

ВЫШИНСКАЯ
Екатерина Александровна

Повышение эффективности химиотерапии канцероматоза брюшной полости на модели перевиваемого рака яичников с помощью интраперитонеальной химиотерапии

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Беспалов Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты:

Кедрова Анна Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», онкологическое отделение, заведующая

Протасова Анна Эдуардовна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, кафедра онкологии, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68), на сайте: <https://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В России в 2017 г. зарегистрировано 14567 новых случаев рака яичников (РЯ), данная локализация занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин и третье место среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки; от РЯ умерло 7685 женщин – 7-е место в структуре женской онкологической смертности, опередив рак шейки и тела матки (Злокачественные новообразования в России в 2017 году, 2018). В большинстве случаев РЯ диагностируется на поздних стадиях, для пациенток с III–IV стадиями РЯ после комплексного лечения пятилетняя выживаемость не превышает 30% (Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году, 2018). В настоящее время стандартом лечения распространенного РЯ является циторедуктивная операция с последующей внутривенной химиотерапией на основе препаратов платины и таксанов [Доброхотова Ю.Э. и др., 2019]. Недостаточно удовлетворительные результаты стандартного лечения требуют поиска новых подходов к лекарственной терапии больных с распространенным опухолевым процессом.

Характерной особенностью РЯ является имплантационный путь метастазирования путем эксфолиации опухолевых клеток с пораженной яичниковой ткани с последующим распространением на париетальную и висцеральную брюшину, купол диафрагмы, большой и малый сальник (Урманчеева А.Ф. и др. 2012). Продолжает оставаться дискуссионным вопрос о внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии, при таком пути введения можно добиться повышения концентрации лекарственного препарата в брюшной полости, большего проникновения его в опухолевую ткань и снижения системной токсичности (Беляев А.М. и др., 2007).

Степень разработанности темы исследования

Изучаются два варианта в/б химиотерапии при РЯ: интраперитонеальная химиотерапия через внутрибрюшинный катетер (ИХТК) с введением противоопухолевого препарата через катетер [Диагностика и лечение рака яичников, 2011] и химиоперфузионное лечение путем подведения и пропускания раствора цитостатика через брюшную полость с помощью специальных насосов [Беляева О.А. и др., 2016]. Химиоперфузионный вариант в/б химиотерапии является оперативным вмешательством, требует наркоза и специального оборудования, достаточно сложен. Вариант ИХТК менее инвазивный, более безопасный и простой, может выполняться на любых этапах лечения, проводится курсами, что невозможно для химиоперфузионной химиотерапии.

В проведенных рандомизированных клинических исследованиях у больных с канцероматозом брюшной полости при РЯ комбинировалось в/б и внутривенное (в/в) введение лекарственных препаратов, то есть ИХТК использовалась как компонент

полихимиотерапии (ПХТ); в/б вводили такие препараты как цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, этопозид; в ряде исследований получено увеличение эффективности лечения при применении ИХТК (Teo M.C. et al., 2014), тогда как в некоторых исследованиях (Kirmani S. et al., 1994, Polyzos A. et al., 1999) ИХТК не давала преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Ни в одном из этих клинических исследований не было группы больных, которые получали бы препараты только в режиме ИХТК, не было проведено прямого сравнения эффективности того или иного химиотерапевтического препарата при его в/б и в/в введении. В связи с этим, вопрос об ИХТК у больных с канцероматозом брюшной полости при РЯ как альтернативного, более эффективного и безопасного пути доставки противоопухолевых препаратов, продолжает оставаться дискуссионным. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, результаты которых позволят ИХТ занять свое место в лечении диссеминированного РЯ.

Цель исследования

Разработка новых более эффективных подходов к химиотерапии канцероматоза брюшной полости на модели перевиваемой опухоли яичников с помощью интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер.

Задачи исследования

1. Сравнить противоопухолевую активность лекарственных препаратов, применяемых в лечении рака яичников, при их внутрибрюшинном введении и выбрать наиболее эффективные из них.
2. Сравнить противоопухолевую активность лекарственных препаратов, применяемых в лечении рака яичников, при их внутрибрюшинном и внутривенном введении и выбрать наиболее эффективные из них для интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер.
3. Разработать и изучить эффективность схем внутрибрюшинной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, цисплатин и циклофосфамид.
4. Разработать и изучить эффективность схем внутрибрюшинной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, паклитаксел и гемцитабин.
5. Разработать и изучить эффективность схем внутрибрюшинной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, митомицин и мелфалан.
6. Разработать и изучить эффективность схем полихимиотерапии с внутрибрюшинным введением препарата диоксадэт и внутривенным введением препаратов паклитаксел и митомицин.

Научная новизна

На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников впервые проведено сравнение противоопухолевых

эффектов лекарственных препаратов, используемых в системном лечении рака яичников, при их внутрибрюшинном введении; впервые проведено сравнение противоопухолевых эффектов лекарственных препаратов при их внутрибрюшинном и внутривенном введении; впервые разработаны и изучены новые схемы внутрибрюшинной полихимиотерапии и комбинированной внутрибрюшинной и внутривенной полихимиотерапии для лечения канцероматоза брюшной полости.

Теоретическая и практическая значимость

На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой в/б опухолью яичников (ОЯ) диоксадэт, цисплатин и мелфалан при в/б введении обладают более высокой эффективностью по сравнению с митомицином, паклитакселом и гемцитабином. Диоксадэт, цисплатин и мелфалан при в/б введении оказывают статистически значимо более выраженный эффект по сравнению с их в/в введением. Рекомендуется проведение клинических испытаний ИХТК данными препаратами в сравнении с их в/в введением у больных с диссеминированным РЯ и в случае успешных клинических испытаний переход в клинической практике к ИХТК диоксадэтом, цисплатином и мелфаланом, а не их системное применение. Разработанные новые эффективные схемы ПХТ диоксадэт в/б + паклитаксел в/в, диоксадэт в/б + мелфалан в/б, диоксадэт в/б + паклитаксел в/б, диоксадэт в/б + цисплатин в/б, диоксадэт в/б + циклофосфамид в/б предлагаются для клинических испытаний у больных с диссеминированным РЯ. Внедрение в клиническую практику наиболее эффективных схем в/б ПХТ канцероматоза брюшной полости позволит увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных с далеко зашедшими стадиями РЯ. Внедрение в клиническую практику отечественного противоопухолевого препарата диоксадэт в качестве средства для ИХТК внесет вклад в решение задачи импортозамещения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Методология и методы исследования

Проведены эксперименты на крысах-самках Вистар на модели канцероматоза брюшной полости. Использован штамм ОЯ, перевиваемый крысам в/б. При этом у крыс развивается канцероматоз брюшной полости, что моделирует распространенный РЯ у женщин. В качестве лекарственных препаратов для ИХТК у крыс использованы гемцитабин, диоксадэт, мелфалан, митомицин, цисплатин, паклитаксел, циклофосфамид, которые применяются или ранее применялись для лечения РЯ в виде монотерапии или схемах ПХТ путем в/в введения. Проведено сравнительное изучение эффективности препаратов при однократном в/б введении в максимально переносимых дозах (МПД), сравнительная оценка эффективности в/б и в/в введения препаратов при однократном введении в МПД. Разработаны и изучены схемы ПХТ при в/б введении цитостатиков, а также при сочетании в/б и в/в введения. Противоопухолевые эффекты препаратов и схем ПХТ оценивали по увеличению выживаемости (УВ) – временной интервал от дня

перевивки опухоли до дня гибели животного. Оценивали медиану общей выживаемости (МОВ) – временной интервал от перевивки опухоли до гибели 50% животных. Результаты исследования подвергнуты стандартной статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников, вводимые внутрибрюшинно в максимально переносимых дозах лекарственные препараты диоксадэт, цисплатин, и мелфалан оказывают более выраженное противоопухолевое действие, чем циклофосфамид, митомицин, паклитаксел и гемцитабин.

2. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников лекарственные препараты диоксадэт, цисплатин, мелфалан при их внутрибрюшинном введении в максимально переносимых дозах оказывают значительно более выраженное противоопухолевое действие в сравнении с их внутривенным введением в максимально переносимых дозах; противоопухолевое действие паклитаксела и митомицина при их внутрибрюшинном и внутривенном введении в максимально переносимых дозах значимо не различается.

3. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, диоксадэт внутрибрюшинно + мелфалан внутрибрюшинно проявляют потенцирующее противоопухолевое действие; схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + цисплатин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + циклофосфамид внутрибрюшинно – аддитивное противоопухолевое действие.

4. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников внутрибрюшинная монохимиотерапия гемцитабином не оказывает противоопухолевого действия, а схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + гемцитабин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + митомицин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + митомицин внутривенно не дают преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

Степень достоверности и апробация результатов

Большое количество животных в исследовании, использованная модель канцероматоза брюшной полости путем в/б перевивки штамма ОЯ, адекватная статистическая обработка обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов.

Основные результаты работы были представлены на отечественных и международных научных форумах: XXI Российском национальном конгрессе (Москва, 2014), 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения» (Санкт-Петербург, 2014), Всероссийских конференциях молодых ученых, посвященных памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2014, 2015), 1-ом Российском онкогинекологическом форуме с международным участием (Санкт-Петербург, 2014), Proceedings of the 12-th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology (Fukuoka, Japan, 2014), 1-м Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием "Белые Ночи – 2015" (Санкт-Петербург, 2015), II-м Петербургском онкологическом форуме "Белые Ночи – 2016" (Санкт-Петербург, 2016), III Петербургском международном онкологическом форуме "Белые ночи 2017" (Санкт-Петербург, 2017), IV Петербургском международном онкологическом форуме "Белые ночи 2018" (Санкт-Петербург, 2018).

Основные результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК

Личный вклад автора

Автор лично провел поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы; внес основной вклад в разработку дизайна исследования, выполнения всех этапов эксперимента (перевивка опухоли яичников, рандомизация животных и формирование экспериментальных групп, введение противоопухолевых препаратов животным, протоколирование выживаемости, аутопсия и забор биологического материала для цитологического и гистологического исследования), анализ и обработку результатов, написание публикаций по теме исследования; текста диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.12 – онкология, пункт 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 108 источников, из них 31 отечественных и 77 зарубежных, содержит 17 рисунков и 14 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 459 крысах-самках Вистар разводки ФГУП "Питомник лабораторных животных "Рапполово" (Россия, Ленинградская область).

Содержание и все манипуляции с животным проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята в Страсбурге 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006) и по правилам ГОСТ 33216-2014 "Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами".

Использован штамм ОЯ, полученный из ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России. Используются противоопухолевые препараты диоксадэт: (синтезирован компанией "Кемконсалт", Россия, в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата); цисплатин (цисплатин-Тева, Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль); митомицин (веро-митомицин, ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «Верофарм», Россия); мелфалан (алкеран, «ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуриг С.п.А., Италия»); паклитаксел (таксакад, ЗАО «Биокад», Россия); циклофосфамид (циклофосфан-ЛЭНС, ОАО «Верофарм», Россия); гемцитабин (гемзар, Лилли Франс С.А.С., Франция).

После предварительного пассажа ОЯ 3-4 крысам на 7-й или 8-й день после в/б перевивки ОЯ от одной крысы брали асцит и перевивали животным экспериментальных групп в/б по 0,5 мл асцитической жидкости, разведенной физиологическим раствором, и содержащей 1×10^7 клеток. Проведены шесть серий независимых друг от друга экспериментов, в которых рандомизация животных производилась методом случайных чисел по математическим таблицам в день перевивки ОЯ. День перевивки опухоли принимали за 0-й день. Формировались экспериментальные группы по 10–20 крыс в группе. В каждой группе ставилась групповая метка и индивидуальный номер. Начало лечения – через 48 часов после перевивки ОЯ во всех сериях экспериментов. В монорежиме все препараты вводили в МПД, которые были установлены ранее.

Первая серия экспериментов. Сравнительное изучение эффективности противоопухолевых препаратов при однократном интраперитонеальном введении в максимально переносимых дозах

I-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу. I-2 группа. Диоксадэт в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. Диоксадэт разводили в физиологическом растворе: 0,15 мг/мл. I-3 группа. Цисплатин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела в виде неразведенного раствора. I-4 группа. Митомицин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела. Содержимое флакона растворяли непосредственно перед введением в физиологическом растворе до концентрации 0,5 мг/мл и встряхивали до растворения. Растворяли 1 флакон в 40 мл

физиологического, встряхивали до растворения, переливали раствор в стерильную банку и добавляли 40 мл физиологического раствора. I-5 группа. Мелфалан в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела. Во флакон добавляли 10 мл растворителя (одномоментно) и энергично встряхивали до полного растворения. Полученный раствор содержал 5 мг мелфалана в 1 мл. Добавляли 10 мл раствора к 190 мл физиологического раствора. I-6 группа. Паклитаксел в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела. Брали из флакона стерильным шприцом 1,8 мл концентрата для приготовления раствора и наливали его в стерильную стеклянную банку, добавляли 20,2 мл физиологического раствора. I-7 группа. Циклофосфамид в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б циклофосфамид в дозе 75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. Добавляли во флакон 10 мл физиологического раствора, забирали раствор из флакона и добавляли еще 10 мл физиологического раствора, получали 10 мг циклофосфамида в 1 мл. I-8 группа. Гемцитабин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б гемцитабин в дозе 50 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. Во флакон добавляли 10 мл физиологического раствора, получали 20 мг гемцитабина в 1 мл.

Вторая серия экспериментов. Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэты, цисплатина, митомицина, мелфалана и паклитаксела

II-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу. II-2 группа. Диоксидэт в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксидэт в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. II-3 группа. Цисплатин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела. II-4 группа. Митомицин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела. II-5 группа. Мелфалан в/б в МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела. II-6 группа. Паклитаксел в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела. II-7 группа. Контроль – физиологический раствор в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в физиологический раствор по 2 мл на крысу. II-8 группа. Диоксидэт в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в диоксидэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. II-9 группа. Цисплатин в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела. II-10 группа. Митомицин в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела. II-11 группа. Мелфалан в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела. II-12 группа. Паклитаксел в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела. Приготовление препаратов для введения в сериях экспериментов 2–6 проводили также, как описано в первой серии экспериментов.

Третья серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, цисплатин и циклофосфамид

Оценка эффективности комбинаций препаратов в сериях экспериментов 3–6 проводилась согласно принятой методике: при монотерапии препарат вводили в МПД, в схемах ПХТ комбинанты вводили в дозах, составляющих половину от МПД [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2005]. III-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу. III-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. III-3 группа. Цисплатин в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела. III-4 группа. Циклофосфамид в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б циклофосфамид в дозе 75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. III-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + цисплатин в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + цисплатин в/б в дозе 2 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. III-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + циклофосфамид в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + циклофосфамид в/б в дозе 37,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Четвертая серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, паклитаксел и гемцитабин

IV-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу. IV-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. IV-3 группа. Паклитаксел в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. IV-4 группа. Гемцитабин в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б гемцитабин в дозе 50 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. IV-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + паклитаксел в дозе 2,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. IV-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + гемцитабин в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + гемцитабин в дозе 25 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Пятая серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, митомицин и мелфалан

V-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 19 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу. V-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. V-3 группа. Митомицин в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела. V-4 группа. Мелфалан в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела. V-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомицин в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и митомицин в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. V-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + мелфалан в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и мелфалан в дозе 1 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Шестая серия экспериментов. Изучение эффективности схем полихимиотерапии с комбинацией интраперитонеального и внутривенного введения диоксадэта, паклитаксела и митомицина

VI-1 группа. Контроль в/б + в/в физиологический раствор. 20 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 1 мл на крысу + однократно в/в физиологический раствор по 1 мл на крысу. VI-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. VI-3 группа. Паклитаксел в/в МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/в паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела. VI-4 группа. Митомицин в/в МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/в митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела. VI-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/в 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и паклитаксел в/в в дозе 2,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. VI-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомицин в/в 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и митомицин в/в в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

В ходе эксперимента ежедневно протоколировалась выживаемость. За выживаемость принимали временной интервал от дня перевивки опухоли до дня гибели животного. МОВ определялась как временной интервал от перевивки опухоли до гибели 50% животных. УВ оценивали в процентах по формуле (1):

$$УВ = \frac{МОВ_0 - МОВ_к}{МОВ_к} \times 100\% \quad (1)$$

где УВ – увеличение выживаемости, МОВ – медиана общей выживаемости, $МОВ_0$ и $МОВ_K$ – соответственно МОВ крыс опытной и контрольной группы. Противоопухолевые эффекты препаратов и схем ПХТ оценивали по УВ.

Статистическую обработку данных производили в программной среде SPSS Statistics 23.0. Для графической визуализации данных применяли программное обеспечение GraphPad Prism 7. Анализ выживаемости основывался на методе Каплана-Мейера. Рассчитывали показатели МОВ с 95% доверительным интервалом. Определение различий между групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. За значимый принимали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОЯ прививалась у 100% крыс, быстро прогрессировала, вызывая у всех крыс асцит и приводя к гибели животного. На вскрытии у крыс наблюдали асцит, чаще всего выраженный или умеренный; канцероматоз висцеральной и париетальной брюшины, большого и малого сальника, брыжейки кишечника, метастатическое поражение лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства и средостения; опухоль в виде творожистой массы в пространстве между диафрагмой и печенью, желудком и печенью; у части крыс асцит был геморрагический (рисунок 1).

При цитологическом исследовании мазков асцитической жидкости опухолевые клетки представляются крупными, округлыми с крупным оптически плотным ядром и резко базофильной цитоплазмой, присутствуют также клетки меньшего размера, в цитоплазме расположены вакуоли, на поверхности цитоплазмы крупных клеток имеются базофильные выступы; видны патологические митозы опухолевых клеток; местами клетки в асцитической жидкости образуют комплексы (рисунок 2), что характерно для аденокарцином.

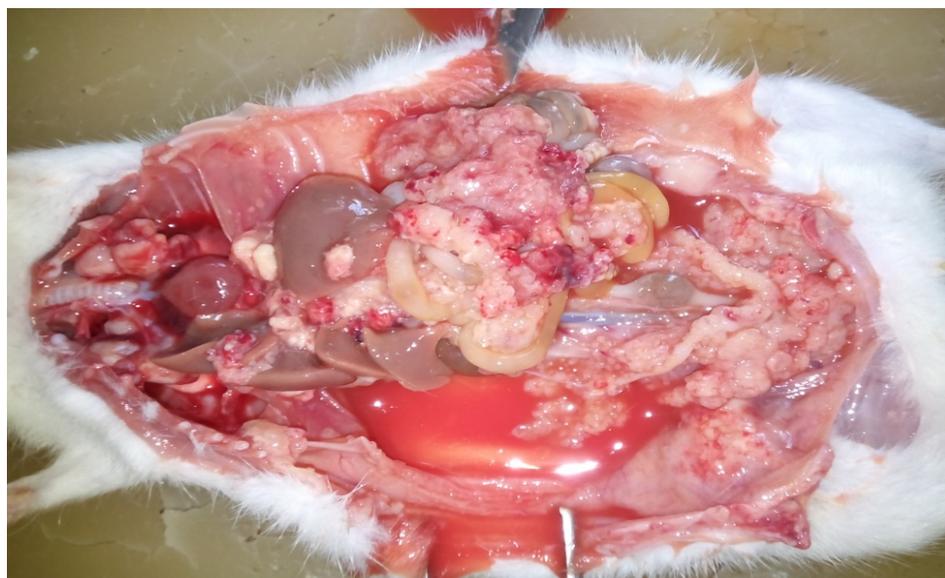


Рисунок 1. – Геморрагический асцит и канцероматоз брюшной полости, метастатическое поражение паратрахеальных лимфатических узлов на вскрытии у крысы после внутрибрюшинной перевивки опухоли яичника.

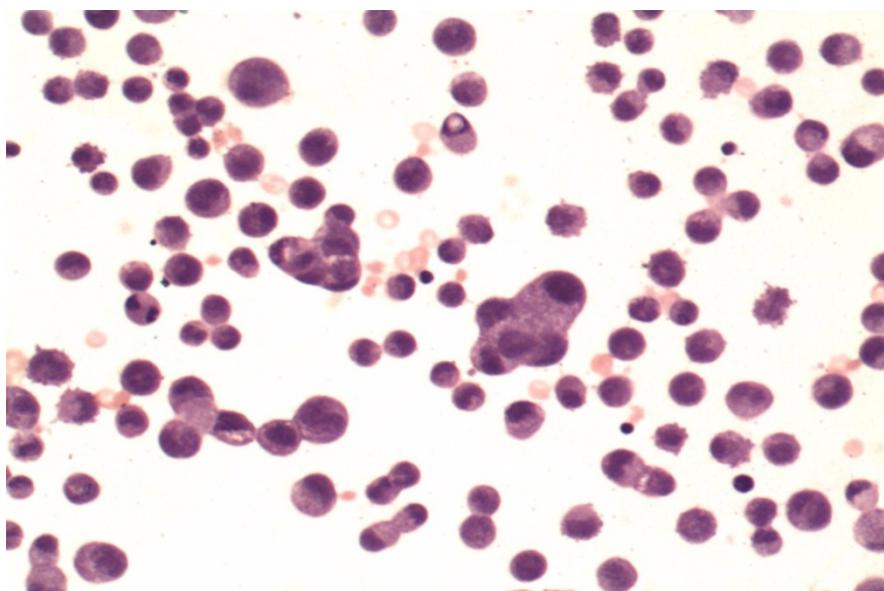


Рисунок 2. – Клетки опухоли яичника в геморрагической асцитической жидкости, патологические митозы, клетки образуют комплексы, цитологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$.

Результаты первой серии экспериментов по сравнительному изучению эффективности противоопухолевых препаратов при однократном интраперитонеальном введении в максимально переносимых дозах представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в группах с внутрибрюшинным введением препаратов

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
I-1. Контроль в/б	10	15,5 (8,8–21,2)		
I-2. Диоксадэт в/б	10	31,0 (26,9–33,1)	100	I-1 p=0,000003 I-3 p=0,00004 I-4 p=0,002 I-5 p=0,000003 I-6 p=0,0004 I-7 p=0,001 I-8 p=0,001

Продолжение таблицы 1

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
I-3. Цисплатин в/б	10	29,0 (20,8–33,2)	87	I-1 p=0,000001 I-4 p=0,13 I-5 p=0,14 I-6 p=0,95 I-7 p=0,26 I-8 p=0,000003
I-4. Митомицин в/б	10	21,5 (17,9–24,1)	39	I-1 p=0,02 I-5 p=0,0001 I-6 p=0,2 I-7 p=0,3 I-8 p=0,000003
I-5. Мелфалан в/б	10	36,5 (19,5–50,5)	135	I-1 p=0,0000001 I-6 p=0,009 I-7 p=0,006 I-8 p=0,000003
I-6. Паклитаксел в/б	10	23,5 (15,8–28,2)	52	I-1 p=0,0007 I-7 p=0,7 I-8 p=0,000003
I-7. Циклофосфамид в/б	10	21,9 (20,0–28,1)	65	I-1 p=0,001 I-8 p=0,000003
I-8. Гемцитабин в/б	10	7,5 (4,9–9,1)	минус 52	I-1 p=0,001

Как видно из таблицы 1, 6 из 7 изученных препаратов статистически значимо увеличивали МОВ по сравнению с контролем (I-1 группа). Наиболее выраженные противоопухолевые эффекты наблюдались у мелфалана (I-5 группа), диоксидэта (I-2 группа) и цисплатина (I-3 группа), увеличение МОВ после в/б введения которых составило соответственно 135, 100 и 87%; при этом значимой разницы между I-2, I-3 и I-5 группами не было, то есть эффективность диоксидэта, цисплатина и мелфалана была примерно одинаковой. Циклофосфамид (I-7 группа), паклитаксел (I-6 группа) и митомицин (I-4 группа) также статистически значимо увеличивали МОВ по сравнению с контролем (I-1 группа), но лишь на 65, 52 и 39%, соответственно; при этом значимой разницы между I-4, I-6 и I-7 группами не было, то есть эффективность митомицина, паклитаксела и циклофосфамида была примерно одинаковой. Противоопухолевый эффект митомицина был статистически значимо меньше, чем у диоксидэта и мелфалана; паклитаксела – значимо меньше, чем у мелфалана; циклофосфамида – значимо меньше,

чем у диоксидэты и мелфалана. Гемцитабин (I-8 группа) статистически значимо уменьшал МОВ по сравнению с контролем (I-1 группа) на 52% (таблица 1).

Результаты второй серии экспериментов по сравнительной оценке эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэты, цисплатина, митомицина, мелфалана и паклитаксела представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Показатели выживаемости крыс после перевивки опухоли яичника в группах с внутрибрюшинным и внутривенным введением препаратов

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
II-1. Контроль в/б	10	17,0 (12,1–19,9)		
II-2. Диоксидэт в/б	10	30,0 (22,8–35,2)	76	II-1 p=0,000004 II-7 p=0,000003 II-8 p=0,000003
II-3. Цисплатин в/б	10	32,5 (21,7–40,3)	91	II-1 p=0,00008 II-7 p=0,00005 II-9 p=0,01
II-4. Митомицин в/б	10	22,0 (19,0–25,0)	29	II-1 p=0,000004 II-7 p=0,00001 II-10 p=0,089
II-5. Мелфалан в/б	10	37,0 (23,3–50,7)	118	II-1 p=0,001 II-7 p=0,007 II-11 p=0,00006
II-6. Паклитаксел в/б	10	24,0 (16,8–29,2)	41	II-1 p=0,0002 II-7 p=0,001 II-12 p=0,1
II-7. Контроль в/в	10	10,5 (2,8–15,2)		II-1 p=0,37
II-8. Диоксидэт в/в	10	11,0 (3,8–14,2)	5	II-1 p=0,43 II-2 p=0,000003 II-7 p=0,71
II-9. Цисплатин в/в	9	12,0 (9,1–14,9)	14	II-1 p=0,71 II-3 p=0,01 II-7 p=0,34
II-10. Митомицин в/в	10	26,5 (22,9–29,1)	152	II-1 p=0,29 II-4 p=0,089 II-7 p=0,000003

Продолжение таблицы 1

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
II-11. Мелфалан в/в	10	12,5 (2,8–15,2)	19	II-1 p=0,000004 II-5 p=0,007 II-7 p=0,87
II-12. Паклитаксел в/в	10	19,0 (13,9–22,1)	81	II-1 p=0,7 II-6 p=0,1 II-7 p=0,03

Как видно из таблицы 2, диоксадэт при в/б введении по сравнению с соответствующим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 76%; при этом МОВ в группе с в/б введением диоксадэта оказалась статистически значимо в 2,7 раза (на 173%) выше, чем в группе с в/в введением. МОВ крыс в группе с в/в введением диоксадэта в сравнении соответствующим контролем (группа II-7) – сопоставимы, таким образом противоопухолевый эффект диоксадэта при в/в пути введения не проявился. Следовательно, в/б введение диоксадэта оказалось значительно более эффективным, чем его в/в введение в той же дозе.

Сравнительные противоопухолевые эффекты цисплатина при его в/б и в/в введении оказались примерно такими же, как у диоксадэта. Цисплатин при в/б введении по сравнению с соответствующим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 91%; при этом МОВ в группе с в/б введением цисплатина оказалась значимо в 2,7 раза (на 171%) выше, чем в группе с в/в введением. МОВ крыс в группе с в/в введением цисплатина в сравнении соответствующим контролем (группа II-7) значимо не повышалась, таким образом противоопухолевый эффект цисплатина при в/в пути введения не проявился (таблица 2). Следовательно, цитостатическое действие цисплатина оказалось значительно более выраженным при его в/б пути введения по сравнению с в/в в одинаковых дозах.

При в/б введении митомицина по сравнению со своим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 29%, а при в/в введении по сравнению со своим контролем (группа II-7) – на 152%; однако при в/в введении митомицина МОВ была незначимо выше в 1,2 раза (на 20%) по сравнению с в/б введением данного препарата (таблица 2). Следовательно, митомицин оказывает противоопухолевое действие как при его в/б так и при в/в введении в одинаковых дозах. При в/в введении эффективность митомицина несколько выше.

Сравнительные противоопухолевые эффекты мелфалана при его в/б и в/в введении оказались примерно такими же, как у диоксадэта и цисплатина. Мелфалан при в/б

введении по сравнению с соответствующим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 118%; при этом МОВ в группе с в/б введением цисплатина оказалась статистически значимо в 3 раза (на 196%) выше, чем в группе с в/в введением. МОВ крыс в группе с в/в введением мелфалана в сравнении соответствующим контролем (группа II-7) значимо не повышалась, таким образом противоопухолевый эффект мелфалана при в/в пути введения не проявился (таблица 2). Следовательно, цитостатическое действие мелфалана оказалось значительно более выраженным при его в/б пути введения по сравнению с в/в в одинаковых дозах.

Сравнительные противоопухолевые эффекты паклитаксела при его в/б и в/в введении оказались примерно такими же, как у митомицина. При в/б введении паклитаксел по сравнению со своим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 41%, а при в/в введении по сравнению со своим контролем (группа II-7) – на 81%; при в/в введении паклитаксела МОВ была незначимо выше в 1,3 раза (на 26%) по сравнению с в/б введением данного препарата (таблица 2). Следовательно, паклитаксел оказывает противоопухолевое действие как при его в/б так и при в/в введении в одинаковых дозах. При в/в введении эффективность паклитаксела несколько выше.

Результаты третьей серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, цисплатин и циклофосфамид представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в группах с внутрибрюшинным введением диоксадэта, цисплатина, циклофосфамида, диоксадэта + цисплатина, диоксадэта + циклофосфамида

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
III-1. Контроль в/б	10	9,0 (5,7–10,3)		
III-2. Диоксадэт в/б МПД	10	25,5 (21,9–28,1)	183	III-1 p=0,01 III-3 p=0,6 III-4 p=0,6 III-5 p=0,01 III-6 p=0,003

Продолжение таблицы 3

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
Ш-3. Цисплатин в/б МПД	10	25,5 (15,7–34,3)	183	Ш-1 p=0,04 Ш-4 p=0,6 Ш-5 p=0,005 Ш-6 p=0,003
Ш-4. Циклофосф амид в/б МПД	10	18,5 (11,9–26,2)	106	Ш-1 p=0,1 Ш-5 p=0,01 Ш-6 p=0,01
Ш-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + цисплатин в/б 1/2 МПД	12	36,5 (28,2–41,8)	306	Ш-1 p=0,000003 Ш-2 p=0,01 Ш-3 p=0,005 Ш-6 p=0,3
Ш-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + циклофосф амид в/б 1/2 МПД	12	34,0 (17,6–42,4)	278	Ш-1 p=0,001 Ш-2 p=0,003 Ш-4 p=0,01

Как видно из таблицы 3, в сравнении с контролем диоксадэт и цисплатин при в/б введении статистически значимо увеличивали МОВ крыс, на 183%, тогда как циклофосфамид при в/б введении проявил лишь недостоверную тенденцию к увеличению МОВ на 106%. Наибольшее УВ, статистически значимо отличавшееся от контроля, было в группе крыс, получавших комбинацию диоксадэт + цисплатин в/б (УВ 306%) и диоксадэт + циклофосфамид в/б (УВ 278%). Эффективность обеих комбинаций была статистически значимо выше, чем эффекты препаратов, вводимых в монорежиме, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом: диоксадэт + цисплатин в/б (УВ 43%) по сравнению с цисплатином и диоксадэтом, диоксадэт + циклофосфамид в/б (УВ 33%) по сравнению с диоксадэтом (таблица 3). Следовательно, в/б введение диоксадэт + цисплатин в/б и диоксадэт + циклофосфамид в/б оказалось значительно

более эффективным, чем введение этих препаратов по отдельности. Эффект данных комбинаций оценивается как аддитивный.

Результаты четвертой серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, паклитаксел и гемцитабин представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника из групп с внутривентральным введением диоксадэта, паклитаксела, гемцитабина, диоксадэта + паклитаксела, диоксадэта + гемцитабина

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
IV-1. Контроль в/б	10	15,0 (12,0–18,0)		
IV-2. Диоксадэт в/б МПД	10	26,5 (14,2–32,1)	77	IV-1 p=0,002 IV-3 p=0,1 IV-4 p=0,002 IV-5 p=0,002 IV-6 p=0,01
IV-3. Паклитаксел в/б МПД	10	25,5 (14,7–31,3)	70	IV-1 p=0,1 IV-4 p=0,002 IV-5 p=0,002 IV-6 p=0,1
IV-4. Гемцитабин в/б МПД	10	8,0 (7,0–9,0)	минус 47	IV-1 p=0,1 IV-5 p=0,000007 IV-6 p=0,00003
IV-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/б 1/2 МПД	10	35,0 (32,0–38,0)	133	IV-1 p=0,00001 IV-2 p=0,002 IV-3 p=0,002 IV-6 p=0,00003
IV-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + гемцитабин в/б 1/2 МПД	10	14,0 (5,3–20,7)	минус 7	IV-1 p=0,5 IV-2 p=0,01 IV-4 p=0,00003

Как видно из таблицы 4, диоксадэт, паклитаксел и комбинация диоксадэт + паклитаксел при в/б введении по сравнению с контрольной группой статистически

значимо увеличивали МОВ крыс соответственно на 77, 70 и 133%, причем эффективность комбинации была значимо выше, чем эффекты препаратов, вводимых в монорежиме, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом диоксадэтом (УВ на 32%). Гемцитабин в/б и комбинация диоксадэт + гемцитабин в/б не увеличивали МОВ животных, а наоборот, уменьшали ее соответственно на 47 и 7%, хотя разница с контрольной группой была статистически незначима; причем МОВ крыс, получавших комбинацию диоксадэт + гемцитабин в/б, была статистически значима меньше, чем МОВ крыс, получавших диоксадэт в монотерапии, но статистически значимо больше, чем МОВ крыс, получавших гемцитабин в монотерапии (таблица 4). Следовательно, в/б введение диоксадэт + паклитаксел оказалось значительно более эффективным, чем введение этих препаратов по отдельности. Эффект комбинации расценивается как аддитивный. В/б введение диоксадэт + гемцитабин улучшает выживаемость животных по сравнению с монотерапией гемцитабином, но данная комбинация оказалась неэффективной в сравнении с контролем (группа IV-1).

Результаты пятой серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, митомицин и мелфалан представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в группах с внутрибрюшинным введением диоксадэта, митомицина, мелфалана, диоксадэта + митомицина, диоксадэта + мелфалана

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
V-1. Контроль в/б	19	18,0 (12,7–23,3)		
V-2. Диоксадэт в/б МПД	10	30,0 (28,5–31,5)	67	V-1 p=0,006 V-3 p=0,1 V-4 p=0,1 V-5 p=0,7 V-6 p=0,00008
V-3. Митомицин в/б МПД	10	23,0 (15,8–28,2)	28	V-1 p=0,15 V-2 p=0,1 V-4 p=0,01 V-5 p=0,096 V-6 p=0,000006

Продолжение таблицы 5

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
V-4. Мелфалан в/б МПД	10	36,5 (23,6–48,4) ¹	103	V-1 p=0,0002 V-2 p=0,1 V-3 p=0,01 V-5 p=0,089 V-6 p=0,03
V-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомицин в/б 1/2 МПД	10	31,0 (25,4–34,7)	72	V-1 p=0,005 V-2 p=0,7 V-3 p=0,096 V-4 p=0,089 V-6 p=0,00002
V-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + мелфалан в/б 1/2 МПД	10	51,5 (41,7–60,3)	186	V-1 p=0,0000005 V-2 p=0,00008 V-3 p=0,000006 V-4 p=0,03 V-5 p=0,00002

Как видно из таблицы 5, диоксадэт, мелфалан и комбинация диоксадэт + мелфалан при в/б введении по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличивали МОВ крыс соответственно на 67, 103 и 186%, причем эффективность комбинации была значимо выше, чем эффекты препаратов, вводимых в монорежиме, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом мелфаланом (УВ на 41%). По сравнению с контрольной группой митомицин в/б статистически незначимо увеличивал МОВ на 28%, а комбинация диоксадэт + митомицин в/б – статистически значимо на 72%, однако по сравнению как с диоксадэтом так и митомицином в монорежиме увеличение МОВ в результате лечения комбинацией диоксадэт + митомицин в/б было статистически незначимым (таблица 5). Следовательно, в/б введение диоксадэт + мелфалан оказалось значительно более эффективным, чем введение этих препаратов по отдельности. Эффект комбинации расценивается как потенцирующий. Введение диоксадэт + митомицин в/б значимо не увеличивало выживаемость животных.

Результаты шестой серии экспериментов по изучению эффективности схем полихимиотерапии с комбинацией интраперитонеального введения диоксадэта и внутривенного введения паклитаксела и митомицина представлены в таблице 6.

Таблица 6. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в группах с внутрибрюшинным введением диоксидэ, внутривенным введением митомицина и паклитаксела, комбинированного интраперитонеального введения диоксидэ и внутривенного введения митомицина или паклитаксела

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
VI-1. Контроль в/б + в/в физиологический раствор	20	16,5 (8,7–23,3)		
VI-2. Диоксидэ в/б МПД	10	29,0 (24,9–31,1)	76	VI-1 p=0,000003 VI-3 p=0,008 VI-4 p=0,28 VI-5 p=0,003 VI-6 p=0,027
VI-3. Паклитаксел в/в МПД	10	25,5 (20,9–29,1)	55	VI-1 p=0,005 VI-2 p=0,008 VI-4 p=0,007 VI-5 p=0,00002 VI-6 p=0,0002
VI-4. Митомицин в/в МПД	10	33,0 (24,3–39,7)	100	VI-1 p=0,00007 VI-2 p=0,28 VI-3 p=0,007 VI-5 p=0,02 VI-6 p=0,97
VI-5. Диоксидэ в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/в 1/2 МПД	9	46,0 (25,5–66,5)	179	VI-1 p=0,000001 VI-2 p=0,003 VI-3 p=0,00002 VI-4 p=0,02 VI-6 p=0,6
VI-6. Диоксидэ в/б 1/2 МПД + митомицин в/в 1/2 МПД	10	40,5 (29,7–48,3)	145	VI-1 p=0,0000006 VI-2 p=0,027 VI-3 p=0,0002 VI-4 p=0,97 VI-5 p=0,6

Как видно из таблицы 6, диоксадэт в/б, паклитаксел в/в и комбинация диоксадэт в/б + паклитаксел в/в по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличивали МОВ крыс соответственно на 76, 55 и 179%, эффективность комбинации была статистически значимо выше, чем у отдельных препаратов, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом диоксадэтом (УВ 59%). По сравнению с контрольной группой митомицин в/в статистически значимо увеличивал МОВ на 100%, а комбинация диоксадэт в/б + митомицин в/в – статистически значимо на 145%, однако по сравнению с наиболее эффективным режимом монокимиотерапии митомицином в/в комбинация диоксадэт в/б + митомицин в/в не увеличивала значимо МОВ (таблица 6). Следовательно, комбинация диоксадэта в/б и паклитаксел в/в оказалось значительно более эффективной, чем введение этих препаратов по отдельности. Эффект схемы расценивается как потенцирующий. Комбинация диоксадэта в/б и митомицина в/в не давала преимуществ.

ВЫВОДЫ

1. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников при однократном внутрибрюшинном введении препаратов в максимально переносимых дозах наиболее выраженные противоопухолевые эффекты выявлены у мелфалана, диоксадэта и цисплатина, менее выраженные – у циклофосфамида, паклитаксела и митомицина: по сравнению с контролем без лечения данные препараты увеличивают медиану общей выживаемости соответственно на 135 ($p=0,0000001$), 100 ($p=0,000003$), 87 ($p=0,000001$), 65 ($p=0,001$), 52 ($p=0,0007$) и 39% ($p=0,02$); гемцитабин по сравнению с контролем без лечения уменьшает медиану общей выживаемости на 52% ($p=0,001$).

2. При сравнении противоопухолевых эффектов препаратов при однократном внутрибрюшинном и внутривенном введении в максимально переносимых дозах, внутрибрюшинное введение мелфалана, диоксадэта и цисплатина по сравнению с их внутривенным введением увеличивает медиану общей выживаемости соответственно на 196 ($p=0,00006$), 173 ($p=0,000003$) и 171% ($p=0,01$); эффективность паклитаксела и митомицина при их внутрибрюшинном и внутривенном введении значимо не отличается.

3. Внутрибрюшинная полихимиотерапия диоксадэтом с цисплатином или циклофосфамидом оказывает аддитивный противоопухолевый эффект по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом. Комбинация диоксадэта с цисплатином увеличивает медиану общей выживаемости на 306% ($p=0,000003$) по сравнению с контролем и на 43% по сравнению с наиболее эффективными препаратами: цисплатином ($p=0,005$) и диоксадэтом ($p=0,01$), диоксадэта с циклофосфамидом – на

278% ($p=0,001$) по сравнению с контролем и на 33% ($p=0,003$) по сравнению с диоксадэтом.

4. Внутрибрюшинная полихимиотерапия диоксадэтом с паклитакселом оказывает аддитивный противоопухолевый эффект по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом. Комбинация диоксадэта с паклитакселом увеличивает медиану общей выживаемости на 133% ($p=0,00001$) по сравнению с контролем и на 32% ($p=0,002$) по сравнению с диоксадэтом; комбинация внутрибрюшинного введения диоксадэта с гемцитабином не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

5. Внутрибрюшинная полихимиотерапия диоксадэтом с мелфаланом оказывает потенцирующий противоопухолевый эффект по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом. Комбинация диоксадэта с мелфаланом увеличивает медиану общей выживаемости на 186% ($p<0,0000005$) по сравнению с контролем и на 41% ($p=0,03$) по сравнению с мелфаланом; комбинация внутрибрюшинного введения диоксадэта с митомицином не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

6. Комбинация диоксадэта, вводимого внутрибрюшинно, с паклитакселом, вводимым внутривенно, оказывает потенцирующий противоопухолевый эффект, увеличивая по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом (диоксадэтом) медиану общей выживаемости соответственно на 179 ($p=0,000001$) и 59% ($p=0,003$); комбинация диоксадэта, вводимого внутрибрюшинно, с митомицином, вводимым внутривенно, не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

Практические рекомендации

Противоопухолевые препараты диоксадэт, цисплатин и мелфалан при внутрибрюшинном введении обладают наиболее высокой эффективностью в эксперименте и могут быть рекомендованы для клинических исследований у больных с диссеминированным раком яичников после полных циторедуктивных операций в виде интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер в качестве наиболее перспективных.

Разработанные в эксперименте новые эффективные схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, диоксадэт внутрибрюшинно + мелфалан внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + цисплатин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + циклофосамид внутрибрюшинно могут быть предложены для клинических исследований у больных канцероматозом брюшной полости при раке яичников после полных циторедуктивных операций.

При успешных клинических исследованиях применение интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер препаратами диоксадэт, цисплатин и мелфалан, а также комбинаций диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, диоксадэт внутрибрюшинно + мелфалан внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + цисплатин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + циклофосфамид внутрибрюшинно могут повысить эффективность химиотерапии больных канцероматозом брюшной полости при раке яичников.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Васильева И.Н., Семёнов А.Л., Стуков А.Н., Беляева О.А., Киреева Г.С., Гершфельд Э.Д., Беляев А.М. Преимущества интраперитонеальной химиотерапии в лечении канцероматоза брюшной полости при раке яичника // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 2. – С. 28–32.

2. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Васильева И.Н., Семёнов А.Л., Стуков А.Н., Беляева О.А., Киреева Г.С., Майдин М.А., Гершфельд Э.Д., Беляев А.М. Новые схемы интраперитонеальной полихимиотерапии для лечения канцероматоза брюшной полости при раке яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 5. – С. 46–53.

3. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Васильева И.Н., Стуков А.Н., Семёнов А.Л., Беляева О.А., Киреева Г.С., Аристова В.А. Преимущества интраперитонеальной химиотерапии диссеминированного рака яичника // Человек и лекарство: Тезисы докладов XXI Российского национального конгресса. – Москва, 7–11 апреля 2014 г. – М.: ЗАО РИЦ "Человек и лекарство", 2014. – С. 218.

4. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Васильева И.Н., Стуков А.Н., Семенов А.Л., Васильева О.А., Киреева Г.С., Аристова В.А., Майдин М.А., Сенчик К.Ю., Беляев А.М. Преимущества интраперитонеальной химиотерапии диссеминированного рака яичника: экспериментальное исследование // Петровские чтения – 2014: Тезисы 10-й конференции по фундаментальной онкологии. – Санкт-Петербург, 25 апреля 2014 г. – СПб.: ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова", 2014. – С. 20.

5. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Киреева Г.С., Беляева О.А., Стуков А.Н., Васильева И.Н. Сравнительное изучение эффективности интраперитонеальной и внутривенной химиотерапии на модели рака яичника у крыс // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: Материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 25 апреля 2014 г. – Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Приложение № 1. – С. 34.

6. Вышинская Е.А., Беспалов В.Г., Васильева И.Н., Стуков А.Н., Беляева О.А., Киреева Г.С. Преимущества интраперитонеальной химиотерапии при раке яичников в эксперименте // Инновации в онкогинекологии: Тезисы 1-го Российского онкогинекологического форума с международным участием. – Санкт-Петербург, 23–25 июня 2014 г. – Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, Приложение к № 3. – С. 10.

7. Bespalov V., Vyshinskaya E., Kireeva G., Belyaeva O., Stukov A., Vasilyeva I., Semenov A., Belyaev A. Efficacy of intraperitoneal and intravenous administration of antitumor drugs in rats with peritoneal carcinomatosis // Proceedings of the 12-th Annual

Meeting of Japanese Society of Medical Oncology. – Fukuoka, Japan, 17–19 July, 2014 // Annals of Oncology. – 2014. – Vol. 25, Suppl. 5. – P. 102.

8. Беспалов В.Г., Коптева О.С., Вышинская Е.А., Васильева И.Н., Майдин М.А., Семенов А.Л., Стуков А.Н., Киреева Г.С., Беляева О.А., Красильникова Л.А., Александров В.А., Беляев А.М. Intraperitoneal chemotherapy – the way of improving efficacy of the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: experimental study // Science, Technology and Higher Education: Materials of the VII International Research and Practice Conference Vol. II. – Westwood, Canada, April 2nd–3rd 2015. – Westwood, Canada: Publishing Office Accent Graphics Communications. – 2015. – P. 90–93.

9. Коптева О.С., Вышинская Е.А., Беспалов В.Г. Интраперитонеальная полихимиотерапия канцероматоза брюшной полости на модели асцитной опухоли яичника у крыс // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: Материалы Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, в рамках II форума молодых ученых U-Novus. – Томск, 22 мая 2015 г. – Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение № 1. – С. 48–49.

10. Вышинская Е.А., Коптева О.С., Беспалов В.Г., Майдин М.А., Семёнов А.Л., Стуков А.Н. Сравнительное изучение противоопухолевых эффектов интраперитонеальной монохимиотерапии цитостатическими препаратами на модели асцитного рака яичника // 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием "Белые Ночи – 2015": Сборник тезисов / Под общей ред. А.М. Беляева. – Санкт-Петербург, 8–10 июня 2015 г. – М.: МЕДИ Экспо, 2015. – С. 434–435.

11. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Васильева И.Н., Майдин М.А., Семёнов А.Л., Стуков А.Н., Киреева Г.С., Беляева О.А., Коптева О.С., Красильникова Л.А., Александров В.А., Беляев А.М. Интраперитонеальная химиотерапия – путь повышения эффективности лечения рака яичника // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 634–641.

12. Вышинская Е.А., Точильников Г.В., Семёнов А.Л., Васильева И.Н., Стуков А.Н., Беспалов В.Г. Разработка новых схем интраперитонеальной полихимиотерапии канцероматоза брюшной полости на модели рака яичника // II Петербургский онкологический форум "Белые Ночи – 2016": Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 22–24 июня 2016 г. – М., 2016. – С. 153–154.

13. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Коптева О.С. Разработка новых схем интраперитонеальной полихимиотерапии распространенных стадий рака яичника // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2015. – № 2. – С. 122–125.

14. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Васильева И.Н., Семенов А.Л., Майдин М.А., Баракова Н.В., Стуков А.Н. Сравнительное исследование противоопухолевой эффективности цитостатиков при внутрибрюшинном и внутривенном введении на модели диссеминированного рака яичника у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 9. – С. 370–373.

15. Беспалов В.Г., Альвовский И.К., Точильников Г.В., Вышинская Е.А., Семенов А.Л., Васильева И.Н., Стуков А.Н., Сенчик К.Ю., Беляева О.А., Киреева Г.С., Красильникова Л.А., Александров В.А., Хромов-Борисов Н.Н., Бараненко Д.А., Беляев А.М. Гармонизированный статистический анализ эффективности режимов интраперитонеальной химиотерапии препаратом диоксадэт на модели асцитного рака яичников // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 329–335.

16. Альвовский И.К., Беспалов В.Г., Хромов–Борисов Н.Н., Точильников Г.В., Вышинская Е.А., Красильникова Л.А., Беляева О.А., Сенчик К.Ю., Семенов А.Л., Васильева И.Н., Киреева Г.С., Стуков А.Н., Александров В.А. Сравнительный анализ эффективности различных режимов интраперитонеальной химиотерапии асцитного рака яичника // III Петербургский международный онкологический форум "Белые ночи 2017": Сборник научных работ. – Санкт-Петербург, 23–24 июня 2017 г. – СПб., 2017. – С. 124.

17. Беспалов В.Г., Васильева И.Н., Семенов А.Л., Александров В.А., Стуков А.Н., Альвовский И.К., Точильников Г.В., Вышинская Е.А. Повышение эффективности лечения канцероматоза брюшной полости при раке яичника с помощью интраперитонеальной полихимиотерапии в эксперименте // Белые ночи 2018: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 5–8 июля 2018 г. – СПб.: Издатель АННМО, 2018. – Тезис № 95. – С. 70.

18. **Bespalov V.G., Alvovsky I.K., Tochilnikov G.V., Stukov A.N., Vyshinskaya E.A., Semenov A.L., Vasilyeva I.N., Belyaeva O.A., Kireeva G.S., Senchik K.Y., Zhilinskaya N.T., Von J.D., Krasilnikova L.A., Alexandrov V.A., Khromov-Borisov N.N., Baranenko D.A., Belyaev A.M. Comparative efficacy evaluation of catheter intraperitoneal chemotherapy, normothermic and hyperthermic chemoperfusion in a rat model of ascitic ovarian cancer // International Journal of Hyperthermia. – 2018. – Vol. 34, No. 5. – P. 545–550. doi: 10.1080/02656736.2017.1375161.**

19. Беспалов В.Г., Гусейнов К.Д., Точильников Г.В., Вышинская Е.А., Альвовский И.К., Семёнов А.Л., Васильева И.Н., Вон Ю.Д., Беляева О.А., Киреева Г.С., Сенчик К.Ю., Гафтон Г.И., Беляев А.М. Новые подходы к лечению канцероматоза брюшной полости с помощью интраперитонеальной химиотерапии: клинично-экспериментальное исследование // Медицинский алфавит. – 2018. – № 15. – Диагностика и онкотерапия. – Том № 1. – С. 7–11.

20. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Васильева И.Н., Точильников Г.В., Семенов А.Л., Стуков А.Н., Александров В.А. Повышение эффективности лечения канцероматоза брюшной полости с помощью интраперитонеальной полихимиотерапии на модели диссеминированного рака яичника // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 440–444.