

## Обоснование применения иммобилизированных форм цитостатиков в лечении опухолей с канцероматозом брюшины

М.Д. СЫЧОВ<sup>1</sup>, И.Л. КИСЕЛЕВ<sup>2</sup>, С.П. ДРОНОВ<sup>2</sup>, В.В. ХВОСТОВОЙ<sup>1</sup>, О.Г. ФРОЛОВА<sup>1</sup>, Б.С. СУКОВАТЫХ<sup>1</sup>, Г.В. ШАТАЛОВ<sup>3</sup>, В.А. КУЗНЕЦОВ<sup>3</sup>, И.Н. ЗВЯГИН<sup>2</sup>

Курский государственный медицинский университет, ул. К.Маркса, д. 3, Курск, 305041, Российская Федерация<sup>1</sup>

Курский онкологический диспансер, ул. Пирогова, д. 20, Курск, 305035, Российская Федерация<sup>2</sup>

Воронежский государственный университет, Университетская пл., д. 1, Воронеж, 394006, Российская Федерация<sup>3</sup>

**Актуальность** Несмотря на определенные успехи в ранней диагностике онкозаболеваний, на момент первичной диагностики остается значительная часть пациентов с поздними стадиями заболевания, в том числе с наличием канцероматоза брюшины. Проводимые циторедуктивные операции, которые сопровождаются повреждением мезотелия брюшины, способствуют возникновению спаек, формированию спаечно-опухолевых конгломератов и могут привести к развитию острой спаечной кишечной непроходимости на фоне перитонеального канцероматоза.

**Цель исследования** Изучить в ходе физико-химических исследований взаимодействие «Линтекс-Мезогеля» (производство ООО «Линтекс», Санкт-Петербург) с химиопрепаратами, которые традиционно используются для местного лечения перитонеального канцероматоза - цисплатином, 5-фторурацилом и циклофосфаном.

**Материалы и методы** Выполнено физико-химическое исследование взаимодействия при смешивании «Линтекс-Мезогеля» с химио-препаратами (цисплатин, 5-фторурацил, циклофосфан) методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии.

**Результаты и их обсуждение** Исследования подтверждают химическую инертность «Линтекс-Мезогеля», что позволяет использовать иммобилизированные формы цитостатиков в лечении пациентов с канцероматозом брюшины с одновременной профилактикой спайкообразования.

**Заключение** Иммобилизация исследованных химиопрепаратов в структуру «Линтекс-Мезогеля» способствует контролируемому высвобождению лекарственного препарата, что должно обеспечивать пролонгированность их противоопухолевого действия.

**Ключевые слова** Цитостатики, карбоксиметилцеллюлоза, канцероматоз брюшины

## Substantiation Study of Using Immobilized Cytostatics in Management of Tumors with Peritoneal Canceromatosis

M.D. SYCHOV<sup>1</sup>, I.L. KISELEV<sup>2</sup>, S.P. DRONOV<sup>2</sup>, V.V. KHVOSTOVOI<sup>1</sup>, O.G. FROLOVA<sup>1</sup>, B.S. SUKOVATYKH<sup>1</sup>, G.V. SHATALOV<sup>3</sup>, V.A. KUZNETSOV<sup>3</sup>, I.N. ZVIAGIN<sup>2</sup>

Kursk State Medical University, 3 K.Marksa Str., Kursk, 305041, Russian Federation<sup>1</sup>

Kursk oncologic dispensary, 20 Pirogova Str., Kursk, 305035, Russian Federation<sup>2</sup>

Voronezh State University, 1 Universitetskaia Sq., Voronezh, 394006, Russian Federation<sup>3</sup>

**Relevance** Despite the certain successes in early diagnostics of oncological diseases a considerable number of patients with the late-stage diseases including peritoneal canceromatosis are identified at the initial examination. The cytoreductive surgeries accompanied with injuries of peritoneal mesothelium may promote commissure appearance, commissure-tumor conglomerate formation and may result in developing the acute adhesive intestinal obstruction against the background of peritoneal canceromatosis.

**The purpose of the study** The purpose of the study is to investigate the interaction between “Lintex-Mesogel” (manufactured by “Lintex”, St. Petersburg) and chemotherapy preparations traditionally used in the treatment of peritoneal canceromatosis – Cisplatin, 5-fluorouracil and Cyclophosphanum

**Materials and methods** The physicochemical investigation of the interaction between “Lintex-Mesogel” and chemotherapy preparations – Cisplatin, 5-fluorouracil and Cyclophosphanum has been conducted by the ultraviolet-visible spectroscopy and infrared spectroscopy.

**Results and their discussion** The research proves the chemical inertness of “Lintex-Mesogel” that allows using the immobilized forms of cytostatics in managing patients with peritoneal canceromatosis along with the simultaneous prevention of commissure formation

**Conclusions** The immobilization of the preparations mentioned above into the “Lintex-Mesogel” structure promotes the controlled release of medical products providing the prolongation of their antitumoral action.

**Key words** Cytostatics, carboxymethylcellulose, peritoneal canceromatosis

© М.Д. Сычов, И.Л. Киселев, С.П. Дронов, В.В. Хвостовой, О.Г. Фролова, Б.С. Суковатых, Г.В. Шаталов, В.А. Кузнецов, И.Н. Звягин. Обоснование применения иммобилизированных форм цитостатиков в лечении опухолей с канцероматозом брюшины. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 1: 82-86. DOI: 10.18499/2070-478X-2015-8-1-82-86

Онкологические заболевания остаются одной из основных причин смертности в РФ. В структуре смертности от онкологических заболеваний значительное место занимают злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, опухоли матки и яичников. Несмотря на определенные успехи в ранней диагностике онкозаболеваний, на момент первичной диагностики остается значительная часть пациентов с поздними стадиями заболевания, наличием отдаленных и региональных метастазов [1,9]. Одним из наиболее частых путей прогрессирования злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза является имплантационное метастазирование - диссеминация опухолевых клеток по брюшине. Частота перитонеального канцероматоза составляет 20 – 30% от общего числа пациентов с первичным заболеванием, а при рецидивирующем раке брюшина вовлечена в процесс до 70% случаев [6,7,8,10].

Важным компонентом комплексного лечения пациентов данной категории в настоящее время являются циторедуктивные операции, которые неизбежно сопровождаются повреждением мезотелия брюшины. В дальнейшем это способствует возникновению спаек, формированию спаечно-опухолевых конгломератов и даже может привести к развитию острой спаечной кишечной непроходимости на фоне перитонеального канцероматоза.

В настоящий момент для профилактики спаечного процесса в брюшной полости используется несколько подходов: совершенствование методик оперативных вмешательств с уменьшением травматизации брюшины; раннее восстановление перистальтики кишечника; уменьшение гипоксии тканей брюшной полости; уменьшение воспалительной реакции в зоне операционного вмешательства и др.

В последнее время широкое применение в качестве противоспаечного средства используется отечественный препарат «Линтекс-Мезогель» (производство ООО «Линтекс», Санкт-Петербург), представляющий собой полимер на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) [2,3].

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) – полисахарид, производное биополимера целлюлозы (целлюлозогликолевая кислота, простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты)  $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)_x]_n$ , где  $x = 0,08-1,5$ , слабая кислота ( $K 5,25 \cdot 10^{-7} - 5,0 \cdot 10^{-5}$  при  $x = 0,1-0,8$ ), относящийся к биodeградируемым полимерам [4]. Применение имеет натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-карбоксиметилцеллюлоза) – со средней молекулярной массой  $3 \cdot 10^4$ .

Хорошо совмещается в водных растворах с различными водорастворимыми веществами, благодаря наличию в своей структуре гидрофильных, гидроксильных и карбоксильных групп, которые обеспечивают ее хорошие комплексообразующие свойства. Водные растворы КМЦ характеризуются высокими значениями вязкости. При нагревании водных раство-

ров КМЦ растворимость снижается. Верхний предел стабильности водных растворов составляет 50-60°C [5]. Это свойство объясняется разрушением полимергидратной оболочки, вследствие чего полимер выделяется в виде осадка. Отсутствие токсичности КМЦ и способность к образованию вязких растворов обуславливает возможность ее применения в качестве носителя лекарственных веществ, в частности противоопухолевых цитостатиков.

Иммобилизация цитостатика на полимере-носителе «Линтекс-Мезогель» позволяет одновременно проводить у пациентов профилактику спайкообразования в брюшной полости, а также местную химиотерапию, обеспечивая длительное и равномерное поступление препарата-цитостатика к канцероматозным бляшкам.

Цель исследования - изучить в ходе физико-химических исследований взаимодействие «Линтекс-Мезогеля» с химиопрепаратами, которые традиционно используются для местного лечения перитонеального канцероматоза - цисплатином, 5-фторурацилом и циклофосфаном.

### Материалы и методы

После поочередного смешивания «Линтекс-Мезогеля» с исследуемыми химиопрепаратами изучались инфракрасные и ультрафиолетовые спектры полученных трех смесей. Инфракрасные спектры регистрировали на приборе BrukerVertex 70 с приставкой DIKEMiracle с Фурье преобразователем методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Условия сканирования: 64 сканирования, разрешение  $4 \text{ см}^{-1}$ , в интервале  $4000-550 \text{ см}^{-1}$ .

Данные ультрафиолетовой спектроскопии получали на приборе «Suimadzu» (Япония) в кварцевых кюветках, толщиной 1 см, в диапазоне 190-300 нм. Параметры регистрации: ширина щели 0,5 мм, режим slow, интервал регистрации 0,5 нм.

Исследование выполнено на кафедре высокомолекулярных соединений и коллоидов Воронежского государственного университета.

### Результаты и их обсуждение

Изучено взаимодействия водного раствора КМЦ с такими лекарственными препаратами как 5-фторурацил, циклофосфан и цисплатин методами ультрафиолетовой (УФ) и инфракрасной (ИК) - спектроскопии.

ИК-спектры КМЦ содержат интенсивные полосы поглощения в области  $1620-1630 \text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям карбонильной группы в сильно ассоциированных водных растворах, в области  $3110-3180 \text{ см}^{-1}$  характеризуют валентные колебания ОН групп также в случае сильно ассоциированных водных растворов.

В спектре 5-фторурацила (рис.1, кр.1) также содержатся полосы поглощения в области  $1642 \text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $>C=O$  группы пиримидинового

цикла) и  $3110-3180\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $-OH$  групп, содержащихся в водном растворе 5-фторурацила в енольной форме). ИК-спектр смеси 5-фторурацила с КМЦ (рис.1, кр.3) содержат также указанные полосы поглощения, что и в исходных веществах. Однако, интенсивность полос поглощения существенно меньше, что свидетельствует о не валентном связывании карбонильных групп молекул 5-фторурацила с макромолекулами карбоксильной и гидроксильной групп КМЦ посредством системы водородных связей в полимергидратной оболочке. На это же указывает незначительное смещение полосы поглощения карбониль-

ных групп  $1642\text{ см}^{-1}$  (5-фторурацила) и  $1620-1630\text{ см}^{-1}$  (КМЦ) до  $1636\text{ см}^{-1}$  в смеси. Незначительное смещение полос поглощения свидетельствует об образовании слабых комплексов, способных легко разрушаться. На это же указывают и данные УФ-спектроскопии. Наблюдается заметное изменение интенсивности полосы поглощения в области  $260\text{ нм}$  при одинаковой концентрации 5-фторурацила в водном растворе и в смеси с КМЦ (рис.2), не имеющего полосы поглощения в данной области, что свидетельствует об образовании слабых комплексов [4].

Цисплатин (хлорид диамминоплатины (II)  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ) - комплексная соль.

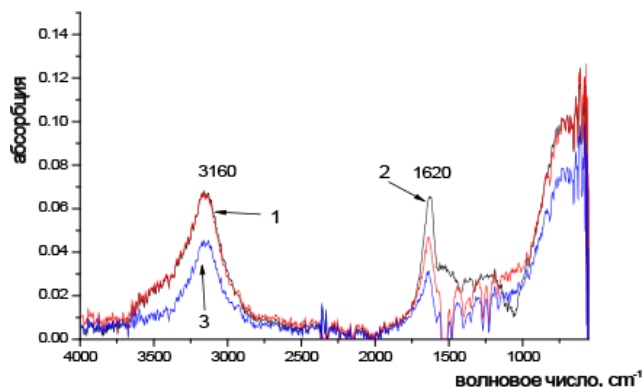


Рис. 1. ИК-спектры: 5-фторурацила (1); КМЦ (2); комплекса 5-фторурацил+КМЦ (3). / Fig. 1. IR spectra of 5-FU (1); CMC (2); complex 5-fluorouracil + CMC (3).

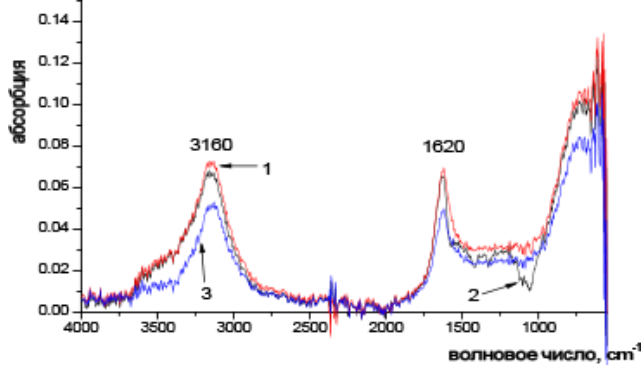


Рис. 3. ИК-спектры: цисплатина(1); КМЦ (2); смеси цисплатин+КМЦ (3). / Fig. 3. The IR spectra of: cisplatin (1); CMC (2); CMC + cisplatin mixture (3).

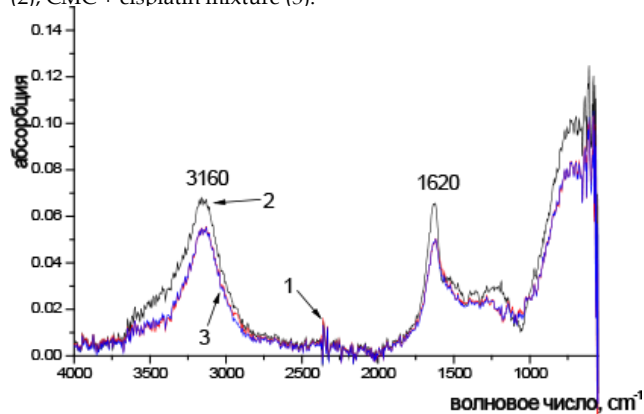


Рис. 5. ИК-спектр: циклофосфана (1); КМЦ (2); смеси циклофосфан+КМЦ (3). / Fig. 5. IR spectrum: cyclophosphamide (1); CMC (2); CMC mixture cyclophosphamide + (3).

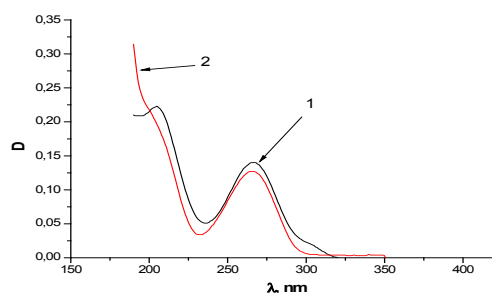


Рис. 2. УФ-спектры: 5-фторурацила (1), смеси 5-фторурацил+КМЦ (2). / Fig. 2. The UV spectra of 5-FU (1), a mixture of 5-fluorouracil + CMC (2).

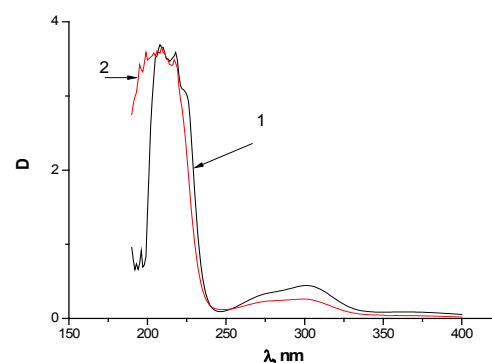


Рис. 4. УФ-спектры: цисплатина (1); смеси цисплатин+КМЦ (2). / Fig. 4. UV spectra: cisplatin (1); CMC + cisplatin mixture (2).

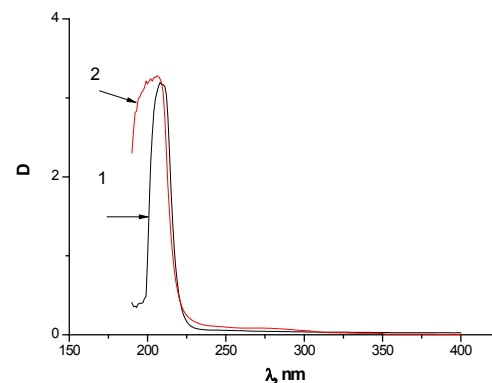
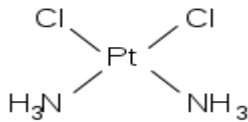
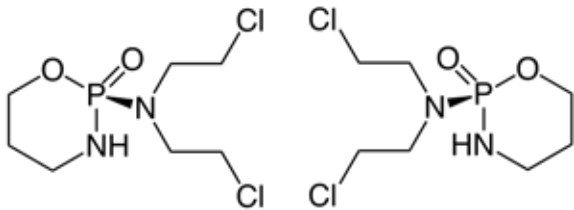


Рис. 6. УФ-спектры: циклофосфана (1) и смеси циклофосфан+КМЦ(2). / Fig. 6. The UV spectra: cyclophosphamide (1), and cyclophosphamide + CMC mixture (2).



ИК- и УФ-спектры (рис. 3 и 4, соответственно) показывают, что процесса комплексообразования цисплатина с КМЦ не наблюдается. Возможно образование сорбционного слоя цисплатина на макромолекулярных клубках КМЦ, на что указывает незначительное смещение полосы поглощения с максимумом 209 нм в цисплатине (рис.4, кр.1) до 205 нм в смеси цисплатин + КМЦ (рис.4, кр.2). При этом разрушения комплексной соли (цисплатина) не происходит: ИК-спектр смеси полностью идентичен чистому цисплатину (рис.3).

Циклофосфан (N-бис-(b-Хлорэтил)-N-О-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты).



ИК-спектры (рис. 5) показывают, что процесса комплексообразования циклофосфана с КМЦ не наблюдается, о чем свидетельствует идентичность полос поглощения в чистом препарате (рис. 5, кр. 1) и его смеси с КМЦ (рис. 5, кр. 3). Смещение полосы поглощения в УФ - области с максимумом 209 нм в циклофосфане (рис. 6, кр.1) до 206 нм в смеси циклофосфан-КМЦ (рис. 6, кр.3) указывает на слабое связывание молекул препарата с полимером.

### Список литературы

1. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. Внутривнутрибрюшная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости. Монография. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2007; 254.
2. Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спаикообразования в брюшной полости : автореф. дис. ... канд. мед наук. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия, Санкт-Петербург, 2004; 32.
3. Липатов В.А. Обоснование применения геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости (экспериментальное исследование). Дис. ... канд. мед наук. Курский государственный медицинский университет. Курск, 2004; 148.
4. Сутягин В.М., Ляпков А.А. Учебное пособие. Физико-химические методы исследования полимеров. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008; 130.
5. Роговин З.А., Химия целлюлозы. М., 1972; 519.
6. Sugarbaker P.H. Peritoneal carcinomatosis: a new oncologic frontier. *Curr. Opin.Oncol.*, 2005; 17: 397-399.

Как в случае с цисплатином, так и с циклофосфаном отмечено, что интенсивности характерных полос поглощения в смеси заметно ниже, чем в исходных, что указывает на слабое невалентное связывание молекул препаратов с полимером.

Достоверно известно, водные растворы КМЦ термически неустойчивы и при температуре 50-60°C осаждаются. При более низких температурах растворы КМЦ и их комплексов с препаратами сохраняют устойчивость. Использование их при температуре до 40°C приводит к увеличению скорости высвобождения лекарственного вещества за счет роста коэффициента молекулярной диффузии и сегментальной подвижности макромолекул КМЦ. Следует отметить, что указанной температуры недостаточно для разрушения аммиачного комплекса хлорида Pt (II) и циклофосфана.

### Заключение

Выполненные исследования взаимодействия водного раствора КМЦ с 5-фторурацилом, циклофосфаном и цисплатином методами УФ- и ИК-спектроскопии подтверждают химическую инертность «Линтекс-Мезогеля» на основе КМЦ, что позволяет использовать иммобилизованные формы цитостатиков в лечении пациентов с канцероматозом брюшины и одновременной профилактикой спаикообразования. Иммобилизация указанных препаратов в структуру «Линтекс-Мезогеля» способствует контролируемому высвобождению лекарственного препарата, что должно обеспечивать пролонгированность их противоопухолевого действия.

### References

1. Beliaev A.M., Bagnenko S.F., Rukhliada N.V. *Vnutribriushnaia khimioterapiia zlokachestvennykh opukholei briushnoi polosti*. [Intraperitoneal chemotherapy of abdominal malignant neoplasms. Monograph]. St.Petersburg: "ELBI-SPb". 2007; 254. - (in Russ.).
2. Verbitskii D.A. *Primenenie gelia karboskimetiltseliulozy dlia profilaktiki spaikoobrazovaniia v briushnoi polosti* [The use of carboxymethyl cellulose gel for preventing commissure formation in the abdominal cavity. Cand. Diss. Med. Sci.]. St. Petersburg, 2004; 32. - (in Russ.).
3. Lipatov V.A. *Obosnovanie primeniia gelia karboskimetiltseliulozy dlia profilaktiki posleoperatsionnogo spaechnogo protsesssa briushnoi polosti (eksperimental'noe issledovanie)* [Substantiation study of using carboxymethyl cellulose gel for preventing post-operative commissure formation in the abdominal cavity (experimental study). Cand. Diss. Med. Sci.]. Kursk, 2004; 148. - (in Russ.).
4. Sutiagin V.M., Liapkov A.A. *Uchebnoe posobie. Fiziko-khimicheskie metody issledovaniia polimerov* [Tutorial. Physicochemical methods of studying polymers]. Tomsk:

7. Yang S.H., Lin J.K., Lai C.R. et al. Risk factors for peritoneal dissemination of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 2004; 87: 167–173.
8. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Washington, 1998; 59.
9. Jayne D.G., Fook S., Loi C. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, 2002; 89: 1545–1550.
10. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis. *Cancer*, 2000; 88: 360–365.

Поступила 30.03.2014

### Информация об авторах

1. Сычов М.Д. - д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: kursk\_ood@mail.ru;
2. Киселев И.Л. - к.м.н., доц. кафедры онкологии, главный врач ОБУЗ КОКОД. E-mail: kursk\_ood@mail.ru;
3. Хвостовой В.В. - к.м.н., доц. кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: kursk\_ood@mail.ru;
4. Дронов С.П. - зав. 1-м хирургическим отделением Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курский областной клинический онкологический диспансер», врач-онколог высшей квалификационной категории. E-mail: kursk\_ood@mail.ru;
5. Суковатых Б.С. - д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета. E-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net;
6. Фролова О.Г. - к.м.н., ассистент кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: nixonfrol@mail.ru;
7. Шаталов Г.В. - д.х.н., проф., зав. кафедрой высокомолекулярных соединений и коллоидов Воронежского государственного университета; e-mail: vms159@mail.ru;
8. Кузнецов В.А. - д.х.н., проф. кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидов Воронежского государственного университета. E-mail: vms159@mail.ru
9. Звягин И.Н. - врач-ординатор хирургического отделения Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: kursk\_ood@mail.ru

5. Rogovin Z.A. *Khimiia tselliulozy* [Cellulose chemistry]. Moscow, 1972; 519. - (in Russ.).
6. Sugarbaker P.H. Peritoneal carcinomatosis: a new oncologic frontier. *Curr. Opin.Oncol.*, 2005; 17: 397-399.
7. Yang S.H., Lin J.K., Lai C.R. et al. Risk factors for peritoneal dissemination of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 2004; 87: 167–173.
8. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Washington, 1998; 59.
9. Jayne D.G., Fook S., Loi C. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, 2002; 89: 1545–1550.
10. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis. *Cancer*, 2000; 88: 360–365.

Received 30.03.2014

### Information about the Authors

1. Sychov M. - MD, prof., head of the department of oncology, Kursk State Medical University. E-mail: kursk\_ood@mail.ru
2. Kiselev I. - Ph.D., associate prof., department of oncology, Kursk State Medical University. E-mail: kursk\_ood@mail.ru
3. Khvostovoy V. - Ph.D., associate prof., department of oncology, Kursk State Medical University. E-mail: kursk\_ood@mail.ru
4. Dronov S. - the head of the 1 st surgical department. E-mail: kursk\_ood@mail.ru
5. Sukovatykh B. – MD, Prof., the head of the department of General Surgery, Kursk State Medical University. E-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
6. Frolova O. - assistant prof., department of oncology, Kursk State Medical University. E-mail: nixonfrol@mail.ru;
7. Shatalov G. - MD, prof., head of the department of polymer science and colloids, Voronezh State University. E-mail: vms159@mail.ru;
8. Kuznetsov V. – MD, prof. of the department of polymer science and colloids, Voronezh State University. E-mail: vms159@mail.ru;
9. Zviagin I. – a surgeon of the department of oncology. E-mail: kursk\_ood@mail.ru