

Нормотермическая и гипертермическая интраперитонеальная перфузионная химиотерапия диссеминированного рака яичника в эксперименте

Г.С. КИРЕЕВА, О.А. БЕЛЯЕВА, В.Г. БЕСПАЛОВ, К.Ю. СЕНЧИК, А.Л. СЕМЁНОВ, А.Н. СТУКОВ, А.М. БЕЛЯЕВ

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинградская ул., д. 68, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

Актуальность Поиск и отработка в эксперименте эффективных режимов нормотермической и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (НИПХ и ГИПХ) позволяют внедрить в клиническую практику данный метод лечения диссеминированного рака яичника (РЯ) и тем самым значительно увеличить выживаемость таких пациенток.

Цель исследования Разработка доклинической модели нормо- и гипертермического химиоперфузионного лечения диссеминированного РЯ и оценка эффективности алкилирующих цитостатиков при их внутривнутрибрюшинном (в/б) химиоперфузионном введении.

Материалы и методы Исследование проведено на 295 крысах самках Вистар с опухолью яичника (ОЯ), перевиваемой в/б. НИПХ и ГИПХ проводили с противоопухолевыми препаратами цисплатин и диоксадэт в максимально переносимых дозах (МПД), которые в 5–20 раз превышают дозы данных цитостатиков для обычного в/б введения. Противоопухолевые эффекты проводимого лечения оценивали по увеличению медианы продолжительности жизни (МПЖ) животных.

Результаты и их обсуждение Гипертермическая интраперитонеальная перфузия (ГИПП) физиологическим раствором оказывала выраженное противоопухолевое действие, сопоставимое с в/б введением цисплатина и диоксадэта. ГИПХ с цитостатиками была более токсична, чем НИПХ. Потенцирование противоопухолевого эффекта диоксадэта и гипертермии было получено при ГИПХ с диоксадэтом: увеличение продолжительности жизни (УПЖ) крыс было максимальным среди всех экспериментальных групп и составило 444% по сравнению с контрольной группой ($p=0,038$).

Выводы Разработанная доклиническая модель НИПХ и ГИПХ рекомендуется для тестирования различных противоопухолевых препаратов и методов химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей, поражающих брюшную полость.

Ключевые слова Рак яичника, нормотермическая и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, цисплатин, диоксадэт

Experimental Normothermic and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer

G.S. KIREEVA, O.A. BELYAEVA, V.G. BESPALOV, K.YU. SENCHIK, A.L. SEMENOV, A.N. STUKOV, A.M. BELYAEV

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaia Str., Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

Relevance The search and development of effective regimens of normothermic and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (IPEC and HIPEC) in experiment will allow implementing the technology into clinical practice to treat patients with advanced ovarian cancer and therefore increase their survival.

The purpose of the study The development of preclinical model of normo- and hyperthermic chemoperfusion treatment of advanced ovarian cancer and assessment of efficiency of alkylating cytostatics at their intraperitoneal chemoperfusion administration.

Materials and methods The study was carried out in 295 Vistar female rats with ovarian cancer which was inoculated intraperitoneally. IPEC and HIPEC were performed with antitumor drugs cisplatin and dioxadet in maximum tolerated doses (MTD) which were 5–20 times higher than those for the standard intraperitoneal administration of the drugs. Antitumor effects of the treatment were estimated in increase of median survival time (MST).

Results and their discussion Hyperthermic intraperitoneal perfusion (HIPEP) with saline solution showed significant antitumor activity comparable to effects of intraperitoneal administration of cisplatin and dioxadet. HIPEC with the drugs resulted in larger number of side effects compared to IPEC. Potentiation of antitumor effect of dioxadet and hyperthermia was achieved for HIPEC with dioxadet, where increase in MST of rats was the greatest among all experimental groups – 444% compared to the control group ($p=0,038$).

Conclusion The developed experimental technology of IPEC and HIPEC is recommended for testing of different cytostatic drugs and new methods of intraperitoneal chemoperfusion treatment of malignancies affecting peritoneum.

Key words Ovarian cancer, normothermic and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, cisplatin, dioxadet

Ежегодно в мире регистрируется более 200 000 новых случаев рака яичника (РЯ), и более 100 000 женщин погибают от злокачественных новообразований яичников, в США – 21880 и 13850, в Европе – 66000 и 41000 [8, 11]. В России в 2011 г. зарегистрировано 12960 новых случаев РЯ и 7582 смертей от него [3]. На ранних стадиях симптомы заболевания выражены слабо, неспецифичны или вообще отсутствуют, поэтому в 70–80% случаев РЯ определяются в далеко зашедших стадиях, которые характеризуются наличием перитонеального карциноматоза и опухолевого асцита. Еще 20 лет назад данное состояние рассматривалось как терминальная стадия развития злокачественного процесса, предусматривающая только паллиативное лечение, но и сегодня стандартная схема лечения, включают циторедуктивную операцию с последующей системной химиотерапией препаратами платины, обеспечивает среднюю продолжительность жизни около 30 месяцев [5]. Одним из решений данной проблемы стало предложение более агрессивной стратегии лечения, представляющей собой сочетание циторедуктивной операции с нормо- или гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией (НИПХ или ГИПХ). Данное интраоперационное внутривнутрибрюшинное (в/б) введение цитостатиков направлено на уничтожение оставшихся после хирургического вмешательства микроскопических опухолевых очагов. Одним из основных преимуществ химиоперфузионного лечения является возможность использования цитотоксических доз химиопрепаратов, действующих локально на пораженный орган, благодаря ограниченному всасыванию из брюшной полости в плазму крови (перитонеальный плазменный барьер) [1]. Интраперитонеальную химиоперфузию можно сочетать с локальной гипертермией, которая в диапазоне 39–43°C, помимо собственного цитотоксического эффекта, усиливает противоопухолевую активность ряда препаратов за счет увеличения захвата цитостатиков опухолью и подавления процессов репарации летальных или сублетальных повреждений опухолевых клеток, вызванных цитостатиками [10, 13]. Опыт американских онкологов показал, что использование ГИПХ вместе с циторедуктивной операцией в лечении пациентов с диссеминированным и в том числе рецидивирующим РЯ позволяет достичь средней продолжительности жизни в 69 месяцев и 50% пятилетней выживаемости [9]. Но, несмотря на отдельные сообщения о впечатляющих результатах применения интраперитонеальной химиоперфузии, она не включена в стандарты лечения пациентов с перитонеальным карциноматозом различного происхождения. Для клинической практики важно оценить необходимость сочетания химиоперфузии с гипертермией, поскольку выполнение данной процедуры связано с техническими сложностями. До сих пор не было проведено рандомизированных исследований, сравнивающих НИПХ с ГИПХ при перитонеальном карциноматозе [12]. Кроме того, добавление

ГИПХ к циторедукции увеличивает время операции, что связано с возрастающим риском послеоперационных осложнений [15]. В связи с этим, перед тем как интраперитонеальная химиоперфузия будет широко распространена и внедрена в стандарты лечения, преимущества ее применения должны быть однозначно доказаны. Максимально быстро оценить эффективность и потенциальные риски проведения интраперитонеальной химиоперфузии и рациональность ее сочетания с гипертермией в лечении перитонеального карциноматоза при РЯ можно в условиях эксперимента.

Цель исследования: разработка доклинической модели нормо- и гипертермического химиоперфузионного лечения диссеминированного РЯ и оценка эффективности алкилирующих цитостатиков при их в/б химиоперфузионном введении.

Материалы и методы

Исследование проведено на 295 крысах самках Вистар с массой тела 200–260 г, полученных из питомника "Рапполово" РАМН. Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали полнорационный брикетированный комбикорм (рецепт ПК-120) производства компании "Лабораторкорм" (Москва), и водопроводную питьевую воду без ограничений. Использован штамм опухоли яичника (ОЯ), полученный из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Перевозка и хранение штамма ОЯ осуществлялись в жидком азоте. Перфузии проводили в операционной вивария. Экспериментальная установка для перфузий собрана из оборудования производства Центрального научно-исследовательского и опытно-конструкторского института робототехники и технической кибернетики (Россия) и состоит из мехатронного перфузионного перистальтического насоса "Марс", бани термостатирующей прецизионной LOIP LB-200, универсального кибернетического комплекса регистрации и анализа параметров витальных функций "Телец". Использованы грелка (Microlife FH 80, размер 30,5×34,5 см, Германия), цифровые термометры CheckTemp (Hanna, Германия), катетеры (КД Медикал ГмбХ Хоспитал Продактс Германия), рассасывающийся шовный материал (Safil 3/0 V/Braun, Германия), нерассасывающийся шовный материал (Ethibond Excel 2.0, Johnson & Johnson, Ethicon, США). Использованы лекарственные препараты: диоксадэт, цисплатин (Фармахеми Б.В., Нидерланды) в виде раствора для инъекций (0,5 мг/мл), гемобаланс (Nature Vet, Австралия), кетопрофен (Фламакс, ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия), тиопентал натрия (ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Россия), цефтриаксон (Медокеми Лтд., Кипр). Диоксадэт в виде порошка для приготовления раствора для инфузий был синтезирован компанией "Кемконсалт" (Россия) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата. Были созданы и

отработаны техника проведения химиоперфузий, длительность химиоперфузии, дозы препаратов для наркоза и обезболивания, методика послеоперационного ведения животных, обеспечивающие их максимальную выживаемость и эффективность лечения.

При проведении эксперимента штамм ОЯ постоянно перевивали в/б нескольким крысам. Всего для поддержания штамма были использованы 44 крысы. От одной крысы на 5–7-й день после перевивки ОЯ брали асцит, разбавляли его стерильным физиологическим раствором и затем вводили в/б точное количество опухолевых клеток (1×10^7) крысам экспериментальных групп. Подсчет клеток производили в камере Горяева. Для формирования экспериментальных групп ОЯ перевивалась 128 крысам. После перевивки крысы случайным образом рандомизировались на 9 групп: I группа – контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора ($n=19$), II группа – нормотермическая интраперитонеальная перфузия (НИПХ) физиологическим раствором ($n=11$), III группа – гипертермическая интраперитонеальная перфузия (ГИПХ) физиологическим раствором ($n=14$), IV группа – в/б введение цисплатина в МПД – 4 мг/кг массы тела ($n=12$), V группа – НИПХ с цисплатином в МПД – 40 мг/кг массы тела ($n=12$), VI группа – ГИПХ с цисплатином в МПД – 20 мг/кг массы тела ($n=14$), VII группа – в/б введение диоксидэнта, растворенного в физиологическом растворе, в МПД – 1,5 мг/кг массы тела ($n=19$), VIII группа – НИПХ с диоксидэнтом в МПД – 30 мг/кг массы тела ($n=14$), IX группа – ГИПХ с диоксидэнтом в МПД – 15 мг/кг массы тела ($n=13$). Во всех группах манипуляции проводили однократно через 48 часов после перевивки ОЯ.

День перевивки был принят за нулевой. Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) крыс, сравнивая медианы продолжительности жизни (МПЖ) разных групп. УПЖ в % рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{\text{МПЖО} - \text{МПЖК}}{\text{МПЖК}} \times 100,$$

где МПЖО и МПЖК – соответственно МПЖ крыс опытной и контрольной групп.

Для проведения химиоперфузий у лабораторных животных была создана и апробирована мехатронная перфузионная система (рис. 1). Данная экспериментальная установка позволила отработать методики проведения НИПХ и ГИПХ у крыс. Для отработки методик химиоперфузионного лечения были использованы 123 крысы.

Перфузии брюшной полости животных осуществлялись следующим образом. На предварительном этапе проводилась стерилизация хирургических инструментов и промывание магистралей перфузионной системы первомуром в течение 20 мин., затем стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение 20 мин. Перед проведением операции магистралей пер-

фузионной системы заполняли 0,9% раствором натрия хлорида в количестве 200 мл. Крысы вводили кетопрофен подкожно в дозе 5 мг/кг для обезболивания, через 10 минут – тиопентал натрия в/б в дозе 60 мг/кг в качестве наркоза и 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида подкожно для предотвращения дегидратации. Через 2 минуты выполнялась лапаротомия: катетер для притока жидкости и цифровой термометр для измерения температуры в брюшной полости помещали в правую половину брюшной полости, катетер для оттока жидкости – в левую половину брюшной полости. На протяжении операции животное лежало на грелке с контролируемой температурой для того, чтобы предотвратить гипотермию организма. После помещения катетеров и термометра в брюшную полость абдоминальная стенка и кожа закрывались прерывистым швом. С помощью перистальтического перфузионного насоса осуществлялось нагнетание раствора по приточной магистрали (со скоростью 10–15 мл/мин.) в термостатирующую водяную баню, где он нагревался до определенной температуры (40,5–41,5°C при НИПХ, 44,5–45,5°C при ГИПХ) и далее поступал в брюшную полость. Температура брюшной полости (36–37°C при НИПХ, 40,5–41,5°C при ГИПХ) контролировалась с помощью цифрового термометра, а функция сердца (ЭКГ, частота сердечных сокращений) и частота дыхания – с помощью электродных датчиков универсального кибернетического комплекса регистрации и анализа параметров витальных функций. Ректальная температура определялась с использованием цифрового термометра. Установлено, что оптимальная длительность перфузии составляет 45 мин, объем перфузата – 200 мл. После химиоперфузии проводилась промывка брюшной полости 0,9% раствором натрия хлорида в течение 20 мин. По окончании промывки брюшная стенка зашивалась в 2 слоя с использованием рассасывающегося шовного материала для мышечной ткани и нерассасывающегося шовного материала для кожи. Непосредственно после операции и через 24 часа животному вводили цефтриаксон внутримышеч-



Рис. 1. Экспериментальная установка для химиоперфузионного лечения карциноматоза брюшной полости у лабораторных животных. / Fig. 1. Experimental equipment for chemoperfusion treatment of peritoneal carcinomatosis in laboratory animals

Таблица

Противоопухолевые эффекты химиоперфузионного лечения у крыс самок с перевитой опухолью яичника

Группа	Показатель		
	Число крыс в группе	МПЖ, сутки	УПЖ, по сравнению с I группой
I. Контроль	19	9	
II. НИПП	11	16	78%
III. ГИПП	14	22,5 ^I	150%
IV. Цисплатин в/б	12	19,5 ^{I,II}	117%
V. Цисплатин НИПХ	12	37,5 ^{I,II,IV}	317%
VI. Цисплатин ГИПХ	14	25,5 ^I	183%
VII. Диоксадэт в/б	19	28 ^{I,II}	211%
VIII. Диоксадэт НИПХ	14	31 ^{I,II}	244%
IX. Диоксадэт ГИПХ	13	49 ^{I,III,VII}	444%

Примечание: разница статистически значима: ^I – по сравнению с I группой, ^{II} – по сравнению со II группой, ^{III} – по сравнению с III группой, ^{IV} – по сравнению с IV группой, ^{VII} – по сравнению с VII группой.

Table

Antitumor effects of chemoperfusion treatment in female rats with transplanted ovarian cancer

Group	Number of rats	MST, days	IST compared to group I
I. Control	19	9	
II. IPEP	11	16	78%
III. HIPEP	14	22,5 ^I	150%
IV. Cisplatin, i.p.	12	19,5 ^{I,II}	117%
V. Cisplatin IPEC	12	37,5 ^{I,II,IV}	317%
VI. Cisplatin HIPEC	14	25,5 ^I	183%
VII. Dioxadet, i.p.	19	28 ^{I,II}	211%
VIII. Dioxadet IPEC	14	31 ^{I,II}	244%
IX. Dioxadet HIPEC	13	49 ^{I,III,VII}	444%

MST – median survival time; IST – increase in survival time; IPEP – normothermic intraperitoneal perfusion; HIPEP – hyperthermic intraperitoneal perfusion; i.p. – intraperitoneally; IPEC – normothermic intraperitoneal chemoperfusion; HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. The difference is significant ($p < 0.05$): ^I – compared to group I, ^{II} – compared to group II, ^{III} – compared to group III, ^{IV} – compared to group IV, ^{VII} – compared to group VII.

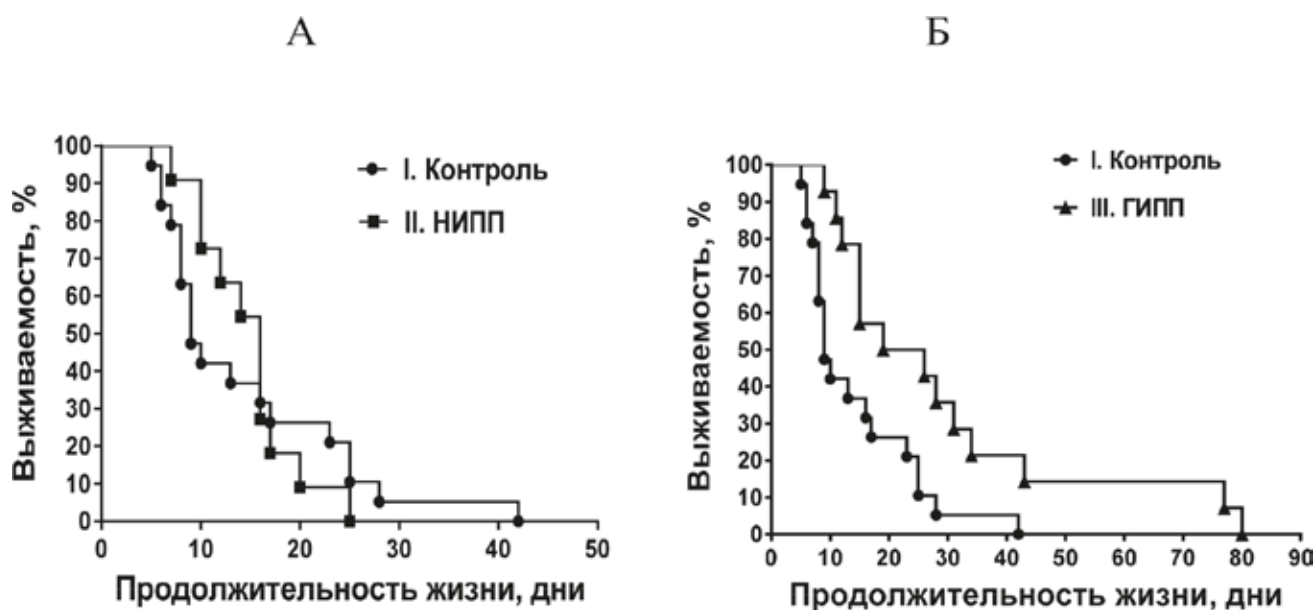


Рис. 2. Выживаемость крыс, получавших НИПП (А) и ГИПП (Б) физиологическим раствором в сравнении с контрольной группой, в зависимости от времени после перевивки ОЯ

Примечание: НИПП – нормотермическая интраперитонеальная перфузия; ГИПП – гипертермическая интраперитонеальная перфузия. / Fig. 2. Survival of rats after IPEP (A) and HIPEP (B) compared to the control group. IPEP – normothermic intraperitoneal perfusion; HIPEP – hyperthermic intraperitoneal perfusion

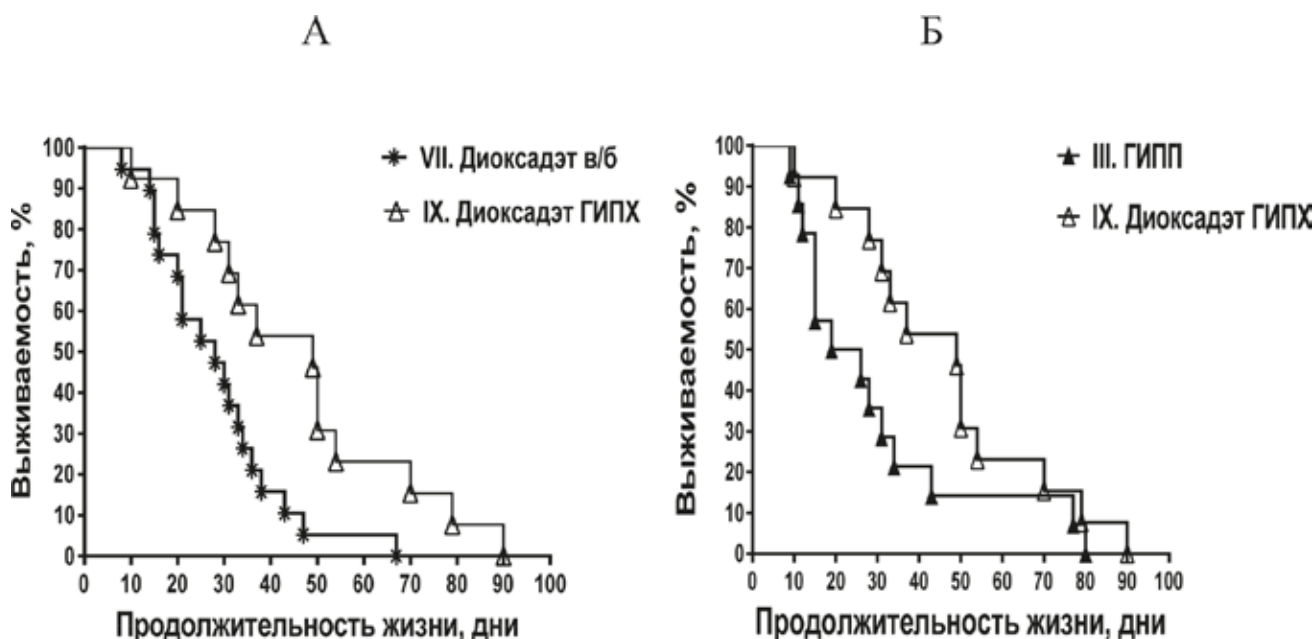


Рис. 3. Выживаемость крыс, получавших диосадэт в/б в дозе 1,5 мг/кг массы тела (А) и ГИПП (Б), в сравнении с ГИПХ диосадэтом в дозе 15 мг/кг массы тела, в зависимости от времени после перевивки ОЯ.

Примечание: ГИПП – гипертермическая интраперитонеальная перфузия; ГИПХ – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия. / Fig. 3. Survival of rats receiving diosadete i.p. 1.5 mg/kg (A) or HIPEC (B) compared to HIPEC with diosadete 15 mg/kg. I.p. – intraperitoneally; HIPEC – hyperthermic intraperitoneal perfusion

но в дозе 93 мг/кг и гемобаланс подкожно 0,1 мл, а также – 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида подкожно.

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel, GraphPad Prism 6, SPSS Statistics 17.0. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, показателей МПЖ в группах – с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости – по тесту Мантела-Кокса (Long-rank test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Послеоперационной гибели животных не зарегистрировано. У небольшой части крыс (5–10%) разных групп при НИПХ и ГИПХ, а также при НИПП и ГИПП в послеоперационном периоде наблюдали следующие осложнения: послеоперационное кровотечение, отек легких, расхождение краев раны, инфицирование раны, диарея. Все осложнения были купированы.

Итоговые результаты лечения карциноматоза брюшной полости у крыс с перевитой ОЯ цисплатином и диосадэтом представлены в табл. Критерий Лиллиефорса, примененный к результатам выживаемости, показал, что распределение не соответствует нормальному, поэтому выживаемость крыс в группах сравнивали только по МПЖ.

В отличие от НИПП (II группа), ГИПП физиологическим раствором (III группа) статистически достоверно увеличивала выживаемость крыс по сравнению с контрольной группой (I группа) (рис. 2, табл. 1). Следовательно, гипертермия в температурном диапазоне

40,5–41,5°C сама по себе оказывает выраженное противоопухолевое действие на перевиваемую ОЯ у крыс.

ГИПХ диосадэтом (IX группа) как по сравнению с его обычным в/б введением (VII группа), так и с ГИПП физиологическим раствором (III группа) с 15-ого дня статистически достоверно увеличивала выживаемость крыс (рис. 3, табл. 1).

НИПХ была более эффективна в случае использования цисплатина (V группа): УПЖ по сравнению с его обычным в/б введением (IV группа) составило 92% ($p=0,039$). Тогда как для диосадэта не было отмечено статистически значимых различий между НИПХ (VIII группа) и в/б введением цитостатика (VII группа). Противоопухолевые эффекты диосадэта оказались максимально выражены при ГИПХ (IX группа): УПЖ по сравнению с контрольной группой было наибольшим из всех имеющихся групп животных, а именно, 444% ($p < 0,001$) (табл.). Следовательно, сочетание диосадэта с гипертермией привело к потенцированию противоопухолевой активности препарата; по сравнению с ГИПП с физиологическим раствором ГИПХ с диосадэтом увеличивала МПЖ на 118% ($p=0,038$) (табл. 1).

Таким образом, разработанная экспериментальная технология химиоперфузионного лечения позволила продемонстрировать ряд лечебных эффектов на модели диссеминированного РЯ у крыс. Так, противоопухолевые эффекты одной гипертермии сопоставимы с эффектами цитостатиков диосадэта и цисплатина при их обычном в/б введении. В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что опухолевые клетки селективно уничтожаются гипертермией в диапазоне 41–43°C [14]. Клеточные и молекулярные механизмы данной селективности

сегодня хорошо изучены. Под действием гипертермии в опухолевых клетках происходит увеличение числа лизосом и повышается активность лизосомальных ферментов. Васкуляризация солидных опухолей хаотична, что приводит к возникновению областей с гипоксией и низким значением рН, что не характерно для нормальных тканей в обычных условиях. Это делает опухолевые клетки более чувствительными к гипертермии. Таким образом, в добавок к прямой цитотоксичности, гипертермия приводит к практически селективному разрушению *in vivo* опухолевых клеток, располагающихся в районах солидной опухоли с низким содержанием кислорода и, следовательно, с повышенной кислотностью [7, 14]. В нашем исследовании значительный противоопухолевый эффект был получен при температуре раствора, равной 40,5–41,5°C.

Усиление цитотоксического эффекта цитостатиков под действием гипертермии было показано для нескольких лекарственных препаратов. В нашем исследовании значительно более выраженное усиление противоопухолевой активности было отмечено для диоксидэты, хотя по механизму действия диоксидэт и цисплатин близки. Оба препарата являются алкилирующими агентами, которые взаимодействуют с нуклеофильными группами ДНК, РНК и белка, образуют меж- и внутримолекулярные сшивки ДНК-белок и ДНК-ДНК, что приводит к нарушению репликации и гибели опухолевых клеток [4]. Однако ранее было показано, что диоксидэт обладает выраженным контактным противоопухолевым действием, а его местное и системное токсическое действие значительно менее выражено, чем у препаратов платины, и в частности, цисплатина [2].

ГИПХ как метод лечения перитонеального карциноматоза имеет и отрицательные стороны. Одним из главных ограничений широкого использования данной технологии является высокая токсичность (до 40%) по сравнению с обычным в/б введением или НИПХ [5, 6]. В нашем исследовании во всех группах крыс, получавших цитостатики в МПД, особенно при ГИПХ, у крыс наблюдали клинические признаки токсичности: потеря массы тела, носовые геморрагии,

диарея, гиподинамия. Данные проявления были наиболее выражены в первые 4–5 дней после введения цитостатиков и не приводили к летальному исходу.

Еще одно преимущество разработанной экспериментальной технологии химиоперфузионного лечения диссеминированного РЯ – это возможность применения значительно более высоких доз цитостатиков, чем те, которые используются в обычной интраперитонеальной химиотерапии, что также повышает эффективность проводимого лечения. Так, при ГИПХ дозы цисплатина и диоксидэты были 20 мг/кг и 15 мг/кг соответственно, что в 5 и 10 раз больше доз этих препаратов для в/б введения, а при НИПХ – 40 мг/кг и 30 мг/кг соответственно, что в 10 и 20 раз больше доз этих препаратов для в/б введения.

Заключение

Для интраперитонеального химиоперфузионного лечения диссеминированного РЯ создана экспериментальная перфузионная система, включающая мехатронный перфузионный перистальтический насос, баню термостатирующую прецизионную, универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций. Разработана экспериментальная технология НИПХ и ГИПХ с препаратами диоксидэт и цисплатин для лечения карциноматоза брюшной полости при РЯ. Установлено, что одна гипертермия оказывает противоопухолевое действие, сравнимое с в/б введением цитостатиков. Показано, что ГИПХ отличается более высокой токсичностью, чем НИПХ. По сравнению с контрольной группой наибольший противоопухолевый эффект был достигнут в группе крыс, у которых была проведена ГИПХ с диоксидэтом: УПЖ составило 444% ($p < 0,001$). При ГИПХ с диоксидэтом получен потенцирующий эффект противоопухолевого действия гипертермии и диоксидэты. Разработанная экспериментальная технология интраперитонеального химиоперфузионного лечения диссеминированного РЯ предлагается для тестирования различных противоопухолевых препаратов и методов химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей, поражающих брюшную полость.

Список литературы

1. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю., Коньков С.А., Стуков А.Н., Муразов Я.Г., Александров В.А. Химиоперфузионное лечение злокачественных опухолей. *Медлайн экспресс*, 2011; 2–3: 58–65.
2. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Панченко А.В., Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Латипова Д.Х., Муразов Я.Г., Коньков С.А., Кильмаева Н.Е., Крылова И.М., Миролюк Т.А. Сравнительное изучение противоопухолевых эффектов цитостатиков на модели асцитной опухоли яичника. *Медлайн экспресс*, 2011; 2–3: 48–52.
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В. И. Чиссова,

References

1. Belyaeva O.A. Chemoperfusion treatment of malignancies. *Medline express*, 2011; 2–3: 58–65. - (In Russ.).
2. Bepalov V.G. Comparative study of antitumor effects of cytostatic drugs in ascitic ovarian cancer model. *Medline express*, 2011; 2–3: 48–52. - (In Russ.).
3. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.) *Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant Neoplasms in Russia in 2011 (Morbidity and Mortality)]. Moscow, 2013; 230. - (In Russ.).
4. Stukov A.N., Gershanovich M.L., Blank M.A. et al. *Protivopukholevye lekarstvennye sredstva* [Antineoplastic agents]. Saint-Petersburg: NIKA, 2011; 656. - (In Russ.).

- Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013; 230.
4. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства. СПб.: НИКА, 2011; 656.
 5. Chua T.C., Robertson G., Liauw W., Farrell R., Yan T.D., Morris D.L. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2009; 135: 1637–1645.
 6. E. de Bree, Helm C.W. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2012; 12: 7: 895–911.
 7. Dudar T.E., Jain R.K. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res.*, 1984; 44: 605–612.
 8. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. *Cancer incidence and mortality worldwide*. IARC Cancer Base №10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2010. [Electronic source]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
 9. Helm C.W., Richard S.D., Pan J. et al. HIPEC in ovarian cancer: first report of HYPER-O registry. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2010; 20: 1: 61–69.
 10. Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O., Dieing A., Sreenivasa G., Kerner T., Felix R., Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2002; 43: 33–56.
 11. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.*, 2010; 60: 277–300.
 12. Klaver Y.L., Hendriks T., Lomme R.M., Rutten H.J., Bleichrodt R.P., de Hingh I.H. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann. Surg.*, 2011; 254: 1: 125–130.
 13. Issels R.D. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2008; 44: 2546–2554.
 14. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2003; 12: 689–701.
 15. Yan T.D., Zappa L., Edwards G., Alderman R., Marquardt C.E., Sugarbaker P.H. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for non-appendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database. *J. Surg. Oncol.*, 2007; 96: 102–112.

Recieved 10.12.2013

Поступила 10.12.2013

Информация об авторах

1. Киреева Г.С. – лаборант-исследователь лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. E-mail: galinakireyeva@mail.ru;
2. Беляева О.А. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова;
3. Беспалов В.Г. – д.м.н., руководитель лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова;
4. Сенчик К.Ю. – д.м.н., ведущий научный сотрудник

Information about the Authors

1. Kireeva G. – laboratory researcher in the department of chemoprevention of cancer and oncopharmacology of N.N. Petrov Research Institute of Oncology. E-mail: galinakireyeva@mail.ru;
2. Beliaeva O. – researcher in the department of chemoprevention of cancer and oncopharmacology of N.N. Petrov Research Institute of Oncology, PhD.
3. Bepalov V. – head of the department of chemoprevention of cancer and oncopharmacology of N.N. Petrov Research Institute of Oncology, MD, PhD.
4. Senchik K. – leading researcher of the department of

- отделения анестезиологии, реанимации и паллиативной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова;
5. Семёнов А.Л. – младший научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова;
 6. Стуков А.Н. – д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова;
 7. Беляев А.М. – д.м.н., проф., директор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.
- anesthesiology, intensive care and palliative oncology of N.N. Petrov Research Institute of Oncology, MD, PhD.
5. Semenov A. – junior researcher in the department of chemoprevention of cancer and oncopharmacology of N.N. Petrov Research Institute of Oncology.
 6. Stukov A. – senior researcher in the department of chemoprevention of cancer and oncopharmacology of N.N. Petrov Research Institute of Oncology, MD, PhD
 7. Beliaev A. – director of N.N. Petrov Research Institute of Oncology, MD, PhD, professor.