиме и хирургическое лечение после трехнедельного перерыва. Всем пациентам с злокачественными опухолями полости рта и гортани проводился 2 курса системной ПХТ препаратами оксалиплатин-130мг/м<sup>2</sup> внутривенно, перорально кселода 2000мг/м<sup>2</sup> с 1-14день с 3х недельным интервалом и радиотерапия с разнофракционным методом, СОД 60Грей. После трех-четырёх недельного перерыва больные с остаточными опухолями подвергались оперативному лечению в показанном объеме.

Результаты лечения: После консервативной терапии наиболее лучшие результаты больных раком верхней челюсти получены во второй группе - полная регрессия опухоли достигнута у 29,4% пациентов, частичная -58,8%, без эффекта – 11,7%. В первой группе эти показатели составили соответственно – 16,2%; 67,5% и стабилизация – 17,6%. Несмотря на интенсификации курсов химиолучевой терапии нами не установлены увеличение токсических проявлений противоопухолевой терапии. Негематологическая токсичность химиотерапии проявлялась в виде алопеции у 87,1% больных, умеренно выраженными периферическими нейропатиями в 12,9%. Гематологическая токсичность 1-11 степени проявилось только у 20,3% пациентов. В данное время оперативному лечению органосохраняющего характера подвергнуты 62,9% пациентов, при этом у четырех больных в послеоперационном материале опухолевых клеток не обнаружено.

Параллельное применение химио-лучевой терапии позволила повысить общий положительный клинический эффект от проведенного лечения до 90,9% больных раком гортани, 84,2% - злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта. При этом 100% регрессия опухоли достигнута у 72,7% больных раком гортани и 63,1% - полости рта., в результате чего больным с остаточными опухолями были выполнены органосохраняющие операции значительно улучшившие качество жизни данных пациентов. При проведении химиолучевого лечения гематологических, нейротоксических

осложнений не наблюдались, в основном зарегистрировались местные радиоэпителиты различной степени у 73,7% и токсические проявления в виде тошноты, рвоты, общей слабости зарегистрированы у 12 больных (65,0%) данные осложнения купировались путем проведения дезинтоксикационной, антиэммитической терапии.

Таким образом, одновременное и последовательное применение химио-лучевой терапии, позволяют значительным количеством больных местнораспространенным раком провести органосохраняющее лечение. Исследование продолжается.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА АРГЛАБИН В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

*К. Ж. Мусулманбеков<sup>1</sup>, В. Б. Сирота<sup>1</sup>, А. Х. Досаханов<sup>2</sup>, Н. В. Бочкова<sup>3</sup>, Е. В. Кострова<sup>3</sup>, Н. Л. Целикова<sup>3</sup>  
Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан<sup>1</sup>. Национальный научный медицинский центр МЗ РК, Астана, Казахстан<sup>2</sup>. КГКП «Областной онкологический диспансер», Караганда<sup>3</sup>*

Одним из путей повышения эффективности лучевой терапии является поиск оптимальных режимов распределения дозы во времени и радиомодуляция с помощью применения цитостатиков.

Цель исследования: изучение эффективности применения арглабина при лучевой терапии (ЛТ) больных раком пищевода (РП).

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 79 больных РП. Средний возраст - 63,9 лет, с III стадией рака - (71,4±6,5)%. Из них 30 получали ЛТ классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60-62 Гр (группа контроля). 49 больных получали ЛТ динамическим фракционированием дозы (ДФ): первые 3 дня РОД - 4,0 Гр, далее методом мультифракционирования: РОД - 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом в 4,5 часа до СОД, изозффективной 64-68 Грей классического фракционирования. Пациенты основной группы методом слепой рандомизации разделены на две подгруппы. Из них 14 больных получали только ЛТ ДФ (I подгруппа). На фоне ЛТ 35 больным основной группы (II подгруппа) перед сеансом вводили внутривенно арглабин из расчёта 370 мг/м<sup>2</sup> 20 дней. Суммарная доза варьировала от 8000 до 14000 мг. Определяли непосредственные и отдаленные результаты: функцию выживания в программе Statistica 5.5 и общую наблюдаемую выживаемость по E. Kaplan - P. Meier.

Полученные результаты. Полный клинический ответ в основной группе отмечен у 19 больных (38,7±1,1%), в группе контроля у 3 больных (10,0±5,5%) (p<0,05), положительный клинический ответ соответственно у (69,3±6,6)% и (66,6±8,6)%. Объем опухоли до лечения у больных основной группы (8,32±2,2 см<sup>3</sup>) в два раза больше, чем у пациентов в контрольной группе (4,18±0,5 см<sup>3</sup>). В основной группе больных объем опухоли по окончании ЛТ уменьшился в 3,6 раза, через месяц в 5,2 раза, в контрольной группе - в 2,2 и 2,3 раза, соответственно. У пациентов подгруппы I объем опухоли после лечения уменьшился в 3,4 раза (p>0,5), через месяц в 4 раза (p<0,5). У пациентов подгруппы II объем опухоли уменьшился после лечения в 3,7 раза, через месяц после ЛТ в 6 раз (p<0,5). Применение арглабина у больных раком пищевода повышает эффективность ЛТ ДФ на 18,1% и требует дальнейшего изучения.

Одногодичная общая наблюдаемая выживаемость больных раком пищевода основной группы по E. Kaplan - P. Meier составила 82%, двухлетняя - 70%, трехлетняя - 50%. В группе контроля одногодичная выживаемость составила 85%, двухлетняя - 56%, трехлетняя - 36%. Функция выживания в основной группе 1-й год равна (99,0±0,01)%, 2 год снижается до (69,8±0,12)%, 3 год - до (41,2±0,17)%. В контрольной группе

- 1-й год опускалась до (84,9±0,09)%, 2-й год - (55,9±0,15)%, 3-й год - (35,6±0,15)% (p<0,001). В I подгруппе больных функция выживания 1-й год варьировала от (96,4±0,05)% до (75,8±0,14)%, 2-й год - (45,2±0,17)%, 3-й год - (26,4±0,14)%. В II подгруппе больных функция выживания на первый год имеет показатель от (97,7±0,03)% до (86,9±0,09)%, 2-й год - (65,2±0,17)%, 3-й год - (35,7±0,21)%. Во II подгруппе больных, получавших ЛТ ДФ дозы с арглабином, функция выживания на первый и второй годы жизни выше на 20%, на третий год - на 9,3% по сравнению с таковой у больных I подгруппы, получавших ЛТ ДФ дозы без арглабина.

#### АДАПТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АРГЛАБИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

*Сирота В.Б.<sup>1</sup>, Муравлева Л.Е.<sup>1</sup>, Бочкова Н.В.<sup>2</sup>, Исакова С.Х.<sup>2</sup>, Крук В.А.<sup>2</sup>*

*Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан<sup>1</sup>, КГКП «Областной онкологический диспансер», Караганда, Казахстан<sup>2</sup>*

Интерес исследователей к сесквитерпеновым лактонам вызван их высокой фармакологической активностью: противовоспалительной, антибактериальной, противоязвенной, антимутатогенной, противоопухолевой, иммуномодулирующей ...

Цель исследования: изучение влияния арглабина на некоторые биохимические показатели крови больных раком пищевода (РП) на фоне лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 79 больных РП. Средний возраст - 63,9 лет, с III стадией рака - (71,4±6,5)%. Из них 30 получали ЛТ классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60-62 Гр (группа контроля). 49 больных получали ЛТ динамическим фракционированием дозы (ДФ): первые 3 дня РОД - 4,0 Гр, далее методом мультифракционирования: РОД - 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом в 4,5 часа до СОД, изозффективной 64-68 Грей классического фракционирования. Пациенты основной группы методом слепой рандомизации разделены на две подгруппы. Из них 14 больных получали только ЛТ ДФ (I подгруппа). На фоне ЛТ 35 больным основной группы (II подгруппа) перед сеансом вводили внутривенно арглабин из расчёта 370 мг/м<sup>2</sup> 20 дней. Суммарная доза варьировала от 8000 до 14000 мг.

Специальные методы исследования включали в себя определение сорбционной емкости эритроцитов (СЕЭ), уровень малонового диальдегида (МДА), одного из стабильных метаболитов оксида азота - нитрит-иона и показатели альбумина.

Полученные результаты. При исследовании биохимических показателей в крови больных РП до лечения выявлено превышение уровня нитрит - иона, снижение содержания альбумина в плазме крови больных РП - на 29% по сравнению с таковыми контроля. В эритроцитах крови больных РП уровень МДА был достоверно выше контроля в 2,6 раза. СЕЭ достоверно превышала контроль на 17%.

В середине лучевого лечения происходит резкое снижение нитрит - ионов в плазме крови больных в 2,2 раза по сравнению с таковым до лечения. После окончания лучевого лечения уровень нитрит - иона был, сопоставим с показателями контроля. В тоже время содержание альбумина в плазме крови больных этой группы на середине и после лечения был ниже контроля.

В середине и после лучевого лечения с арглабином уровень нитрит - иона был ниже такового до лечения и контроля. Содержание альбумина в крови больных этой группы был достоверно ниже контроля на 37% и 52% соответственно. В нашем исследовании у пациентов, получавших ЛТ с арглабином, наблюдали достоверное снижение оксида азота по отношению к контролю и показателям до лечения. Аналогичные данные получены при исследовании МДА.

Следовательно, результаты проведенного исследования

свидетельствуют о том, что включение арглабина в комбинированную терапию больных РП способствует уменьшению содержания нитрит – ионов в плазме крови больных, снижению СЕЭ и уровня МДА. Нормализация данных показателей свидетельствует о снижении эндогенной интоксикации у больных раком пищевода.

Выводы. Применение арглабина на фоне проводимой лучевой терапия динамическим фракционированием дозы способствует достоверному снижению сорбционной емкости эритроцитов с  $54,4 \pm 6,2$  до  $31,7 \pm 4,5$ , уменьшению содержания нитрит – ионов с  $6,2 \pm 2,5$  до  $3,9 \pm 0,4$  и уровня МДА плазмы крови больных раком пищевода с  $15,4 \pm 1,6$  до  $7,8 \pm 0,7$ .

### ОКСАЛИПЛАТИН В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО, МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА(МКРР)

Умерзакова Б.Г.

КГКП» Северо-Казахстанский областной онкодиспансер»  
г.Петропавловск

Актуальность. В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак прочно занимает второе- третье место в большинстве экономически развитых стран мира как у мужчин, так и у женщин. В Республике Казахстан рак ободочной кишки занимает девятое, а рак прямой кишки- восьмое ранговые места в структуре онкопатологии. В Северо-Казахстанской области колоректальный рак занимает 5-6 место в структуре онкозаболеваемости, III-IVст регистрируется в 55-61% случаев.

Цель исследования: оценить эффективность и токсичность режима FOLFOX( оксалиплатин, фторурацил, лейковарин) по сравнению с режимом FL( фторурацил, лейковарин) в лечении местнораспространенного, метастатического КРР.

Материал и методы. 20 пациентам с МКРР( III-IVст) проведено 96 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX.

При IVст заболевания отдаленные метастазы обнаруживались в основном в печени.

Использовался следующий режим введения: оксалиплатин  $85 \text{ мг/м}^2$  2-ч инф в 1 д, лейковарин  $200 \text{ мг/м}^2$  2ч инф 1,2д, фторурацил  $400 \text{ мг/м}^2$  болюсно, затем  $600 \text{ мг/м}^2$  22ч инф 1,2д. Интервал между курсами составлял 2 недели.

15 пациентам с МКРР проведено 72 курса ПХТ по схеме FL- Фторурацил  $500 \text{ мг/м}^2$  1-5д, лейковарин  $20-30 \text{ мг/м}^2$  1-5д, курсы повторялись с интервалом 3 недели.

Результаты: Объективный эффект в виде частичной регрессии отдаленных метастазов, первичного очага при режиме FOLFOX наблюдался в 55% случаев(у 11 пациентов), при режиме FL в 26%(у 4 пациентов)

При проведении химиотерапии по схеме FOLFOX основными побочными эффектами являлись периферическая нейропатия (71%), диарея 2-3ст (5%). Гематологической токсичности не регистрировалось. Редукции дозы препаратов не потребовалось.

При режиме FL основным проявлением токсичности была диарея 2ст в 10%.

Выводы: Полученные результаты указывают на высокую эффективность и безопасность режима FOLFOX при местнораспространенном, метастатическом колоректальном раке, что позволяет реально повысить качество и продолжительность жизни.

### ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ

Жумагазин Ж.Д., Абенова М.Т., Ахметова Н.С., Карагулиев М.М., Абишев Б.К.

ГККП «Онкологический диспансер» г. Астана, Казахстан

При рецидивах поверхностного рака мочевого пузыря после терапии БЦЖ альтернативой лечения таким больным

остаётся радикальная операция. Вместе с тем, из-за некоторых объективных факторов, как тяжелые сопутствующие заболевания, преклонный возраст и т.д., части пациентам проведение цистэктомии крайне рискованно.

Поэтому, поиски профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после удаления опухоли остаются актуальной проблемой.

Материал для исследований составили 122 больных поверхностным уротелиальным раком мочевого пузыря, которым после ТУР проводилась одноразовое введение химиопрепарата, а спустя две-три недели БЦЖ терапия. Мужчин было 381, тогда как женщин – 41. Средний возраст группы наблюдения составил 67 лет. Время наблюдения 2006-2009гг. Дозы и сроки введения БЦЖ были стандартными: после удаления опухоли через 10-14 дней 100 мг препарата вводился внутривезикулярно 1 раз в неделю, каждые шесть недель. В последующем аналогичные дозы введения БЦЖ продолжались 1 раз в месяц - 9 месяцев, затем 1 раз в два месяца в течение 2 лет.

В случае выявления рецидивов опухоли мочевого пузыря более 2-х раз или прогрессировании роста опухоли лечение БЦЖ прекращались.

Среди наблюдаемой группы рецидивы опухоли мочевого пузыря возникали: через 3 месяца от начала лечения БЦЖ – у 3, через 6 – у 4, через 9 – у 3, через 12 – у 22, через 16 – у 18, через 22 – у 4, через 36 – у 12 больных соответственно.

Таким образом, рецидивы опухоли мочевого пузыря после БЦЖ терапии в течение 3-х лет были отмечены у 66 из 122 пациентов.

В группе больных из 10 человек с рецидивными опухолями мочевого пузыря после БЦЖ терапии лечение было продолжено Митомицином С.

В исследуемой группе женщин было 3, тогда как мужчин – 7. Средний возраст пациентов составил 70,5 лет.

Химиопрепарат препарат Митомицин С применялся через неделю после удаления рецидивной опухоли мочевого пузыря. Цитостатик вводился в виде внутривезикулярных инстилляций по 40 мг один раз в месяц в течение года.

При контрольном обследовании в группе больных после применения Митомицина С рецидивы опухоли мочевого пузыря были выявлены у 2 пациентов через 3 месяца с момента начала химиотерапии, у 1 через 6 месяцев, тогда как у 7 из 10 пациентов была отмечена ремиссия заболевания в течение 12 месяцев.

После введения Митомицина С 6 из 10 пациентов отмечали болезненное с режями мочеиспускание, осложнения, которые были купированы уроантисептиками.

Таким образом, эффективность БЦЖ терапии поверхностных опухолей мочевого пузыря при возникновении их рецидивов возможно увеличить применением Митомицина С. Объективность проведенного исследования необходимо подтвердить увеличением количества пациентов и более длительным временем наблюдения за ними.

### ВКЛАД ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА КАЗАХСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ В ОРГАНИЗАЦИЮ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

Арзыкулов Ж.А., Чингисова Ж.К., Чичуа Н.А.,

Ажмагамбетова А.Е., Утельбаева А.Е.,

Ибрагимова Д.Д., Кожобекова З.А.

Казахский Научно-Исследовательский Институт  
Онкологии и Радиологии

Актуальность: в Казахстане ежегодно регистрируется около 30000 новых случаев злокачественных заболеваний. При этом на учете состоит более 130000 больных, из них химиотерапию получает 60%.

Задача исследования: провести анализ работы отделения

дневной стационар за 2010г

Материалы и методы: в исследование были включены медицинские карты пациентов, получивших лечение в условиях дневного стационара КазНИИОиР с 01.02 по 31.08.2010г

Результаты: с момента открытия отделения лечение получило 262 пациента, при этом среднее пребывание больного на койке составило 6,7 дней, что практически в 2 раза меньше среднего пребывания больного в стационарном химиотерапевтическом отделении.

Основной контингент отделения это пациенты с раком молочной железы - 130 (50%) и колоректальным раком 47 (17,9%) госпитализаций за указанные период. В отделении также получили лечение пациенты практически со всем солидными злокачественными заболеваниями. Всем пациентам была проведена химиотерапия согласно современным протоколам лечения, в том числе с включением таргетных препаратов трастузумаб, бевацизумаб, иматиниб. В основном пациенты получили химиотерапию в самостоятельном и адьювантом режимах, более 70% и 20%, соответственно.

У 4 больных достигнута полная регрессия процесса, у 10- частичная регрессия процесса, в основном отмечалась стабилизация процесса, только у 2 пациентов отмечалось прогрессирование процесса на фоне проводимого лечения. Летальных случаев и IV степени токсичности за указанный период не было.

В связи с большим оборотом койки дневного стационара 90% пациентов получили химиотерапию соблюдением требуемых сроков. Более 10% пациентов продолжали работать.

Заключение: результаты анализа показывают - в настоящее время возможно проведение современных схем химиотерапии в условиях дневного стационара. В связи с ростом числа больных, нуждающихся в проведении химиотерапии, необходимо дальнейшее развитие стационарозамещающей помощи.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВЫЯВЛЕНИЕМ ОПУХОЛЕВЫХ ЭМБОЛОВ И СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА**

*Арзыкулов Ж.А., Чичуа Н.А., Ижанов Е.Б., Утельбаева А.Е., Хамидуллина Г.А., Тохеев З.В., Нурсулейменова М.А., Соколенко Е.Г.  
Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии*

Актуальность: в Казахстане ежегодно регистрируется около 3000 новых случаев РЖ. При этом ежегодно умирает более 2200 больных от данной патологии. Радикальным методом лечения РЖ остается хирургический метод, при этом одним из основных прогностических факторов является поражение региональных лимфатических узлов.

Задача исследования: определить степень взаимосвязи между наличием опухолевых эмболов и поражением лимфатических узлов при раке желудка.

Материалы и методы: в исследование включены результаты патоморфологических заключений по операционному материалу пациентов с РЖ, получивших лечение в КазНИИОиР с 2006 по 2010г.

Результаты: Проанализированы результаты патоморфологического исследования операционного материала 68 пациентов с РЖ. У 10 пациентов (14,7%) отсутствовали метастазы в лимфатические узлы (л/у), при этом в 100% выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома, у 30(44,1%) отмечалось поражение N1 л/у, у 28 (41,2%)- поражение N2 л/у.

У 14 (20,6%) из 68 выявлены опухолевые эмболы, при этом поражение лимфатических узлов наблюдалось в 100%, N1 порядка - в 21,4%, N2 -78,6%. При выявлении опухолевых эмболов, у 7 (50%) определялась низкодиф. аденокарцинома, у 2 (14,3%)- с перстневидноклеточным компонентом, у 4

(28,6%)- умереннодиф. аденокарцинома и в 1 случае (7,1%)- недифференцированная аденокарцинома.

Заключение: результаты показывают высокую вероятность поражения лимфатических узлов при наличии опухолевых эмболов при раке желудка. Таким образом, выявление опухолевых эмболов при раке желудка может служить признаком поражения лимфатических узлов и соответственно определяться как неблагоприятный прогностический фактор.

#### **ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С ВКЛЮЧЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ**

*Арзыкулов Ж.А., Чичуа Н.А., Ижанов Е.Б., Утельбаева А.Е.  
Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии*

Актуальность: в Казахстане ежегодно регистрируется около 3000 новых случаев РЖ. При этом ежегодно умирает более 2200 больных от данной патологии. При раке желудка отмечается высокая частота послеоперационного рецидивирования и метастазирования. В связи, с чем идут поиски методов лечения, улучшающих результаты хирургических вмешательств.

Задача исследования: определить эффективность неоадьювантной химиотерапии с включением современных химиопрепаратов

Материалы и методы: В исследование включены пациенты с местно распространенным раком желудка (стадия I-IV, M0). До операции проводилось 3 курса О/С/И (Оксалиплатин 75мг/м<sup>2</sup> д1, Капецитабин 1000мг/м<sup>2</sup> д1-14, Иринотекан 160мг/м<sup>2</sup> д1, каждые 21дн. Объективный ответ оценивался эндоскопическими и рентгенологическими методами исследования. Через 2-3 недели проводилась операция гастрэктомия с ЛД2 .

Результаты: были включены 18 пациентов с 01/07 по 12/09 (исследование продолжается). Средний возраст составил 53 года (42-67); мужчины/женщины, 28%/72%; ECOG PS 0/1/2 22%/67%/11%; диффер/недифференцированная аденокарцинома и перстневидноклеточный рак (9/6/3); IIIa (22%), IIIb (50%), IVa (28%). Все пациенты закончили предоперационную химиотерапию и 15 из них были оперированы (3 пациента от оперативного лечения отказались). Токсичность 3 степени: нейтропения 22%, анемия 11%, тошнота 33%, и диарея 33%. Токсичности 4 степени и летальных случаев не было. 2 пациентов достигнуты полные регрессии (11%), у 9 - частичные регрессии (50%), у 7 пациентов – стабилизация процесса (39%).

У 4 (22,2%) пациентов обнаружены опухолевые эмболы, при этом отсутствовало метастатическое поражение лимфатических узлов. В то же время анализ патоморфологических заключений операционного материала 68 пациентов с РЖ без предшествующей химиотерапии показал, что у 14 (20,6%) из 68 присутствовали опухолевые эмболы, при этом поражение лимфатических узлов наблюдалось в 100%, N1 порядка - в 21,4%, N2 -78,6%.

Заключение: Предварительные результаты по исследованию показали клиническую эффективность без лимитирующей токсичности, и требуют дальнейшего проведения исследования в данном направлении.

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ КАПЕЦИТАБИНА ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ) С УЧЕТОМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

*Чичуа Н.А., Есентаева С.Е., Смагулова К.К., Туманова А.К.  
Казахский НИИ онкологии и радиологии*

Диссеминированный РМЖ остается неизлечимым заболеванием, медиана выживаемости пациентов после выявления

метастазов составляет примерно 2 года. Поэтому проводимая терапия должна быть направлена на уменьшении симптомов заболевания, поддержание качества жизни и увеличение выживаемости пациенток.

Идентификация иммуногистохимических маркеров, отражающие функциональное состояние опухолевых клеток, имеют важное значение в оценке особенностей течения и исхода онкологических заболеваний.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось с 2005 по 2008г.г. В представленной работе было включено 49 пациенток РМЖ с генерализацией процесса после ранее проведенного лечения (ФАК, СМФ). Во всех случаях были проведены иммуногистохимические исследования с определением уровня рецепторов стероидных гормонов, с-егВ-2. Возраст больных колебался от 25 до 67 лет, средний возраст составил 46 лет

Все больные были разделены на 2 группы: в 1 группе проводилось лечение по схеме винорельбин – 30 мг/м<sup>2</sup> 1,8 дни, кселода 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни – 27 больных, 2 группе - доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день, кселода 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни – 22 больных. Результаты лечения оценивались после проведения 4-5 курсов химиотерапии.

В 17 случаях (10 больным 1 группы и 7 больным -2 группы) с гиперэкспрессией с-егВ-2 (3+) в лечение был включен герцептин в режиме: 4 мг/кг веса при первом введении, затем по 2 мг/м<sup>2</sup> еженедельно.

У 26 пациенток отмечались положительные эстроген- и прогестероновые рецепторы. Этой группе больных после химиотерапии проводилась гормонотерапия тамоксифеном или летрозолом.

При проведении второй линии химиотерапии объективный эффект в 1 группе составил- 37%, во П- 40%.

При изучении побочных эффектов установлено, что у больных 1 группы лейкопения отмечалась у 22 (81,5%) больных, причем в 22,7% случаев - IY степени, у больных П группы лейкопения встречалась у 17 (77,3%) пациенток, но оценивалась в основном II степенью токсичности. У 7(22,2%) больных 1 группы наблюдался «ладонно-подошвенный» синдром.

Время до прогрессирования процесса в 1 группе составило- 8 месяцев, во второй – 9,2 месяца. Годичная выживаемость в 1 группе составила 59,2%, а во второй – 63,6%. Из 17 больных с гиперэкспрессией (+3), получивших лечение герцептином, в настоящее время живы 14 (82,3%) пациенток со сроком наблюдения 22 месяцев.

Таким образом, применение химиотерапии навельбин+кселода и таксотер+ кселода позволяет получить объективный эффект у 37-40% больных соответственно. Применение герцептина у больных с высокой экспрессией с-егВ-2 способствует увеличению сроков времени до прогрессирования процесса.

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ

Шуканова Н.А., Путьрский Л.А.,

Мартынова М.А., Козловская Н.А.

ГНУ "Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси", Минск, Беларусь, ГУ"РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им.Н.Н.Александрова", МЗ РБ, Минск, Беларусь

Актуальность проблемы: Проведение химиотерапии при заболеваниях раком молочной железы (РМЖ) в 25-50% случаях не имеет эффекта. Необходимо выработать критерии индивидуальной чувствительности опухоли к цитостатикам до начала лечения.

Материал и методы: исследовано влияние цитостатиков

схем СМФ и АС на активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в первичной культуре опухолевых клеток, полученных из операционного материала 40 больных раком молочной железы, инкубированной в течение 48 ч в питательной среде RPMI 1640, в присутствии цитостатиков и без них. Сравнивались два биохимических параметра, позволяющих оценить влияние химиопрепаратов на клетки РМЖ: активности АХЭ и активности дегидрогеназ (МТТ-тест). При воздействии обеих групп препаратов наблюдалось однонаправленное изменение активности исследованных ферментов,

В основной и контрольной группах оценивали активность АХЭ и дегидрогеназ. При активности указанных показателей в основной группе (с химиопрепаратами) ниже, чем в контрольной, считалось, что опухолевые клетки чувствительны к данным цитостатикам, при равной активности – резистентны.

Результаты: В 34 (80%) случаях наблюдалась полная корреляция показателей пролиферативной активности опухолевых клеток (снижение активности ферментов АХЭ и дегидрогеназ при культивировании с цитостатиками) с хорошими клиническими показателями выживаемости.

У 6 больных (20%) культивирование клеток в присутствии химиопрепаратов приводило к увеличению числа активно пролиферирующих опухолевых клеток что свидетельствовало о резистентности клеток к исследуемым цитостатикам. У этих пациенток наблюдался возврат заболевания в течение года.

Выводы: 1.Активность митохондриальных дегидрогеназ и активность АХЭ могут служить критериями оценки способности злокачественно трансформированных клеток к бесконтрольному делению и чувствительности опухолевых клеток к действию химиопрепаратов.

2.Выявленная корреляция между количеством активно пролиферирующих опухолевых клеток в первичной культуре и активностью АХЭ может быть положена в основу разработки относительно простого, быстрого и недорогого биохимического метода определения индивидуальной чувствительности данных клеток к цитостатикам в условиях in vitro.

### ОКСАЛИПЛАТИН В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО, МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

Умерзакова Б.Г.

Северо-Казахстанский областной онкодиспансер

Актуальность. В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак прочно занимает второе- третье место в большинстве экономически развитых стран мира как у мужчин, так и у женщин. В Республике Казахстан рак ободочной кишки занимает девятое, а рак прямой кишки- восьмое ранговые места в структуре онкопатологии. В Северо-Казахстанской области колоректальный рак занимает 5-6 место в структуре онкозаболеваемости, III-IVст регистрируется в55-61%случаев.

Цель исследования:

оценить эффективность и токсичность режима FOLFOX( оксалиплатин, фторурацил, лейковарин) по сравнению с режимом FL( фторурацил, лейковарин) в лечении местнораспространенного, метастатического КРР.

Материал и методы. 20 пациентам с МКРР (III-IVст) проведено 96 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX.

При IVст заболевания отдаленные метастазы обнаруживались в основном в печени.

Использовался следующий режим введения: оксалиплатин 85мг/м<sup>2</sup> 2-ч инф в 1 д, лейковарин 200мг/м<sup>2</sup> 2ч инф 1,2д, фторурацил 400мг/м<sup>2</sup> болюсно, затем 600мг/м<sup>2</sup> 22ч инф 1,2д. Интервал между курсами составлял 2 недели.

15 пациентам с МКРР проведено 72 курса ПХТ по схеме FL- Фторурацил 500мг/м<sup>2</sup> 1-5д, лейковарин 20-30мг/м<sup>2</sup> 1-5д, курсы повторялись с интервалом 3 недели.

Результаты: Объективный эффект в виде частичной регрессии отдаленных метастазов, первичного очага при режиме FOLFOX наблюдался в 55% случаев (у 11 пациентов), при режиме FL в 26% (у 4 пациентов)

При проведении химиотерапии по схеме FOLFOX основными побочными эффектами являлись периферическая нейропатия (71%), диарея 2-3ст (5%). Гематологической токсичности не регистрировалось. Редукции дозы препаратов не потребовалось.

При режиме FL основным проявлением токсичности была диарея 2ст в 10%.

Выводы: Полученные результаты указывают на высокую эффективность и безопасность режима FOLFOX при при местнораспространенном, метастатическом колоректальном раке, что позволяет реально повысить качество и продолжительность жизни.

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХОРИОНКАРЦИНОМЫ МАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

*Юлдашева Н.Ш., Умарова Н.А.,  
Наврзуова В.С., Ахмедов О.М.*

*Республиканский онкологический научный центр,  
Узбекистан.*

В последние десятилетия в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, осложненных кровотечением, для остановки последней, а также коррекции нарушений функции органов широкое распространение получили рентгеноэндоваскулярные вмешательства (РЭВ) окклюзия или эмболизация артериального русла. Окклюзирование артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста (Гранов А.М и др. 1998г, Oldhafer K et al 2000, Vogl.T.Letal 2003)

Цель работы - изучение роли эмболизации и химиоэмболизации у больных хорионкарциномой матки, осложненной кровотечением.

Материал и методы: за период с 2005-2008г в РОНЦ пролечено 32 больных с трофобластической болезнью. Возраст больных от 18 до 48 лет. Проведено комплексное обследование больных с последующей химиотерапией. У 8-х больных хорионкарцинома матки, осложненная кровотечением, не подавалась консервативной гемостатической терапией. Пяти больным из этой группы выполнена 2-х сторонняя эмболизация маточных артерий, а 3 больным с учетом клинико-инструментальных данных выполнена 2-х сторонняя химиоэмболизация маточных артерий. В качестве химиопрепарата применялся сухой доксорубин из расчета 40мг/м<sup>2</sup>.

Результаты исследований: При хорионкарциноме матки, осложненной кровотечением использование эмболизации и химиоэмболизации в комбинированном лечении имеет большие преимущества. С помощью указанных методов удалось купировать кровотечение практически у всех больных. Контрольное обследование показало уменьшение размеров опухоли на 25-50% по сравнению с исходными данными. Эффективность разработанной методики подтверждена высокими показателями отдаленных результатов лечения больных хорионкарциномой матки, осложненной кровотечением.

Таким образом, при хорионкарциноме матки, осложненной кровотечением применение эмболизации и/или химиоэмболизации не только приводит к остановке кровотечения, но и к уменьшению объема опухоли и повышению эффективности проводимой терапии.

### ESTIMATION OF EFFICIENCY OF ORIGINAL PREPARATION ARGLABIN IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF UTERINE CERVIX

*Abdyldaev T.A., Naizabekova S.Sh.*

*The National Center of Oncology of the Kirghiz Republic,  
Bishkek*

Urgency: Cancer of uterine cervix takes the sixth place in structure of oncological female diseases (after cancer of breast, lung, large intestine, body of uterus and ovaries). Over 300 000 women die annually from this disease all over the world. 12 285 cases of disease of cancer of uterine cervix were registered in Russia in 2008. Women of middle age (35-55 years) have this disease. In 20 % of cases the cancer of uterine cervix is found out in the age of 65 years. The young age has seldom this disease. It should be noted that disease of cancer of uterine cervix considerably exceeds disease of other tumors of female genital system. In the beginning of XXI century the increase of patients with the cancer of uterine cervix is determined at late stages: a share of cancer of IV stage makes 37,1%-47,3%.

Purpose of research: to study the efficiency of a new antitumor preparation arglabin in a combination to others cytostatic agents for the locally advanced cancer of uterine cervix.

Materials and methods: 32 patients with cancer of uterine cervix of IIb-IIIb stage of disease have been included in research. They obtained treatment in department of chemotherapy of the National center of oncology from October 2009 up to February, 2010. Patients have not been carried out previous treatment (chemotherapy, ray therapy) before.

Arglabin was administered in an optimum dose 5 mg/kg of weight of patient before introduction of chemotherapy. The chemotherapy was carried out in mode: 5 fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> intravenously from 1 up to 4 day; cisplatin in dose 75 mg/m<sup>2</sup> intravenously by drop for 5 day with hydration. 2 - 3 courses of polychemotherapy were carried out. 10 patients have obtained 1 course of chemotherapy with arglabin. 14 patients have obtained 2 courses. 8 patients have obtained 3 courses with arglabin. Efficiency of treatment was estimated by standard criteria of WHO.

Results: Study of direct results of clinical effect in investigated group has shown: 1 of 32 patients (3,2 %) had full regress of tumor, 16 (50 %) patients had partial regress of tumor and 15 (46,8 %) patients had stabilization of process. The general efficiency (full, partial regress) has made 53,2 %. Toxicity of the carried out mode of chemotherapy with arglabin was moderated. None of patients was noted the febrile neutropenia. 6 patients were observed (18,7 %) the haematological toxicity of I - II degrees.

Conclusions: The studied mode of chemotherapy with arglabin was effective. The frequency of the total effect was 53,2%.

### PHARMACOKINETICS AND BIOTRANSFORMATION OF ARGLABIN IN EXPERIMENT

*Sariev A.K<sup>1</sup>, Adekenov S.M.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Scientific Center of Neurology of RAMS, Moscow, the Russian Federation, <sup>2</sup> JSC "International research and production holding "Phytochemistry", Karaganda, 100009, Republic of Kazakhstan*

The urgency study of pharmacokinetics of new medical preparations in experiment is indisputable. The received data on processes of absorption, distribution, biotransformation and excretion at animals allow to predict and to extrapolate these data on the person. In connection with the aforesaid, the purpose of the present research was a study of processes of absorption, distribution, biotransformation and excretion of an original antitumor preparation arglabin in experiment on animals. 90 white

male-rats (body weight -  $220 \pm 30$ g), received from the nursery "Stolbovaya" of the Russian Academies of Medical Science, were researched. The animals were injected single, perorally suspension of arglabin native into 1 % starched flour paste in doses of 200 and 400 mg/kg. Probes of blood and organs were selected in discrete intervals of time: 0,0; 15; 30; 45; 60; 75 and 90 min after injection of preparation. The study of excretion of preparation was carried out in animals' daily urine and stool. The quantitative content of arglabin native in biomaterials was carried out by the high-performance liquid chromatograph "System Gold" (Beckman Coulter; the USA). The study of biotransformation of arglabin native in rats' daily urine was carried out by HPLC-mass spectrometry "Agilent 1100 Series", the USA. The preparation is determined in rats' plasma of blood and organs during 75 min with half-period of 7 min elimination after peroral injection of arglabin native in doses of 200 and 400 mg/kg. Thus, the clear linearity of pharmacokinetics of arglabin in a range of doses from 200,0 up to 400,0 mg/kg was determined. The tissue availability of arglabin native was showed in the good vascularized organs (liver, spleen, lungs, kidneys) approximately in 10 - 60 times more than in moderately and weakly vascularized organs (skeletal muscles and mesentery). 0,020 % and 0,32 % of invariable compound was excreted with daily urine and stool after single peroral injection of arglabin native in doses of 400 mg/kg. The invariable compound was identified in animals' daily urine after peroral injection of arglabin native into rats. As well as 3 products of the invariable compound was determined: methoxylating metabolite, tetra- hydroxylating metabolite and conjugate of arglabin native. Thus, the complete situation of pharmacokinetic laws and biotransformation of original preparation arglabin after injection into animals are presented. As a result the availability of development the peroral medicinal form is predicted.

#### PLANTS – POTENTIAL SOURCES OF NEW COMPOUNDS, POSSESSING ANTITUMOR ACTIVITY

*Adekenov S.M.*

*JSC "International research and production holding "Phytochemistry", Karaganda*

Search and development of antitumor preparations among compounds of plant origin as application of synthetic cytostatic agents is interfaced to their side effect on normal tissues is actual. In territory of our republic over 6000 species of plants grow, including: 1025 species of sources of essential oils, over 200 terpenoid species, 120 alkaloid species, possessing the potential cytotoxic activity.

The successful development of new medical drugs is difficult task. Realization is possible as a result of the carrying out of the multiple-aspect and complex study, including the chemical study of plant raw material, isolation and determination of structure of molecules of biologically active compounds, bioscreening, pre-clinical and clinical tests.

At present it is determined the biological effect of chemical compounds is caused by their structure. As a rule, process of search and designing of medical drugs includes three basic stages: search and designing of compound-leaders (substance with the expressed biological activity); optimization of compound of the leader (derivatives with more expressed activity or lower toxicity or possessing the best pharmacokinetic parameters) and development of medical preparation. Tests for biological activity are an obligatory component of first two stages. The longest and labour-intensive is a first stage, where the biological screening is widely applied with use of methods of combinatory chemistry.

Researches in vivo determine the biological activity, thus, the modelling of pathology on animals allows to estimate influence of a new chemical compound on complete organism.

Though, the results of screening of natural compounds do not give full confidence that the selected perspective compounds

will show the expressed pharmacological properties both in pre-clinical, and clinical tests. For this purpose the carrying out of the profound complex of pre-clinical researches according to requirements GLP is necessary.

One of perspective classes of plant compounds by way of creation on their basis of new antitumor preparations is sesquiterpene lactones. That is connected, first, with their structural features, and secondly, with relative availability of these natural compounds. Consideration of chemical structures of cytotoxic sesquiterpenoids leads to the conclusion. All of them contain the potential alkylating functional groups. Enzymes contain the nucleophilic groups (sulfhydryl, amino groups) in their compositions. The sesquiterpene lactones inhibit their action, connecting these groups. Ability to inhibit synthesis of DNA is the general attribute of sesquiterpene lactones, possessing cytotoxic and antitumor activity.

The flora of Kazakhstan riches plants of Asteraceae L. family. They are the basic sources of sesquiterpene lactones. As a result of purposeful search of sources of these compounds at holding "Phytochemistry" it was investigated over 450 species of the Kazakhstan plants. Over 100 lactones were isolated. The structure of 26 new compounds of this class was determined. Over 600 derivatives were obtained on the basis of isolated lactones. Search of the plant raw material, possessing sesquiterpenoids, promotes creation of base for the subsequent synthetic researches directed on the obtaining of biologically active derivatives of these substances and determination of interrelation of structure of compound with the shown antitumor activity.

The carried out researches have determined that an endemic plant of the Central Kazakhstan - *Artemisia glabella* Kar. et Kir. is a source of undescribed sesquiterpene lactone arglabin before. Screening of arglabin and number of its derivatives has shown the hydrochloride dimethylaminoarglabin possesses the high antitumor activity concerning the investigated strains. The inhibition degree of tumors' growth of hydrochloride dimethylaminoarglabin makes from 36 up to 88 %. The lyophilized medicinal form for parenteral injection - preparation "Arglabin" was developed on basis of hydrochloride dimethylaminoarglabin.

The perspective direction of researches, developed by holding "Phytochemistry", is synthesis of new derivatives on the basis of arglabin and research of their biological activity. Last years the new amine-derivatives of arglabin and their quaternary ammonium salts, tetrachlorocyclopropane derivatives as well as other substances were obtained. They are showed interest in research of their antitumor and other types of physiological activities.

#### CYTOTOXIC ACTIVITY OF SESQUITERPENE LACTONES, ALKALOIDS AND THEIR DERIVATIVES

*Seidakhmetova R.B., Akhmetova S.B., Adekenov S.M.*

*JSC "International research and production holding "Phytochemistry"*

Urgency: It is necessary to note sesquiterpene lactones and alkaloids among perspective classes of biologically active compounds. The majority of compounds of these classes possess the expressed cytotoxic and antitumor activities as in conditions in vitro and in vivo.

Purpose of research: Search of new compounds with cytotoxic and antitumor activity.

Materials and methods: The samples of sesquiterpene lactones and their derivatives (ludartin, dimethylamino-, diethylamino-, methylidid dimethylamino-, methylidid diethylaminoturneforine, the sum of sesquiterpene lactones of *Saussurea salsa* (Pall.) Spreng.,  $3\beta$ -chlor- $4\alpha$ -hydroxy-5,7 $\alpha$ ,6 $\beta$ (H)-guai-1(10),11(13)-dien-12,6-olid,  $3\beta$ -brom- $4\alpha$ -hydroxy-5,7 $\alpha$ ,6 $\beta$ (H)-guai-1(10),11(13)-dien-12,6-olid and  $3\alpha$ -hydroxy-4 $\beta$ -brom-5,7 $\alpha$ ,6 $\beta$ (H)-guai-1(10),11(13)-dien-12,6-olid, dichlorcarben-derivative arglabin, tetrachlorcarben-derivative estafiatin, dimethylamino- derivative astefin, isoeoxyestafiatin, methylidide

dimethylaminochanfillin, ethyl iodide diethylaminogrossheimin, bromcarben-derivative arglabin, bromine-derivative arglabin, oxim grossmisin, methyl iodide dimethylamino-derivative argolid, methyl iodide diethylaminogrossheimin, ethyl iodide dimethylaminogrossheimin) were investigated. The samples of alkaloids and their derivatives (phenacylharminebromide, 9-metoxy-2-phenyl-11H-indolysino[8,7-b]indole, (N-(2)-(4-metoxyphenyl)harminebromide, (9-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-11H-indolysino[8,7-b]indole, (2-(3,4-dichlorophenyl)-9-metoxy-indolysino[8,7-b]indole, (N-(2)-2-(2-etoxy-2-exoethyl)harminebromide), N (2) -hydroharminetosilat, N (2) -hydroxyharminenitrate, N (2)-oxyharminephthalate, N (2)-hydroxyharminechloride, oxim papaverine, lappakonitin, harmine, hydrochloride harmine, methyl iodide harmine, N-oxide harmine, bromide harmine, peganin, methyl iodide peganin, vasicinon, zongoramin and delkosin on cytotoxic activity concerning to *Artemia salina* (Leach) in conditions in vitro.

In experiment the larvae of 2 day age of *Artemia salina* (Leach) were used. The half toxic dose LD50, the top toxic limit, bottom toxic limit, probit-coefficient for each sample, shown cytotoxic activity, was calculated.

Conclusion: From all investigated sesquiterpene lactones and their derivatives dimethylamino-, diethylamino-, methyl iodide dimethylamino-, methyl iodide diethylaminoturneformine, 3β-brom-4α-hydroxy-5,7α,6β(H)-guai-1(10),11(13)-dien-12,6-olid, 3α-hydroxy-4β-brom-5,7α,6β(H)-guai-1(10),11(13)-dien-12,6-olid, dichlorcarben-derivative arglabin, tetrachlorcarben-derivative estafiatin, isoeoxyestafiatin, ethyl iodide diethylaminogrossheimin, bromcarben-derivative arglabin, oxim grossmisin, methyl iodide dimethylamino-derivative argolid have the high cytotoxic activity. From alkaloids and their derivatives phenacylharminebromide, 9-metoxy-2-phenyl-11H-indolysino[8,7-b]indole, (2-(3,4-dichlorophenyl)-9-metoxy-indolysino[8,7-b]indole, (N-(2)-2-(2-etoxy-2-exoethyl)harminebromide), N (2)-hydroxyharminechloride, oxim papaverine, hydrochloride harmine, N-oxide harmine, bromide harmine, peganin, methyl iodide peganin and vasicinon.

#### ESTIMATION OF CYTOTOXIC ACTION OF HYDROCHLORIDE HARMINE WITH APPLICATION OF METHOD MTT

*Nurmaganbetov Zh.S., Turmukhambetov A.Zh., Shulgau Z.T., Ogorodnikova M.V., Baryshnikov A.Yu., Adekenov S.M.*

<sup>1</sup> JSC "International research and production holding "Phytochemistry", Karaganda, <sup>2</sup> SU ROSC N.N. Blokhin RAMS, Moscow, the Russian Federation

Urgency: Despite of existence of over 60 antitumor substances in clinical practice, the majority of their efficiency is insufficient. The spectrum of the oncological diseases, which sensitive to chemotherapy, is limited. Therefore, there is actual a question on development of new more active substances. The active substance of preparations of plant origin with antitumor activity is basically alkaloids, possessing cytotoxic action. Alkaloid plants are considered as one of perspective for use in a medical practice, owing to their structural variety, high physiological activity and wide spectrum of action. In flora of Kazakhstan it is totaled over 900 species of alkaloid plants, having a wide area of distribution in territory of republic, i.e. there is a reliable renewed raw-material base for isolation of alkaloids. New approaches of chemical transformation of alkaloids are developed. Many of them for a long time are used in a medical practice. The new effective medical drugs are developed on their basis. The study of the water-soluble form of alkaloid harmine - hydrochloride harmine has a big interest.

Purpose of research: to estimate cytotoxic activity of hydrochloride harmine on cell lines of Jurkat, Raji and U937 with use of the MTT-test.

Materials and methods: In work the following cell lines were used: Jurkat, Raji and U937. The MTT-test is based on ability of

dehydrogenase of alive cells to transform the pale yellow water-soluble 3-(4,5-dimethylthiasolin-2)-2,5-diphenyltetrasole bromide (MTT) into blue crystals of formazan, which are not soluble in water. Nonviable dead cells do not possess such ability. The quantity of formed formazan characterizes an intensity of the oxidation-reduction processes, proceeding in culture cells. It is the indirect characteristic of an active biomass.

Results: During the research of cytotoxic activity of hydrochloride harmine concerning to Jurkat cell line, the following results have been obtained: the survival rate of cells has made 73,8 % under action of hydrochloride harmine in the minimal concentration of  $1 \cdot 10^{-5}$  M; the survival rate of tumor cells has made 32 % at increase in concentration of hydrochloride harmine up to  $0,5 \cdot 10^{-4}$  M and the survival rate of tumor cells has made 12,2 % at the further increase in concentration of hydrochloride harmine up to  $1 \cdot 10^{-4}$  M. During the research of cytotoxic activity of hydrochloride harmine in the minimal, average and maximal concentration concerning to Raji cell line, the following results have been obtained: 97,6 %, 58,3 % and 18,6 %, accordingly.

During the research of cytotoxic activity of hydrochloride harmine in the minimal, average and maximal concentration concerning to U937 cell line, the following results have been obtained: 76,4 %, 46 % and 15,6 %, accordingly.

Concentration of hydrochloride harmine (mole/l)	Cell line / number of alive cells		
	Jurkat, % of alive cells	Raji, % of alive cells	U937, % of alive cells
$1 \times 10^{-5}$	73,8%	97,6%	76,4%
$0,5 \times 10^{-4}$	32%	58,3%	46%
$1 \times 10^{-4}$	12,2%	18,6%	15,6%

Conclusions: Thus, hydrochloride harmine is a cytotoxic effective compound concerning to tumor cells of lines of Jurkat, Raji and U937. The survival rate of tumor cells depends on concentration of hydrochloride harmine. The percent of alive cells is decreasing at increase in concentration.

#### НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ ЭФФЕКТ АРГЛАБИНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

*Цой И.Г., Рахимов К.Д.*

*НИИ фармакологии и токсикологии НАН РК, ТОО «ОО Казахская Академия питания»*

Характер прямого действия потенциальных иммуномодуляторов в определенной степени может быть использован для индивидуализации показаний к его использованию. Одним из интегральных параметров функционального состояния лимфоцитов является уровень экспрессии их дифференцировочных антигенов. При этом следует помнить о том, что направленность действия иммунокорректора на степень экспрессии антигенных маркеров отдельных субпопуляций лимфоцитов будет существенно различаться, что можно интерпретировать для объяснения механизма и обоснования для применения.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись мононуклеарные клетки периферической крови условно здоровых взрослых людей с проявлениями астенического синдрома, хронической усталости или вторичного иммунодефицита. Экспрессию дифференцировочных антигенов определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD25, CD26, CD95, CD16 и CD72. Применяли методики на грузочных тестах, когда опытная проба в течение 60 минут инкубировалась с арглабином в конечных концентрациях 10 и 50 мкг/мл. Затем клеточные взвеси отмывались от препарата и проводилось обычное фенотипирование. Контрольная

проба этап преинкубации проходила только в питательной среде. По разности относительных показателей опытной и контрольной проб судили о характере прямого действия арглабина на ту или иную субпопуляцию лимфоцитов.

Результаты и их обсуждение. При исходно низких показателях относительного содержания CD3+ и CD4+-лимфоцитов в присутствии арглабина отмечалось достоверное усиление экспрессии этих маркерных антигенов общего пула Т-клеток и их хелперной субпопуляции. При нормальном уровне этих клеток эффект либо отсутствовал, либо отмечалось даже некоторое снижение экспрессии этих маркерных антигенов. В отношении субпопуляции CD8+-лимфоцитов чаще регистрировалось усиление экспрессии, независимо от исходного их количества. Что касается маркеров активации и способности к стимуляции (CD25+ и CD26+), то здесь практически во всех случаях отмечался эффект усиления до верхнего предельного уровня. Практически во всех случаях после кратковременной экспозиции мононуклеарных клеток с арглабином отмечалось угнетение экспрессии CD95+-маркерного антигена апоптоза. Наибольший активизирующий эффект препарата имел место в отношении экспрессии дифференцировочного антигена натуральных киллерных клеток (CD16+), особенно при первоначально низких значениях. Экспрессия маркера В-клеток чаще снижалась в присутствии арглабина, включая и исходно низкий их уровень.

Строго выраженного дозозависимого эффекта арглабина на изученные параметры на не удалось.

Выводы: Полученные предварительные данные указывают не неоднозначный эффект непосредственного действия арглабина на функциональное состояние отдельных субпопуляций лимфоцитов периферической крови условно здоровых людей. Однако в целом модно говорить об общей активизации Т-системы иммунитета и цитотоксических субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD8+ и CD16+).

#### **ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА АРГЛАБИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ФАГОЦИТОВ**

*Рахимов К.Д., Цой И.Г.*

*НИИ фармакологии и токсикологии НАН РК, ТОО «ОО Казахская Академия питания»*

При оценке иммуотропных эффектов одним из необходимых моментов является комплексная оценка структурно-функциональных показателей иммунокомпетентных клеток, так как изменения отдельных параметров конкретного вида клеток не всегда носят синхронный характер, а без установления этих особенностей сложно говорить, как о непосредственных механизмах иммунокоррирующего эффекта, так и обосновывать рекомендации по дифференцированной иммунотерапии. В этом плане особый интерес представляет фагоцитарная система, являющаяся первым звеном защиты организма.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах – самцах весом 180,0-200,0 г, которым однократно перорально с помощью зонда вводился раствор арглабина в дозировке 10 мг/кг в течение 5 суток. Эффект оценивался по состоянию структурно-функциональных параметров на 3 сутки от последнего введения препарата. Объектов исследования являлись макрофаги брюшной полости, полученные стандартным методом внутрибрюшинного введения крахмала. Оценивали экспрессию иммуноглобулиновых и комплементарных рецепторов, их функционально-метаболическую активность в НСТ-тесте, а также способность отвечать усилением кислородзависимого метаболизма в ответ на различную рецепцию. Экспрессию рецепторов изучали в стандартном розеточном тесте на эритроцитах человека I(0) группы, Rh-, нагруженных субагглютинирующими дозами кроличьих антисывороток (FcRy), а также комплементом (C3bR).

В качестве стимуляторов в НСТ-тесте были взяты пирогенал, агрегированный нагреванием IgG сыворотки человека, и пул донорских сывороток, образованных зимозаном.

Полученные результаты и их обсуждение. На фоне перорального приема арглабина отмечалось достоверное повышение экспрессии иммуноглобулиновых рецепторов на перитонеальных макрофагах (на 25-30% от контрольного уровня) с одновременным снижением доли клеток с комплементарными рецепторами. При этом регистрировалось более значительное нарастание относительного количества макрофагов с высокой активностью кислородзависимого метаболизма (73,9±4,6% против 46,1±3,8% - в контрольной группе животных).

Что касается ответа фагоцитирующих клеток на дополнительную стимуляцию использованных активаторов, то в целом ответ у животных опытной группе был выше такового в контрольной. Наибольший ответ макрофагов регистрировался на бактериальный липополисахарид (пирогенал), особенно у животных, предварительно получавших арглабин. Наименьшее усиление функционально-метаболической активности макрофагов имело место в присутствии агрегированного IgG. Так, фагоцитарные клетки контрольной группы животных по средним величинам практически не отвечали на этот стимулятор, а в опытной группе степень усиления составила 10-12%.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о неоднородности перорального краткосрочного приема арглабина на основные структурно-функциональные параметры перитонеальных макрофагов белых крыс. Однако в целом, он существенно усиливал активность фагоцитов, как по характеру изменений экспрессии основных рецепторов клеток, так и их способностью отвечать усилением кислородзависимого метаболизма в ответ на различные виды.

#### **ИЗУЧЕНИЕ ФИТОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ПРЕПАРАТА – ГЛИАМИН**

*Темиргалиева Э.М.*

*Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний, ЦБИ МОН РК, Алматы*

В последние годы возрос интерес к тритерпеновым гликозидам, изучение которых ведется в широком аспекте. Эти соединения используются для синтеза лекарственных препаратов, по силе действия приближенных к стероидным (гормональным) препаратам, но лишенные их нежелательных побочных эффектов. В настоящий момент наблюдается повышенный интерес к тритерпеноидным соединениям, содержащим фрагменты аминокислот, благодаря способности последних к селективному связыванию с рецепторами. В связи с этим получены производные глицирретовой кислоты, содержащие различные аминокислотные фрагменты (Арыстанова Т.А., Ирисметов М.П., 2006).

Цель работы: изучение острой токсичности и специфической активности субстанции Глиамин.

Материалы и методы: - изучение острой токсичности Глиамина проведено на белых беспородных Крысах самцах весом 150 – 180 г и белых беспородных мышцах весом 18-20 г. Животным опытных групп (2 группы по 6 голов) вводили зондом в желудок 5 мл раствора Глиамина в дозе 1400 мг/кг.

Результаты и обсуждения: Животным контрольной группы вводили крахмальную слизь в тех же объемах. Токсический эффект Глиамина оценивался по результатам наблюдения за общим состоянием животных, с момента введения в течение 6 ч. Дальнейшее наблюдение проводилось в течение 7 суток. За весь период эксперимента животные, как в контрольной, так и в опытной группе оставались активными, общее состояние их было удовлетворительным, внешние признаки (шерстяной покров, окраска кожи и слизистых оболочек) не претерпевали изменений, на сенсорные раздражения отвечали достаточно

энергично. Нарушений в локомоторной координации не отмечено, масса тела была в норме. Явлений интоксикации и летальных исходов не было.

Изучение хронической токсичности изучалась в течение 6 месяцев. Подопытным животным ежедневно вводили 4 % раствор Глиамина в дозе 200 мг/кг. Анализы, производившиеся раз в месяц, показали, что существенного влияния на картину крови введение препарата не оказало, в состав мочи животных не обнаружено каких – либо значительных патологических отклонений от нормы. При гистологическом исследовании органов и тканей животных, забитых через 6 месяцев после ежедневного приема препарата, были обнаружены сосудистые расстройства и гиперплазия лимфоидного аппарата. Обнаруженные изменения наблюдались в равной степени, как у подопытных, так и у контрольных животных.

Выводы: в результате проведенных исследований выявлено, что Глиамин является малотоксичным веществом и не представляет опасности для организма.

### ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ САНТОНИНА КАК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИИ

<sup>1</sup>Арыстанова Т.А., <sup>2</sup>Рахимов К.Д.,

<sup>1</sup>Серикбаева А.Д., <sup>2</sup>Темиргалиева Э.М.

<sup>1</sup>Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Шымкент <sup>2</sup>Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний, ЦБИ МОН РК, Алматы

Одним из основных методов лечения злокачественных новообразований до настоящего времени остается цитостатическая терапия. Специфика лечения соматически истощенных онкологических больных в период цитостатической терапии требует минимальной нагрузки их лекарственными препаратами, особенно, ксенобиотиками.

Цель работы: повышение эффективности цитостатического лечения целесобразным считается применение модификаторов биологического действия, в число которых входят средства природного происхождения, воздействующие как на опухолевые клетки, так и на регуляторные системы организма.

Материалы и методы: Сесквитерпеновый лактон сантонин, содержащийся в надземной части эндемического растения Казахстана полыни цитварной (*Artemisia cina* Berg. ex Polyak) является действующим началом новых модифицированных соединений и представляет большой научный интерес в плане цитостатической терапии. С целью направленного изменения биологической активности и поиска новых производных сантонина нами проведена химическая модификация его молекулы по кето-группе и получены сантонина семи- и тиосемикарбазон (Арыстанова Т.А., Ирисметов М.П., Серикбаева А.Д., 2006). Исследования показали выраженную противоопухолевую активность полученных соединений (Рахимов К.Д., 2007).

Результаты и обсуждения: Изучены физические и химические свойства и проведена стандартизация сантонина семи- тиосемикарбазона как лекарственных субстанций. Определены спецификации качества, включенные в проекты ВАНД на сантонина семи- и тиосемикарбазоны: описание, растворимость, подлинность, температура плавления, потеря в массе при высушивании, прозрачность, рН, остаточное количество органических растворителей, примеси хлоридов, сульфатов, железа, тяжелых металлов, микробиологическая чистота, посторонние примеси, количественное определение. На основании изучения стабильности в процессе хранения в естественных условиях, установлены сроки хранения исследуемых соединений – 2 года.

Разработаны специфичные и воспроизводимые методики количественного определения сантонина семи- и

тиосемикарбазона с помощью УФ-спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Валидирование разработанных методик показало, что относительная ошибка среднего результата при УФ-спектрофотометрии составляет  $\pm 1,34$  % для сантонина семикарбазона и  $\pm 1,04$  % - для сантонина тиосемикарбазона; при ВЭЖХ -  $\pm 0,27$  % для сантонина семикарбазона и  $\pm 0,31$  % - для сантонина тиосемикарбазона.

Выводы: в результате проведения целенаправленного исследования, изучены физические и химические свойства, определены спецификации качества и проведена стандартизация сантонина семикарбазона и сантонина тиосемикарбазона, по результатам которых разработаны проекты ВАНД.

### ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СЕСКВИТЕРПЕНОИДА ПОЛЫНИ ЦИТВАРНОЙ

Рахимов К.Д., Темиргалиева Э.М.

Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний, ЦБИ МОН РК, Алматы

Сесквитерпеновые лактоны являются активными иммуномодуляторами и влияют именно на те звенья иммунологической цепочки, которые ответственны за формирование необходимого пула эффекторных Т-клеток, способных предотвратить развитие метастазов и рецидивов (Kawai S. et al., 2000). В плане поиска новых производных сесквитерпеновых лактонов, к числу которых относится сантонин, проведены исследования химической модификации его молекулы по кето-группе с получением семи- и тиосемикарбазонов (Арыстанова Т.А., Ирисметов М.П., Серикбаева А.Д., 2006).

Цель: Изучение противоопухолевой активности новых модифицированных производных сантонина – сантонина семикарбазона и сантонина тиосемикарбазона (Рахимов К.Д., Темиргалиева Э.М., 2008).

Материалы и методы: В работе использованы мыши массой 18-25 г линий SHR, C57Bl, DBA2, гибриды первого поколения BDF1 и белые беспородные крысы массой 180-250 г, линии Вистар. Исследованы следующие опухолевые штаммы: солидная карцинома Эрлиха, аденокарцинома молочной железы Ca755, меланома B16, карцинома легких Льюис, лейкемия P388, карциносаркома Уокер, лимфосаркома Плисса, саркома 45. Карцинома Эрлиха перевита подкожным введением 106 клеток мышам линии SHR; лейкемия P388 - внутрибрюшинным введением 106 клеток мышам DBA2; меланома B16 - подкожным введением 0,2 мл 25% взвеси опухолевых клеток мышам C57Bl; Ca755 и опухоль Льюис - подкожным введением такой же взвеси мышам гибридам; карциносаркому Уокер, лимфосаркому Плисса и саркому 45 - подкожным введением 0,4 мл 25% взвеси крысам.

Результаты: Противоопухолевый эффект оценен по поддержке роста опухолей в результате внутримышечного введения и по увеличению продолжительности жизни животных.

В опытах с влиянием сантонина семи- и тиосемикарбазона на продолжительность жизни животных показано достоверное увеличение этого показателя на 54 % и 52 % у мышей с солидной карциномой Эрлиха и на 63 % и 59 % - с саркомой 45, соответственно. На 42 % и 45 % увеличивается продолжительность жизни мышей с меланомой B16. Со спонтанными опухолями всего было 94 мышей. Исходный объем опухоли у животных был различен, равно как и их состояние. Лечение проведено в дозах от 100 мг/кг - 150 мг/кг по три инъекции в неделю до исчезновения опухоли или гибели животного. Оптимальной дозой в эксперименте является 100 мг/кг. Оптимальная схема применения препаратов - 3-5 введений с интервалами 2-3 дня. Картина влияния сантонина семи- и тиосемикарбазона на спонтанные опухоли мышей сводится к тому, что после нескольких введений зачастую опухоль

увеличивается в размерах, затем некротизируется и далее частично исчезает. При некрозе опухолей с кровотечением семи- и тиосемикарбазоны могут быть использованы для орошения, что приводит к прекращению кровотечения и способствует эпителизации в месте некроза и заживлению.

Выводы: Изучена специфическая активность сантонина семи- и тиосемикарбазона в специальных исследованиях на разных опухолевых штаммах и при разных режимах введения, показавшая выраженную противоопухолевую активность полученных соединений.

### СИНТЕЗ НОВОГО МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО САНТОНИНА С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*Арыстанова Т.А., Серикбаева А.Д.  
Южно-Казахстанская государственная  
фармацевтическая академия, Шымкент*

Сесквитерпеноид полыни цитварной – сантонин, обладает широким спектром фармакологического действия: антигельминтным, противовоспалительным, антипиретическим, гемолитическим, кардиотоническим, иммуномодулирующим, в том числе собственным противоопухолевым (Рахимов К.Д., 1999; Fargooq A., 2000). В этой связи сесквитерпеноид полыни цитварной является перспективным природным синтоном для получения противоопухолевых лекарственных средств.

Целью исследования является разработка способа получения нового модифицированного производного сантонина с противоопухолевой активностью.

Материалы и методы. ИК-спектр субстанции снят на спектрофотометре ИКС-29 ЛОМО (Россия), образцы готовили в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектр ЯМР-Н1 снят на приборе Tesla BS-567 с рабочей частотой 100 МГц в Ру-d5. В качестве внутреннего стандарта использован тетраметилсилан (ТМС), сигнал которого принят за 0 (δ шкала). Хроматографирование проводилось на пластинках для ТСХ «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (Россия) размером 15x15. Использована стеклянная хроматографическая камера размером 150x20x80мм, УФ-хроматоскоп. Все реактивы и растворители категории «ч.д.а».

Результаты и обсуждения. Синтез нового соединения проведен путем нуклеофильного присоединения сантонина с тиосемикарбазидом с учетом следующих условий: природы растворителя, pH среды, температуры, время нагревания и объем растворов исходных веществ. Установлено, что оптимальными условиями для получения высокого выхода конечного продукта являются: объем растворителя не более 10 мл, среда - нейтральная, нагревание при температуре 1000 С в течение 1 часа. Контроль за ходом реакции проводили с помощью тонкослойной хроматографии. На полученной хроматограмме зона абсорбции полученной субстанции находится ниже, чем зона абсорбции его составляющих, что подтверждает получение соединения с большей молекулярной массой. На последней стадии выход конечного продукта составляет 84-85%.

Полученные данные по ИК-спектрам подтвердили предполагаемую структуру соединения, в спектре присутствуют характерные полосы поглощения, присущие сантону и фрагментам тиосемикарбазида, которые соответствуют метиновым (C-H), метиленовым (CH<sub>2</sub>) и метильным (CH<sub>3</sub>) группам, первичной аминогруппе NH<sub>2</sub>, карбонильной группе (C=O) γ-лактонного цикла, тионной группе (C=S) тиосемикарбазонового фрагмента.

ЯМР спектральный анализ сантонина тиосемикарбазона также подтвердил наличие указанных фрагментов, при этом наблюдаются сигналы протонов третичной метильной, вторичной метильной групп при γ-лактонном цикле.

Фармакологические исследования подтвердили противоопухолевую активность полученного соединения - сантонина

тиосемикарбазона, перспективного для дальнейших исследований его как лекарственной субстанции (Арыстанова Т.А., 2006).

Вывод. Разработан способ получения нового производного сесквитерпеноида полыни цитварной - сантонина тиосемикарбазона. Исследованы спектральные характеристики, подтверждающие структуру полученного соединения.

### ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ ПРИРОДНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Рахимов К.Д.*

*НИИ фармакологии и токсикологии НАН РК*

Несмотря на наличие широкого спектра современных противоопухолевых фармакологических средств в клинике, все они имеют весьма серьезные ограничения, связанные как с недостаточной эффективностью, так и с наличием у большинства из них побочного токсического действия на нормальные клетки и на иммунный статус организма.

В связи с этим большое внимание уделяется выявлению и экспериментальному изучению новых иммуномодулирующих природных препаратов не обладающих нежелательными побочными токсическими эффектами; изучению возможностей использования в качестве иммунокорректоров в комплексном лечении злокачественных опухолей.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах-самцах весом 190,0 – 210,0 г. Изучили иммунологические показатели в сыворотке крови у интактных крыс и с перевиваемыми лимфосаркомой Плисса, саркомой 45. Исследование влияния растительных препаратов (арглабин, алхидин, альнусидин и натриевой соли Δ1,2 – 3-кето – 18-дегидроглицирретовой кислоты (препарат ГК) проводили в сравнении с действием известных цитостатиков сарколизином, 5-фторурацилом, платидиамом и их комбинациями: на 5, 10, 15 дни в терапевтических дозах ежедневно 10 раз после внутрибрюшинного введения. При этом нами были выбраны тесты (как клеточные, так и гуморальные), характеризующие все звенья иммунологической реактивности.

Результаты и обсуждения. Применение арглабина, алхидина, альнусидина и препарата ГК по сравнению с сарколизином, платидиамом и 5-фторурацилом, не вызывало иммунодепрессивного воздействия у интактных животных. Более того совместное введение арглабина, проявляющего иммуностимулирующий эффект у интактных крыс, с сарколизином значительно снижало иммунодепрессию последнего. Алхидин, альнусидин и препарат ГК оказывали разнонаправленное действие на различные иммунологические показатели: они стимулировали РГЗТ, но снижали показатели Е-РОК, НСТ-тест и РГА, хотя и в меньшей степени, чем сарколизин.

Данные о влиянии природных противоопухолевых соединений на показатели иммунологической реактивности у крыс с исходной лимфосаркомой Плисса была чувствительна к арглабину, алхидину, альнусидину и препарату ГК. Такая же закономерность проявлялась и при лечении другой опухоли - исходного штамма саркомы 45 и слабо чувствительной к альнусидину. Иммунологические показатели при комбинации альнусидина и препарата ГК с сарколизином имели тенденцию к увеличению уровня Е-РОК по сравнению контрольной группой, только на 15 день после начала лечения чувствительность опухоли к ним была высокой. Природные препараты позволяют смягчить токсический иммунодепрессивный эффект химиопрепаратов. Особенно наглядно видно, что комбинация арглабина с высокотоксичными иммунодепрессантами платидиамом и 5-фторурацилом позволили значительно повысить иммунологические показатели леченных животных.

Выводы: Иммунофармакологические изучения природных соединений проявляют иммуностимулирующее действие. Их

комбинации с цитостатиками значительно повышают реологический статус организма животных. Противоопухолевый эффект растительных соединений кроме прямого цитотоксического действия, возможно, обусловлен и опосредованным иммунологическим механизмом.

### ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АЛХИДИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Рахимова А.К.*

*Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» Караганда*

Алхидин является оригинальным лекарственным препаратом нестероидной природы, обладающим противовоспалительным, гепатопротекторным действиями. Активным началом препарата является полимерный проантоцианидин.

Цель исследования явилось изучение процессов всасывания, распределения и экскреции действующего компонента проантоцианидина в эксперименте на животных.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 310 белых крысах-самцах (масса тела  $220 \pm 30$  г), полученных из питомника «Столбовая» РАМН. Проантоцианидин вводили крысам однократно внутрь в дозах 25,0; 50,0 и 100 мг/кг и внутривенно в дозе 25 мг/кг. Содержание проантоцианидина определяли в плазме крови, печени, сердце, селезенке, головном мозге, скелетной мышце, легких, почках, брыжейке через 0,0; 0,05; 0,1; 0,17; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0 и 12,0 часов. Изучение экскреции препарата проводилось в суточной моче и кале животных. Хроматографирование проантоцианидина проводили в изократическом режиме на хроматографе «Beckman System Gold» (США), состоящем из изократической помпы – «PM-127», УФ-детектора – «PM-166» и компьютера с пакетом программ для обсчета хроматограмм «Амперсенд» (Россия).

Результаты и обсуждения. В результате исследования впервые была разработана методика количественного определения проантоцианидина в биологическом материале на основе ВЭЖХ. Установлено, что проантоцианидин в организме крыс определяется на протяжении 12 часов, независимо от введенной дозы и способа его введения. Полупериод элиминации для перорального введения составляет от 1,80 до 2,18 часа и для внутривенного введения - 7,32 часа. Выявлена линейная зависимость фармакокинетики проантоцианидина в диапазоне доз 25,0 - 100,0 мг/кг. Показано, что тканевая доступность проантоцианидина почти в 2-3 раза выше в печени, селезенке, легких, почках, чем в сердце, брыжейке, скелетной мускулатуре, мозге крыс. Абсолютная биодоступность проантоцианидина составляет ~14,1 %. Установлено, что 0,74% и 0,77% проантоцианидина от введенной дозы экскретируется с суточной мочой и калом соответственно.

Вывод. Представлена полная фармакокинетическая картина оригинального препарата алхидина после его перорального и внутривенного введения животным, что позволяет экстраполировать эти данные на человека при проведении клинических его испытаний.

### НОВЫЙ ФИТОПРЕПАРАТ ИЗ EUROTIA CERATOIDES (L.) И ЕГО АКТИВНОСТЬ

*Бутабаева К.Ж., Бурашева Г.Ш., Хажиякбер Айс*  
*Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби*

Синьзянский технический институт физики и химии КАН Актуальность исследования обусловлена потребностью здравоохранения и фармацевтической промышленности Республики Казахстан в новых эффективных лекарственных средствах растительного происхождения. В последние десятилетия зарубежные исследователи проявляют внимание к химическому исследованию надземной части растения рода *Eurotia* (Терескен), произрастающего в Китае, который вызы-

вает интерес как объект для полного химического изучения и выделения биологически активных веществ. Исследование химического состава казахстанского вида растения *Eurotia ceratoides* (L.) проводится на кафедре органической химии и химии природных соединений КазНУ им. аль-Фараби впервые. Целью исследования является установление химического состава *Eurotia ceratoides* (L.), семейства Chenopodeaceae, произрастающего в Республике Казахстан и изучение его биологической активности. Материал и методы исследования. Методами двумерной и одномерной хроматографии на бумаге, а также ТСХ в различных системах растворителей впервые установлено, что в исследуемом растении содержатся следующие основные группы биологически активных веществ: лигнаны, неолигнаны, флавоноиды, фенолоксилоны, аминокислоты, сапонины, кумарины, органические кислоты, а также углеводы [1]. Результаты и обсуждения. По общепринятым методикам Государственной фармакопеи СССР и РК количественно определены вышеперечисленные биологически активные вещества. Установлено процентное содержание действующих веществ в пересчете на абсолютно сухое сырье: лигнаны – 1.9%, неолигнаны – 1.5%, флавоноиды – 1.0%, феноло- и органические кислоты – 1.9%, кумарины – 1.1%, сапонины – 4.0%, углеводы – 1.7% [2,3]. Данные вещества более полно экстрагируются 70% водно-этиловым спиртом, который был нами взят как условный фитопрепарат, для дальнейшего исследования его биологической активности.

Далее проведен биологический скрининг данного фитопрепарата в лаборатории Синьзянского технического института физики и химии, КАН, Урумчи (Китай).

Фитопрепарат из 70%-ной спиртовой вытяжки, полученный из надземной части растения рода *Eurotia ceratoides* (Терескен роговидный) показал высокую антидиабетическую активность. При концентрации испытуемого условного экстракта (компонента) 100 мг/мл, он показал 91.2% антидиабетическую активность по отношению к контролю  $\text{NaVO}_3$ .

Изучена противоопухолевая активность фитопрепарата 70%-ной спиртовой вытяжки *Eurotia ceratoides* (Терескен роговидный). Установлено, что данный (ЕА-7) при концентрации компонента 100 мг/мл подавляет клетки карциномы толстой кишки *Saco-2-cell* на 100%.

Вывод. Изучение компонентного состава надземной части Терескена роговидного и выявление антидиабетической и противоопухолевой активности, позволяют в перспективе расширить арсенал новых доступных отечественных фармацевтических средств. Данный факт подтверждается литературными данными, что действующим началом в проявлении антидиабетической и противоопухолевой активности являются лигнаны.

### ПЕРСПЕКТИВЫ СУБСТАНЦИИ «ТОНБИОЛ», ОБЛАДАЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ СВОЙСТВАМИ

*Тогандыков Т.Ж.*

*ФАО г.Алматы ЖГМК «Клиническая дорожная больница»*

Результатом многолетней работы коллектива кафедры физической химии и электрохимии КазНУ им. аль-Фараби под руководством профессора Оспанова Х.К. явился ряд комплексов переходных и непереходных металлов с унитиолом.

Цель исследования является, результаты предварительных доклинических исследований в качестве перспективного нового фармакологического соединения было выбрано унитиолатное соединение ртути под условным названием тонбиол.

Материал и методы исследования. Тонбиол -  $\text{Na}_2[\text{Hg}(\text{SRS})(\text{OH})\text{H}_2\text{O}]_2$ .

Аква-гидроксо-динатрий-1-сульфонато-2,3-димеркаптопропан-S,S' ртуть (II) гидрат. Молекулярная масса – 462,7. Температура плавления – 145 °С. pH раствора в воде – (0,15 г в 100 мл) – 5,0.

Экспериментальные животные: белые беспородные мыши обоего пола массой 17-19 г в количестве 53 голов, белые беспородные крысы обоего пола с массой тела 160-200 г. Перевиваемые опухоли: саркома-180 и лимфосаркома Плисса.

Результаты и обсуждения. В первую очередь оценивался уровень безопасности и эффективности фармакологического соединения тонбиол. (Рахимов К.Д. 1998 г.).

Острая токсичность определена при однократном внутривенном введении на крысах и мышах. Получено следующее значение уровня летальных доз: для мышей - DL16 = 140 мг/кг; DL50 = 205 мг/кг; DL 90 = 289 мг/кг; для крыс - DL16 = 150 мг/кг; DL50 = 220 мг/кг; DL 90 = 310 мг/кг.

В качестве максимально переносимых доз соединения тонбиол для мышей зафиксировано 10,0 (7,9÷12,1) мг/кг при введении в брюшную полость и 40,5 (33,7÷47,3) мг/кг - при введении внутрь, для крыс - 12,2 (10,4÷14,0) мг/кг при внутрибрюшинном введении и 60,4 (48,0÷72,8) – при введении вещества внутрь.

Определен выраженный значительный противоопухолевый потенциал у фармакологического соединения тонбиол. Установлено, что химиотерапевтический эффект исследуемого соединения проявляется при различных путях введения – внутрибрюшинном, подкожном, введении внутрь. Если стандартное средство миелосан в дозе 2 мг/кг (МПД) обеспечивает выживание 30% (при 100%-ной гибели в контроле), то новый препарат в дозе, близкой МПД, защищал от гибели 40% животных с саркомой-180. При этом показатель торможения роста опухоли был также на 10% выше. Суммарная продолжительность жизни при применении исследуемого соединения составила 349 суток, а при применении миелосана - 251 (в контрольной группе – 226). Наиболее показательным в условиях нашего эксперимента был рост УПЖ – исследуемое соединение обеспечивало УПЖ от 83 до 170% с увеличением дозы от 10 мг/кг до 30 мг/кг. Повышение дозы до 50 мг/кг, видимо в связи с токсическими проявлениями препарата, не способствовало дальнейшему росту показателя УПЖ. При этом стандартный противоопухолевый препарат миелосан давал УПЖ в 50%.

Исследуемый препарат демонстрировал в отношении животных-опухоленосителей лимфосаркомы Плисса бесспорный эффект увеличения продолжительности жизни. Так, УПЖ при дозе 10 мг/кг составил 94%, при дозе 30 мг/кг – 140%, миелосан при этом обеспечивал УПЖ в 44%.

Вывод. Исследуемое фармакологическое соединение тонбиол может считаться перспективным для проведения клинических испытаний на противоопухолевую активность.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕНΟΣИМОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УНИТИОЛАТНОГО СОЕДИНЕНИЯ РТУТИ**

*Тогандыков Т.Ж.*

*ФАО г. Алматы ЖГМК «Клиническая дорожная больница»*

К настоящему времени на кафедре физической химии и электрохимии КазГНУ им. аль-Фараби синтезирован целый ряд унитиолатных комплексов металлов. Результаты систематических экспериментальных исследований химических и физических свойств этих соединений, проводимого на протяжении последних 10 лет, позволяют прогнозировать с высоким уровнем вероятности наличие биологической активности.

Проведенные на вышеуказанном теоретическом основании первичные экспериментальные исследования, показали, что при комплексообразовании унитиола с ионами металлов его биологическая активность усиливается.

Цель исследования является, поиск новых фармакологических соединений с высоким потенциалом биологической активности, в частности, с противоопухолевыми свойствами в ряду координационных соединений металлов с унитиолом, обоснован и оправдан.

Материал и методы исследования.

На первом этапе клинических испытаний нового противоопухолевого препарата унитиол в исследование приняло участие 9 здоровых добровольцев и 24 больных с онкологической патологией, находящихся в стационаре «хоспис».

Результаты и обсуждения. Исследование переносимости нового противоопухолевого препарата унитиол проведено при однократном внутривенном назначении. Использован следующий диапазон доз: 7,5 мг/кг, 5 мг/кг, 2, 5 мг/кг, 1 мг/кг, 0,5 мг/кг.

Определено, что максимальной переносимой дозой можно считать 5 мг/кг. Основные побочные эффекты развиваются постепенно после однократного введения: через сутки появляется повторная рвота, через 2 суток – диарея. Указанные побочные эффекты проходят без коррекции через сутки.

При повторном многократном введении внутривенно в дозе 2,5 мг/кг в первые сутки после введения тошноты, рвоты и диареи не развивается, однако, через 8-13 дней после начала терапии выявляется лейкопения до минимального уровня  $4,2 \times 10^6$  /мл. Лейкопения исчезала на 3-4 сутки после прекращения введения препарата без корректирующей терапии.

У 14 пациентов в дозе 0,5 мг/кг при многократном повторном ежедневном введении (10–27 суток) ни в одном случае не было зарегистрировано диареи или лейкопении.

Ориентировочное определение терапевтического эффекта проведено на 24 больных с IV фазой опухолевого процесса (рак простаты, рак легких, рак молочной железы, рак желудка, меланома).

Субъективное улучшение отметили 20 больных в течение первых 5 дней от начала терапии. В 7 случаях были объективные признаки регресса опухолевого процесса.

Вывод. Детальный анализ терапевтической эффективности на данной фазе клинических испытаний не предусмотрен, однако положительный клинический эффект может прогнозироваться с большой долей уверенности.