

УДК 616 – 006.04 – 085.277.3]: 616.424: -089.48

*А.В. Борота, О.В. Кайряк, Н.Ю. Лисовская, А.Л. Кубышковский, Т.В. Коростылева**

ПРИКЛАДНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк, Украина

** Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия*

Реферат. В обзоре представлены данные о проблеме избирательной доставки химиопрепаратов в опухолевую ткань. Эндолимфатическая химиотерапия как один из методов адресной доставки цитостатиков рассмотрена в эволюционном аспекте развития технологии способа. Проанализированы имеющиеся эмпирические данные о более высокой клинической эффективности эндолимфатической химиотерапии по сравнению с внутривенным путем введения. Обобщены экспериментальные и клинические данные, касающиеся механизмов действия химиопрепаратов при их внутрилимфатическом введении. Высказано предположение о возможности реверсии злокачественного фенотипа путем гомологической рекомбинации опухолевых геномов с апоптотическими тельцами неопухолевого аутологичного фенотипа, полученных вследствие более длительного контакта химиопрепарата с клетками лимфоидного и миелоидного ряда в лимфатической системе.

Ключевые слова: эндолимфатическая химиотерапия, дифференцирующая стратегия, апоптотические тельца, адресная доставка химиопрепаратов.

В течение последних лет в терапии злокачественных новообразований достигнут значительный прогресс. Широко используются многообразные схемы комбинированного лечения, включающие в себя помимо хирургического, лучевое и лекарственное воздействие. Однако многие виды злокачественных новообразований еще плохо поддаются лечению. Большие затруднения вызывают запущенные формы опухолей, нет надежных методов устранения отрицательного влияния лекарственных и лучевых агентов на здоровые органы и ткани. В этой связи поиск эффективных методов усиления избирательного противоопухолевого воздействия не потерял своей актуальности. Некоторым аспектам этой проблемы посвящено много исследований. Изучение путей избирательного воздействия на опухоль ведется в нескольких направлениях.

Одним из перспективных разработок является направление, получившее обобщенное название – таргетная терапия. В основе данного вида лечения лежит принцип взаимодействия лекарственного препарата с одним из ключевых клеточных субстратов, определяющих биологию опухолевого процесса. Многообещающим является применение антисмысловых молекул к протоонкогенам, основанное на принципе РНК-интерференции. Например, трансфекция перевиваемых клеточных культур miRNA к с-тус снижает экспрессию последнего до 8% от первоначального уровня и полностью ингибирует пролиферацию злокачественных клеток [38]. Тем не менее, детали РНК-интерференции остаются малоизученными. Инактивации рибозимами могут подвергаться не только специфические, но и сходные с ними по структуре гены. Кроме того, многие вовлеченные в биологию опухолевого роста продукты генов активно экспрессируются в нормальных тканях макроорганизма. Активно

создаются и изучаются препараты, воздействующие на проапоптотические и антиапоптотические гены. Хорошо себя зарекомендовал во II фазе клинических испытаний у больных неходжкинскими лимфомами препарат, снижающий экспрессию *bcl-2* [30]. В то же время, трансгенные мыши, у которых отсутствует продукт антиапоптотического гена *bcl-2*, завершают эмбриональное развитие, но вскоре погибают; дифференцировка лимфоцитов у них также вначале нормальная, но вскоре после рождения лимфоидные органы атрофируются [36]. Перспективное использование моноклональных АТ против *CD-95* с целью индукции апоптоза в предклинических испытаниях приводило к стопроцентной гибели экспериментальных животных от ятрогенного гепатита [2]. Кроме того, применение моноклональных АТ ограничено в связи с их возможной инактивацией собственной иммунной системой пациента, приводящей к редукции вводимой дозы иммунопрепарата.

Использование моноклональных антител против рецепторов клеточной поверхности опухолевых клеток оказалось наиболее эффективным в лечении опухолей лимфоидной ткани [34], в отношении же солидных опухолей ожидаемая эффективность этого метода трудно соизмеряется с уровнем затрат на высокотехнологичное производство такого рода препаратов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что новые высокотехнологичные подходы к лечению злокачественных опухолей не являются строго избирательными, как это предполагает само определение таргетной терапии. Побочные эффекты данного вида лечения могут быть более грозными, чем осложнения рутинной химиотерапии. В реалиях настоящего времени на Украине препараты таргетной терапии заранее обречены на невозможность широкого применения.

В связи с этим активно изучаются методы селективной доставки химиопрепаратов в опухолевую ткань. Достаточно подробно проанализированы возможности регионарной внутриартериальной инфузии и перфузии химиопрепаратов [8]. Данная методика позволяет добиваться существенных результатов в клинически безвыходных ситуациях, например при местно-распространенном раке молочной железы [8].

Другим, не менее перспективным, методом воздействия химиопрепаратов на опухоль является эндолимфатическая химиотерапия. Идея эндолимфатического и лимфотропного применения химиопрепаратов исходит из предпосылки о селективном воздействии химиопрепаратов на лимфогенные метастазы [20, 21]. С этой целью применялись жирорастворимые вещества, коллоидные и радиоактивные препараты [35]. Необходимость повышения безопасности при введении цитостатиков привела к более широкому использованию метода прямого введения препаратов через канюлированный лимфатический сосуд, к совершенствованию самой методики катетеризации лимфатического сосуда.

Лимфотропная терапия обеспечивает попадание лекарственных препаратов в лимфатические сосуды путем резорбции их из подкожной жировой клетчатки [12]. Однако широкое применение этого метода ограничено его осложнениями, связанными с местно-раздражающим действием некоторых химиопрепаратов. Развитие фиброза подкожной жировой клетчатки в местах введения препаратов затрудняет повторное использование этого метода и клинически проявляется синдромом сдавления периферических сосудов и нервов.

Совершенствование данной методики привело к созданию метода прямого эндолимфатического введения цитостатиков через тонкую пункционную иглу [28]. При данном методе минимизируется экстравазация химиопрепаратов в окружающие ткани. Вместе с тем эта методика позволяет осуществить одно-, максимум двукратную инфузию препарата, что явно недостаточно для введения полной курсовой дозы цитостатиков. Поэтому возникает необходимость сочетания этого метода введения с внутривенным способом доставки хими-

опрепаратов. Недостатки этой методики явились стимулом для создания метода, позволяющего проводить многократные длительные инфузии лекарственных средств. Прототипом новой методики явилась катетеризация венозного сосуда полихлорвиниловым катетером. Учитывая тот факт, что диаметр лимфатического сосуда на порядок меньше диаметра периферической вены, используемой для постановки венозного катетера, технологическим новшеством явилось создание специального инструмента для катетеризации лимфатического сосуда [4]. Конструкция пинцета-расширителя такова, что его бранши в сомкнутом состоянии представляют собой тонкую иглу, пунктирующую лимфатический сосуд, а разомкнутые бранши образуют канал, по которому в сосуд легко вводится полихлорвиниловый катетер. Катетеризация лимфатического сосуда таким способом позволяет осуществлять длительные непрерывные инфузии лекарственных препаратов. Используя эту методику, можно одновременно катетеризировать несколько лимфатических сосудов, что позволяет пролонгировать время инфузии, необходимое для введения курсовой дозы препаратов. Минимальная экстравазация раствора цитостатиков и возможность их длительной инфузии обеспечили наибольшую рациональность и надежность методики катетеризации лимфатических сосудов и привели к широкому использованию этой методики в клинической онкологии [14, 26, 41].

Более 50-летняя история использования эндолимфатического введения лекарственных препаратов в онкологии продемонстрировала эмпирически высокую эффективность этого метода. Наибольшее количество клинических работ, подтверждающих выраженную эффективность эндолимфатической химиотерапии, опубликовано сотрудниками Ростовского НИИ онкологии под руководством профессора Сидоренко Ю.С. [25, 28, 31, 32, 33]. Эндолимфатическая химиотерапия применялась в Ростовском НИИ онкологии для лечения рака эндометрия, хорионкарциномы, рака яичников и шейки матки. Была зарегистрирована высокая эффективность этого метода при всех вышеперечисленных локализациях опухолей.

В ходе изучения эффективности различных схем эндолимфатической химиотерапии в лечении рака шейки матки [33] авторами получены интересные результаты. Во-первых, предлучевая эндолимфатическая химиотерапия во всех ее вариантах улучшает непосредственные и отдаленные результаты сочетанного лучевого лечения распространенных форм рака. Во-вторых, внутрелимфатическое введение малой дозы метотрексата не уступает по эффективности ударным дозам смесей цитостатиков: в сравнимом проценте случаев зарегистрирована частичная регрессия опухоли (37,9 и 35,1% соответственно). В-третьих, арегионарное по отношению к первичному очагу введение в лимфатические пути малых доз цитостатиков в смеси с иммунопрепаратом (вакциной БЦЖ) показало большую эффективность по сравнению с регионарным введением. Претворяя эти идеи, Ю.Н. Бордюшков и соавторы разработали новый способ лечения злокачественных опухолей [9], включающий внутрелимфатическое введение вакцины БЦЖ и малой дозы метотрексата перед лучевым лечением. Данные, полученные ростовскими авторами, подтверждены результатами исследований Института онкологии АМН Украины [12], в которых при сравнении результатов лечения двух групп пациенток раком шейки матки со стадией T1b, одной из которых проводили предоперационный курс сочетанной лучевой терапии, а другой – лимфотропную неоадьювантную химиотерапию препаратами по схеме СМФ и лаферонотерапию на фоне предоперационной лучевой терапии, получили увеличение частоты полных и частичных ответов на 9% (100% и 91%) и более выраженный лекарственный патоморфоз опухолей у больных, получавших неоадьювантную эндолимфатическую химиотерапию. При этом отмечена хорошая переносимость лечения пациентками второй

группы. По данным полтавских онкологов [39], проведение первым этапом лечения больным раком шейки матки со стадией T2a-T3vN0M0 эндолимфатической химиотерапии с последующей лучевой терапией приводило к частичной регрессии опухоли у 86% пациентов. Представители Новосибирской школы онкологов считают, что эндолимфатическое введение химиопрепаратов позволяет подводить высокие дозы цитостатиков непосредственно к опухоли и метастатически измененным лимфатическим узлам при минимальном общетоксическом действии на организм [1]: авторами было проведено патоморфологическое исследование регионарных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке шейки матки после эндолимфатического введения циклофосфана, метотрексата и 5-фторурацила. По сравнению с группой больных, не получавших предоперационную химиотерапию, у больных раком шейки матки исследуемой группы в регионарных лимфатических узлах выявляется увеличение площади коркового вещества за счет увеличения первичных и вторичных фолликулов, что, по мнению авторов, свидетельствует об активации иммунной системы. Так же отмечено, что данный способ лечения не приводит к лимфопении, а наоборот сопровождается повышением относительного количества Т- и В-лимфоцитов, и приводит к более длительной ремиссии опухолевого процесса.

Ростовскими авторами опубликованы так же результаты морфологического изучения опухолей желудка, удаленных после предоперационной эндолимфатической химиотерапии [31]. Изучен лекарственный патоморфоз опухолей у 47 больных раком желудка III стадии под влиянием неoadъювантной эндолимфатической химиотерапии (использована монотерапия 5-фторурацилом по $2,0 \pm 0,4$ г в 1 и 6 дни у 23 больных, полихимиотерапия 5-фторурацилом в той же дозе и метотрексат 60 ± 15 мг в 1 и 6 дни у 24 больных); сроки проведения операции колебались от 16 до 22 суток от начала химиотерапии. Контрольную группу составили 30 больных, оперированных без предшествующей химиотерапии. Для оценки лекарственного патоморфоза опухолей рассчитывали площадь паренхимы и стромы опухоли, объем некроза, подсчитывали митотическую активность в опухоли, число патологических митозов. В результате исследования выявлено, что эндолимфатическая химиотерапия вызывает достоверное по сравнению с контролем уменьшение объема паренхимы опухоли (47,84% и 57,82%), увеличение объема стромы (50,02% и 40,89%) и некроза (2,14% и 1,29%); ведет к уменьшению митотической активности в опухоли и увеличению количества патологических митозов. На основании полученных данных авторами сделан вывод о возможности применения эндолимфатического метода введения химиопрепаратов в качестве эффективного предоперационного воздействия на опухоли желудка. Аналогичные данные об изменении морфологической структуры опухолей яичников получены в Донецком противоопухолевом центре [23].

Следует отметить, что изучению эффективности эндолимфатической химиотерапии при распространенном раке яичников посвящено значительное количество работ из различных центров [16, 18, 19, 24, 25, 32]. Изучение эндолимфатической полихимиотерапии в комплексном лечении распространенных форм злокачественных опухолей яичников в Казахском НИИ онкологии и радиологии [18] показало, что применение этого метода позволило добиться клинической ремиссии при III стадии рака длительностью 18,6 месяцев у 89,1% больных, при IV стадии – регрессии опухоли длительностью 13,3 месяцев у 38,2% больных; при этом процент токсических осложнений был ниже в 2 раза по сравнению с внутривенной химиотерапией. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать эндолимфатическую химиотерапию и как адъювантную, а так же при неоперабельных процессах. Иркутские исследователи [19], используя собственный опыт, рекомендуют прово-

дить послеоперационную химиотерапию эндолимфатическим путем в том случае, если во время операции диагностированы и подтверждены морфологически метастазы в парааортальные лимфатические узлы.

Исследования, проведенные в Донецком противоопухолевом центре [24], показали преимущество эндолимфатического способа химиотерапии над внутривенным при проведении неoadъювантной химиотерапии больным распространенным раком яичников: получена достоверно большая клиническая эффективность предоперационной химиотерапии как при применении циклофосфана, метотрексата и 5-фторурацила, оцененная в ходе ретроспективного анализа, так и при использовании современных платинсодержащих схем химиотерапии. Операбельность и степень лекарственного патоморфоза опухолей также была достоверно выше в группе больных, получавших неoadъювантную эндолимфатическую химиотерапию.

Эндолимфатическую химиотерапию с успехом применяют в Донецком противоопухолевом центре в комплексном лечении рака прямой кишки [3, 11, 41]. Неoadъювантная эндолимфатическая химиотерапия 5-фторурацилом в сочетании с крупнофракционным облучением позволила добиться полной регрессии у 30,5% пациентов и у 67,8% пациентов – частичной регрессии опухоли или стабилизации [3]. У пациентов с воспалительными осложнениями рака прямой кишки применение эндолимфатической антибиотикотерапии позволило купировать параколическое воспаление и в подавляющем большинстве случаев (69,6%) выполнить радикальные операции [11].

Однозначного объяснения полученной эмпирически более высокой эффективности эндолимфатического пути введения химиопрепаратов, по сравнению с внутривенным, не существует. В имеющихся немногочисленных исследованиях, посвященных изучению механизмов действия цитостатиков при эндолимфатическом введении, отмечено, что более длительное время поддерживается концентрация препарата в сыворотке крови. Исследования фармакокинетики химиопрепаратов при эндолимфатическом введении, проведенные в Донецком противоопухолевом центре [15] и Карагандинском НИИ онкологии и радиологии [18] показали сходные результаты. При эндолимфатическом введении 5-фторурацила больным раком желудка [15], так как и при эндолимфатическом введении метотрексата больным раком яичников [18], зарегистрирована большая площадь под фармакокинетической кривой по сравнению с внутривенным введением препаратов в том же дозовом и временном режимах. Для определения концентрации химиопрепарата образец периферической крови центрифугировался при 800g в течение 20 минут, грубодисперсные белки осаждали добавлением трихлоруксусной кислоты. Супернатант спектрофотометрировали при длине волн, соответствующих каждому химиопрепарату. Однозначное утверждение о том, что препарат связался с белками плазмы крови, проблематично. При таком режиме центрифугирования проб апоптотические тельца, содержащиеся в сыворотке крови, осаждаются лишь частично, и львиная доля препарата может быть связана с нуклеиновыми кислотами, содержащимися в апоптотических тельцах.

Из экспериментальных работ, посвященных изучению особенностей действия цитостатиков при эндолимфатическом введении, единственными в своем роде являются исследования, проведенные Бордюшковым Ю.Н. и соавторами в Ростовском НИИ онкологии [10]. В эксперименте на крысах с саркомой 45 и опухолью яичников Бискиндов изучено распределение меченого тритием фторурацила и сарколизина при внутривенном и эндолимфатическом введении. При исследовании динамики накопления ^3H -сарколизина у чувствительных к данному препарату животных с перевитой саркомой 45 установлена его преимущественная

локализация в опухолевой ткани и тканях лимфоидной системы. При эндолимфатическом пути введения концентрация меченого изотопом препарата в опухоли составила 680 cpm импульсов/100мг ткани в минуту и 230 cpm – при внутривенном. Аналогичный показатель в вилочковой железе – 770 cpm – при эндолимфатическом, 520 cpm – при внутривенном путях введения. В лимфатических узлах – 810 cpm – при эндолимфатическом, 830 cpm – при внутривенном. У резистентных животных с перевитой опухолью яичников Бискиндов препарат накапливался только в сыворотке крови. При попытке разобраться в механизмах туморотропности авторами проведены опыты по обработке меченым радиоизотопом 5-фторурацилом цельной аутологичной крови и выделенными из нее лимфоцитами. При внутривенном введении цельной крови, инкубированной с меченым 5-фторурацилом, несколько снижался уровень его накопления в опухоли и лимфатических узлах и повышался в лимфоцитах. Введение обработанных меченым 5-фторурацилом и отмытых лимфоцитов, хотя они включали в себя только 1/3 препарата, привело к 3-кратному увеличению уровня накопления препарата в опухоли при некотором снижении его концентрации в органах. В то же время отмечено резкое снижение уровня меченого 5-фторурацила в необработанных лимфоцитах и плазме, которое, по мнению авторов, связано с усилением транспортировки химиопрепарата в опухолевую ткань с обработанными лимфоцитами. Эти экспериментальные данные находятся в противоречии с данными по фармакокинетике химиопрепаратов, полученной при спектрофотометрии образцов сыворотки, приведенными выше. В дальнейших исследованиях по данной проблеме, проведенных в Донецком противоопухолевом центре [7], продемонстрирована положительная корреляция между клинической эффективностью эндолимфатической химиотерапии и способностью захватывать 5-фторурацил легкой интерфазой мононуклеаров периферической крови. В состав легкой интерфазы попадают апоптотические тельца, морфологически идентифицируемые как малые лимфоциты.

Большая клиническая эффективность эндолимфатической химиотерапии, по сравнению с внутривенной, на первый взгляд кажется парадоксальной, если принимать за аксиому теорию иммунного надзора. Если предположить, что основной функцией иммунной системы является контроль за дифференцировкой и пролиферацией соматических нелимфоидных тканей, в том числе и опухоли, полученные эмпирически клинические наблюдения объяснимы. Иммунная система вовлечена в опухолевый процесс [5]. Опухолевую ткань она распознает как собственную, активно участвует в инициации опухолевого роста и индуцирует продолжение болезни [42]. Определенный интерес представляют данные, что у лиц с благоприятным вариантом течения опухолевого процесса наблюдается аффинитет лейкоцитов не только к опухолевой ткани, но и к нормальной ткани того же органа [6]. При успешном проведении химиотерапии аффинитет к нормальной ткани растет, а к опухолевой – снижается [17, 22]. Корреляция сенсбилизации лейкоцитов одновременно к опухолевой и нормальной ткани может служить косвенным фактом в пользу гипотезы о регуляции иммунной системой дифференцировки соматических нелимфоидных тканей.

В литературе последних лет появились публикации, характеризующие нестандартный аспект воздействия лекарственных веществ – цитодифференцирующая стратегия в онкологии [13, 37]. Согласно терминологии, под индукцией дифференцировки клеток понимают “способность различных веществ восстанавливать или запускать утраченные или сниженные в результате различных причин функции: прохождение клеткой нормального клеточного цикла, синтез специфических белков и т.п.” [13].

Проблема нормализации злокачественных новообразований – потеря клетками опухоли признаков злокачественности обсуждается многие десятилетия [40]. Ключевым звеном

данной проблемы является вопрос об обратимости злокачественного гено- и фенотипа опухолевой клетки. С точки зрения теории канцерогенеза, в частности мутационного варианта, обратимость злокачественного генотипа кажется практически невероятным событием. В то же время эпигенетический вариант развития опухоли допускает нормализацию либо частичную реверсию злокачественного фенотипа [37].

Механизм данного явления остается неясным. По данным Л.А. Якубова с соавторами [43], экстраклеточная фрагментированная геномная ДНК образуется в результате программированной клеточной смерти клеток организма и всегда присутствует в межклеточном пространстве и плазме крови в виде апоптотических телец. Клетки способны захватывать апоптотические тельца рецептороопосредованным механизмом и транспортировать их в клеточные ядра [27]. Доставленные фрагменты взаимодействуют с геномной ДНК по механизму гомологической рекомбинации и сами способны инициировать этот процесс. Авторы предполагают, что в совокупности эти три процесса составляют механизм, контролирующий генетику соматических клеток на организменном уровне, исправляющий мутации или индуцируя их, используя в качестве геномного стандарта внеклеточную ДНК тканевых жидкостей и плазмы крови [29].

С этих позиций рассмотрим ситуацию, возникающую при проведении химиотерапии онкобольному. Многие химиопрепараты являются индукторами апоптоза. Источниками апоптотических телец являются как опухолевые, так и нормальные клетки. Межтканевая жидкость и плазма крови депонируют апоптотические тельца как опухолевой, так и нормальной природы. Фагоцитоз апоптотических телец, содержащих ДНК опухолевой природы и последующая гомологическая рекомбинация с ДНК нормальных клеток может привести к генерализации опухолевого процесса, сменив программу нормального развития клетки. С другой стороны, лавина апоптотических телец, появившихся в результате программированной клеточной гибели нормальных тканей, в первую очередь, соединительной и кровяной в частности, создает условия для частичной реверсии злокачественного фенотипа. Данный подход предусматривает назначение более высоких доз химиопрепаратов, нежели стандартные. Иной подход – изменение пути введения лекарственных средств, обеспечивающий более длительный контакт химиопрепаратов с нормальными клетками, что должно увеличить лавину апоптотических телец, несущих ДНК нормальной, неопухолевой природы. Такому требованию отвечает режим длительных эндолимфатических инфузий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патоморфологическая характеристика регионарных лимфатических узлов при плоскоклеточном раке шейки матки в условиях эндолимфатического введения цитостатиков / Бабаянц Е.В., Наров Ю.Э., Красильников С.Э., Войничский В.Е. // «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии»: Сборник материалов II региональной конференции молодых ученых им. Академика РАМН Н.В.Васильева. - 27.04.07, г. Томск.
2. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. // Эдиториал УРСС. – 2002. – 320 с.
3. Бережной В.В. Доопераційна променева терапія на фоні ендолімфатичного введення 5-фторурацилу в комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки // Автореф. дис. к.мед.н. – Донецьк, 1996 – 24с.
4. Бондарь Г.В., Шматков Н.И. Диагностическая и лечебная катетеризация периферических лимфатических сосудов // Материалы II Всесоюзного симпозиума «Специальные методы диагностики опухолей» с участием стран СЭВ. – Москва. -1981.
5. Бондарь Г.В., Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю. Индукция иммунологической толеран-

тности путем эндолимфатического введения цитостатиков у больных злокачественными новообразованиями // Материалы конференции «Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології, Київ. -1995. – С. 22-23.

6. Бондарь Г.В., Кайряк О.В. Использование особенностей иммунологического статуса больных раком желудка в качестве критериев предоперационного прогноза отдаленных результатов лечения // Материалы научно-практической конф. “Злоякісні новоутворення шлунка”, Кировоград. –1998. – С.18-22.

7. Определение индивидуальной чувствительности к 5-фторурацилу у больных злокачественными опухолями различных локализаций / Бондарь Г.В., Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю., Каниболоцкий А.Л. // Антибиотики и химиотерапия – 1999. – Т. 44, №2 – С.25-28.

8. Бондарь Г.В., Седаков І.Є., Шлопов В.Г. Первинно-неоперабельний рак молочної залози. – Донецьк: „Каштан”. – 2005. – 348 с.

9. Бордюшков Ю.Н., Рубцов В.Р., Розенко Л.Я. Способ лечения злокачественных опухолей: А. с. № 815993 СССР. 1979.

10. Бордюшков Ю.Н., Златник Е.Ю., Кирсанова Л.Д. Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолимфатическом введении // Эксперим. онкол. -1994. – Т. 16. - №4-6. – С. 415-418.

11. Борота А.В., Чурилов А.В., Золотухин С.Э., Ярошенко М.В., Думанская О.Ю. Предупреждение и лечение гнойно-воспалительных осложнений у больных раком прямой кишки. //Архив клинич. и експерим. медицини. – 2000, Т. 9, №4. - С. 559-561.

12. Вороб'єва Л.І., Долик С.С., Крижанівська А.Є. Хіміотерапія і лаферонотерапія в комплексному лікуванні хворих раком шийки матки Т1b стадії. // Здоровье женщины. – № 2(22), часть 2 – 2005. – С. 24-26.

13. Гаджиева С.Ш., Полосухина Е.Р., Николаева Т.Г. Цитодифференцирующие агенты в онкологии // Вопросы онкологии.-2006. -Т.52, №3. - С.267-274.

14. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. - М.: Российская медицинская академия последиplomного образования. – 2001. – 160С.

15. Забудкин А.Ф., Попович Ю.А. Оценка эффективности и токсичности 5-фторурацила при различных способах введения больным с распространенным раком желудка //Архив клини. и експерим. медицини. – 2000, Т. 9, №4. - С. 483-486.

16. Задонцева Н.С., Манукян А.А., Шевлякова В.И., Федотов В.М. Первый опыт эндолимфатической полихимиотерапии в комбинированном лечении больных раком яичников // Актуальные вопр. онкологии. - Барнаул. - 1992. - ч.2. - С.155-156.

17. Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю. Критерии эффективности эндолимфатической химиотерапии у больных с распространенным раком молочной железы и яичников. // Украинский химиотерапевтический журнал. -2000. - №4 (8). – С. 17-21.

18. Кожачова А.А. Эндолимфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении распространенных форм злокачественных опухолей яичников. // Дисс. к.м.н. – 1990. – Алма-Ата. – 92 с.

19. Кулинич С.И., Шипкова Л.Ш., Черняк Е.В. и др.. Опухоли яичников: эпидемиология, диагностика, лечение. // Гинекология. – Т.1. -№3. – 1999. –С. 1-9.

20. Левин Ю.М., Никитина Р.Г., Малыгина А.И, Новиков И.П. Способ регионарной перфузии лимфатических сосудов и узлов в эксперименте. Авт. свидетельство СССР № 293609 от 17.10.1969.

21. Левин Ю.М. Проблемы внутритканевой и лимфососудистой терапии в онкологии. Москва. «Медицина». 1976. – 209с.

22. Лисовская Н.Ю. Критерии эффективности индукционной эндолимфатической химиотерапии распространенного рака яичников. // Вісник проблем біології і медицини. –1999. -№7. –С.91-96.

23. Лисовская Н.Ю., Кайряк О.В., Гандера В.Ф. Распространенный рак яичников: комплексная оценка эффективности предоперационной химиотерапии // Медицина-социальные проблемы семьи. -2001. -Т.6, №3. -С.53-58.
24. Лисовська Н.Ю. Неoad`ювантна поліхіміотерапія в комбінованому лікуванні розповсюдженого раку яєчників // Автореф. дисс. к.мед.н. – Донецьк, 2003 – 17с.
25. Моисеенко Т.И., Козлова М.Б. Динамика гормонального статуса больных раком яичников в процессе химиогормонотерапии // Российский онкологический журнал. -1996. - № 2 -С.47-49.
26. Наврузов С.Н., Акбаров Э.Т., Абдажжабаров С.Б., Хакимов А.М., Бобокулов Х.Б. Осложнения эндолімфатической химиотерапии и меры их профилактики у больных раком толстой кишки // Российский онкологический журнал. – 2006. -№5 – С. 33-35.
27. Нагорнев В.А., Восканьянц А.Н. Апоптоз и его роль в атерогенезе // Медицинский академический журнал. - 2003. - Т.3, №4. - С.3-18.
28. Никитина В.П. Эндолімфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении рака эндометрия // Автореф. дисс. к.м.н. – Ростов-на-Дону. –1996г. –24с.
29. Николин В.П., Попова Н.А., Себелева Д.Н. Влияние экзогенной ДНК на рост экспериментальных опухолей // Вопросы онкологии. - 2006. - Т.52, №1. - С.66-69.
30. Носов Д.А. Механизмы регуляции внутриклеточной передачи сигнала и апоптоза: успехи и неудачи таргетной терапии // VIII Российский онкологический конгресс. – Москва, 22-24.11.2004.
31. Орловская Л.А., Анапалян В.Х., Зубкова Т.В., Непомнящая Е.М. Морфологические показатели рака желудка после эндолімфатической химиотерапии // Российский онкол. журнал, 1997. -№2. – С. 20-23.
32. Панков А.К., Сидоренко Ю.С., Ильинская Е.Г. Эндолімфатическая полихимиотерапия у больных раком яичников // Вопр. онкол. –1981. -№1. – С.84-88.
33. Розенко Л.Я., Рубцов В.Р. Эндолімфатическая химиотерапия в сочетании с лучевым лечением рака шейки матки // Российский онкол. журнал, 1998. - №1. – С. 11-15.
34. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой - Москва. - 2005.- 697с.
35. Тарасов Н.Ф. К экспериментальному обоснованию внутрилімфососудистого введения радиоактивных коллоидных растворов в целях лучевой терапии опухолей лімфатических узлов // Дисс. к.м.н., Ленинград, 1965. -18с.
36. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы. // Молекулярная биология. – 1996, Т.30., вып. 6. – С. 487-500.
37. Хмелевский Е.В., Харченко В.П. Альтернативные (не цитотоксические) стратегии противоопухолевой терапии // Вопросы онкологии.-2006.-Т.52, №2.- С. 215-222.
38. Черноловская Е.Л., Кабилова Т.О., Владимирова А.В., Власов В.В. Ингибирование пролиферации раковых клеток человека с помощью siРНК // Российский онкологический сервер webmaster@rosoncoweb.ru.
39. Чернобай А.В. Індукційна поліхіміотерапія при лікуванні місцево поширених і занедбаних форм раку шийки матки. // Здоровье женщины. – № 2(22), часть 2 – 2005. – С. 32-34.
40. Швембергер И.Н. Нормализация опухолевых клеток.- Л.: Наука, 1987. -175с.
41. Шевченко В.В., Борота О.В., Забудкін О.Ф., Комендант В.В. Ендолімфатична та сполучена хіміотерапія злоякісних новоутворень: 12-річний досвід. //Архив клинич. и эксперим. медицины. – 2000, Т. 9, №4, - С. 476-482.
42. Шевченко О.В. Шевченко Вол.О. Шевченко В.О. Специфічна імунна реакція організму як ініціюючий і промоторний фактор канцерогенезу // Журн.АМН України.- 2004.-Т.10,№1.- С 50 –64.
43. Якубов Л.А., Петрова Н., Попова Н.А. и др. Роль экстраклеточной ДНК в поддержании постоянства и изменчивости клеточных геномов // Доклады Академии Наук.-2002.-Т.

382(3).-С.406-410.

*A. V. Borota, O. V. Kairiyak, N. Yu. Lisovska, A. L. Kubishkovsky, T. V. Korosteliova**

EMPIRICAL AND THEORETICAL ASPECTS OF THE ENDOLYMPHATIC CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS.

Donetsk Regional Antitumor Center, Donetsk, Ukraine

** Institute of General Genetics named by N.I. Vavilov of Russian Science Academy, Moscow, Russia*

Summary. The data concerning the problem of selective delivery of chemotherapeutic drugs to a tumor tissue are presented in this review. Endolymphatic chemotherapy as a one of methods of address delivery of cytostatic drugs is considered in evolutionary aspect of development of a way. Available empirical data about higher clinical efficiency of endolymphatic chemotherapy was analysed in comparison with intravenous method of infusion. The experimental and clinical data concerning the mechanisms of chemotherapeutic drug action during endolymphatic infusion are generalized. It is come out with the assumption of an opportunity of reversion of malignant phenotype by homological recombination tumor genomics with apoptotic bodies nontumors autological nature appeared after longer contact of lymphoid and myeloid cells with chemotherapeutic drug in the lymphatic system.

Key words: endolymphatic chemotherapy, strategy of induction of differentiation, apoptotic bodies, address delivery of chemotherapeutic drugs.

*О.В. Борота, О.В. Кайряк, Н.Ю. Лісовська, А.Л. Кубишковський, Т.В. Коростильова**

ПРИКЛАДНІ ТА ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Донецький обласний протипухлинний центр, Донецьк, Україна

** Інститут загальної генетики ім. Н.І.Вавілова Російської академії наук, Москва, Росія*

Реферат. В огляді представлені дані про проблему виборчої доставки хіміопрепаратів у пухлинну тканину. Ендолімфатична хіміотерапія як один з методів адресної доставки цитостатиків розглянута в еволюційному аспекті розвитку технології способу. Проаналізовано наявні емпіричні дані про більш високу клінічну ефективність ендолімфатичної хіміотерапії у порівнянні із внутрішньовенним шляхом введення. Узагальнено експериментальні й клінічні дані, що стосуються механізмів дії хіміопрепаратів при їх внутрілімфатичному введенні. Висловлено припущення про можливості реверсії злоякісного фенотипу шляхом гомологічної рекомбінації пухлинних геномів з апоптотичними тільцями непухлинного аутологічного фенотипу, отриманих внаслідок більш тривалого контакту хіміопрепарату з клітинами лімфоїдного й міелоїдного ряду у лімфатичній системі.

Ключові слова: ендолімфатична хіміотерапія, диференціююча стратегія, апоптотичні тільця, адресна доставка хіміопрепаратів.