

## ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ДОСТАВКУ ЦИТОСТАТИКА ВГЛУБЬ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

Франциянц Е.М.<sup>1</sup>, Розенко Л.Я.<sup>1</sup>, Комарова Е.Ф.<sup>1</sup>, Крохмаль Ю.Н.<sup>1</sup>,  
Солдатов А.В.<sup>2</sup>, Положенцев О.Е.<sup>2</sup>, Гуда А.А.<sup>2</sup>, Чайников А.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> НОЦ «Наноразмерная структура вещества» в ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Экспериментальные исследования глубины проникновения оксалиплатина в опухолевую ткань показали прямую зависимость характеристик распределения препарата от режима и времени ультразвукового воздействия (УЗВ). При  $I=0,4$  Вт/см<sup>2</sup>  $T=5$  мин глубина составляет 2-3 мм и 3-4 мм при  $T=10$  мин. При  $I=1,0$  Вт/см<sup>2</sup>  $T=5$  мин атомы платины регистрируются на глубине 4 мм, при  $T=10$  мин на глубине 5-6 мм. Локальное УЗВ способствует в большей степени проникновению препарата вглубь ткани (в направлении распространения ультразвуковых волн) и минимально распространению препарата в окружающих опухоль тканях. В связи с обнаруженной зависимостью проникающей способности оксалиплатина как от интенсивности УЗВ, так и от продолжительности воздействия, представляется возможным, выбирая подходящие режимы ультразвукового воздействия, получать требуемое распределение оксалиплатина в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: опухолевая ткань, оксалиплатин, ультразвуковое воздействие.

## THE INFLUENCE OF ULTRASONIC EXPOSURE ON TRANSPORT OF CYTOSTATIC AGENT DEEP INTO THE TUMOR TISSUE

Frantsiyants Y.M.<sup>1</sup>, Rozenko L.Y.<sup>1</sup>, Komarova Y.F.<sup>1</sup>, Krokhmal Y.N.<sup>1</sup>,  
Soldatov A.V.<sup>2</sup>, Polozhentsev O.Y.<sup>2</sup>, Guda A.A.<sup>2</sup>, Chainikov A.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FSBI Rostov Scientific and Research Institute of Oncology of the RF Ministry of Health, Rostov-on-Don,

<sup>2</sup> NOC "Nanodimensional structure of substance" at SFEDU, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Experimental studies of the depth of oxaliplatin penetrating into the tumor tissue have shown direct dependence of the preparation distribution characteristics on the mode and time of ultrasonic exposure (USE). With  $I=0,4$  W/cm<sup>2</sup>  $T=5$  min, the depth is 2-3 mm and 3-4 mm with  $T=10$  min. If  $I=1,0$  W/cm<sup>2</sup> and  $T=5$  min, atoms of platinum are registered at the depth of 4 mm, and at 5-6 mm if  $T=10$  min. Local USE furthers penetration of the preparation deep into the tissue (along the ultrasonic waves propagation) to a greater extent and minimum spreading of the preparation in tissues surrounding the tumor. With the discovered dependence of penetrability of oxaliplatin both on USE intensity and duration, it is seen possible to obtain the required distribution of oxaliplatin depending on the clinical situation by choosing the modes of ultrasonic exposure as appropriate.

Keywords: tumor tissue, oxaliplatin, ultrasonic exposure.

### Введение

Актуальной задачей современного здравоохранения продолжает оставаться усовершенствование известных и разработка новых методов лечения онкологических больных. Важным направлением государственной программы развития медицины до 2025 года является разработка новых способов доставки противоопухолевых препаратов, включая способы достижения их биодоступности, позволяющие минимизировать их побочные эффекты.

Одной из разновидностей лечебных факторов, повышающих биодоступность цитостатиков, является ультразвуковая терапия, перспективным и интенсивно развивающимся направлением которой является применение ультразвука для адресной доставки лекарств и локального повышения активности лекарственных препаратов [5; 6]. Сонодинамическая те-

рапия, вызывающая деструкцию опухоли в результате канцероцидного действия цитостатиков, является достаточно новым направлением в лечении онкологических больных. Эффект такой терапии проявляется только после облучения опухолевой ткани, содержащей лекарственное средство [2]. Приведены доказательные данные об эффективности и безопасности нового метода сонодинамической терапии злокачественных опухолей [1; 3; 9].

**Цель исследования** - определение оптимального режима ультразвукового воздействия, которое способствует наиболее глубокому проникновению цитостатика в опухолевую ткань.

### **Материал и методы**

Измерение глубины проникновения оксалиплатина в опухолевую ткань в результате ультразвукового воздействия (УЗВ) различных режимов проводилось на спектрометре рентгеновского поглощения R-XAS Looper фирмы Rigaku (Япония).

Образцы ткани опухоли (n=10) получали при оперативном лечении больных плоскоклеточным раком прямой кишки. В каждом конкретном случае получено добровольное информированное согласие больных на использование ткани в научных исследованиях.

На поверхность исследуемой опухолевой ткани наносилось 5 мг оксалиплатина. Затем с помощью ультразвукового излучателя производилось непрерывное УЗВ в направлении, перпендикулярном поверхности опухолевой ткани, на которую был нанесен оксалиплатин.

Частота ультразвуковой волны, генерируемой излучателем, в проводимом эксперименте составляла  $\nu = 0,88 \text{ МГц}$ . Были рассмотрены четыре режима, отличающиеся интенсивностью ультразвука и временем экспозиции опухолевой ткани:  $I=0,4 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T=5 \text{ мин}$  и  $I=0,4 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T=10 \text{ мин}$ ;  $I= 1,0 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T=5 \text{ мин}$  и  $I= 1,0 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T= 10 \text{ мин}$ . Критерием определения глубины проникновения цитостатика являлось уменьшение концентрации оксалиплатина в 2,72 раза.

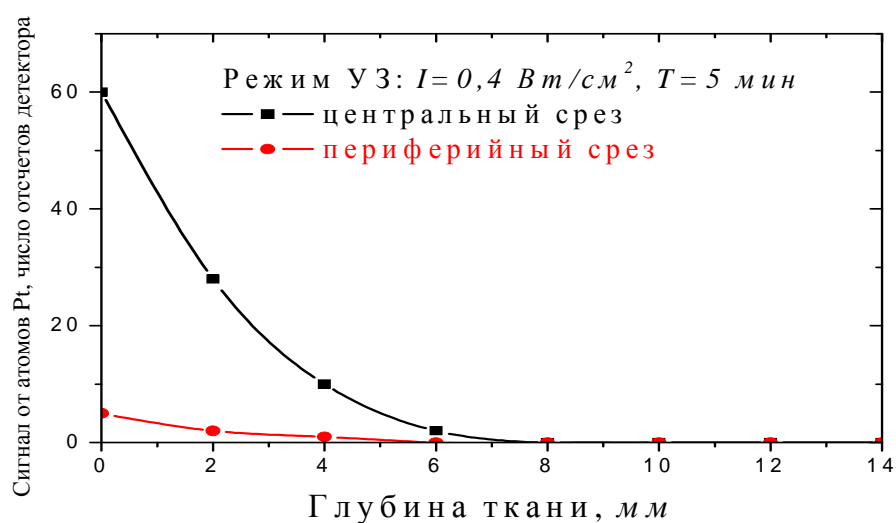
Из 2-3 участков исходного образца опухолевой ткани на расстоянии 0,5-1 см от зоны действия УЗВ с помощью иглы вырезались столбики диаметром 4 мм. Выделение столбиков ткани из различных участков исходных образцов было обусловлено желанием узнать распределение оксалиплатина не только в направлении действия ультразвука, но и в окружающих опухоль тканях.

### **Результаты и их обсуждение**

Результаты измерения распределения атомов платины в образцах опухолевой ткани, индуцированного действием ультразвука различных режимов, представлены на рисунках 1-2. Каждый график соответствует среднему по 10 образцам распределению оксалиплатина при данном режиме УЗВ. По оси ординат отложено число фотонов флуоресцентного рентге-

новского излучения атомов платины, регистрируемое детектором. Это число прямо пропорционально числу атомов платины, находящихся в открытом участке опухолевой ткани (т.е. линейная плотность в относительных единицах). Черная кривая показывает распределение атомов платины в срезах опухолевой ткани из центральной области под УЗ-излучателем, красная кривая - из периферийной области.

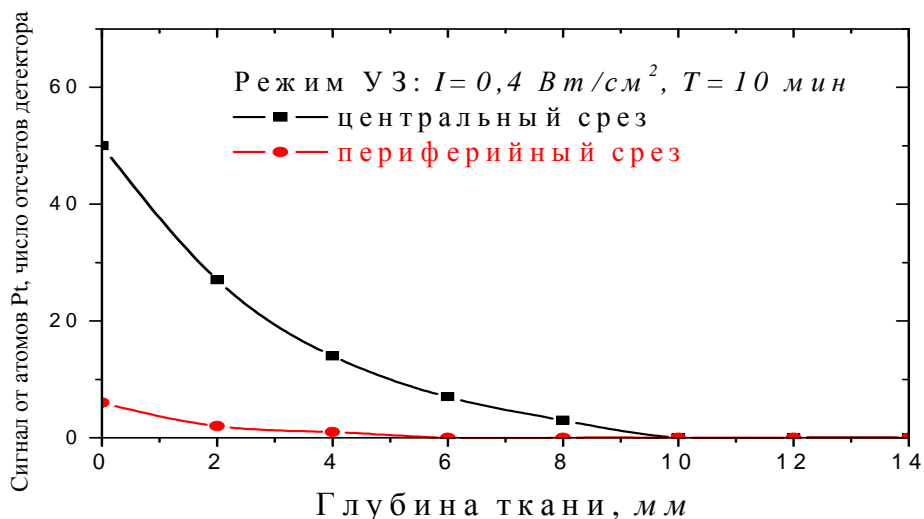
На рисунке 1 представлены графики распределения по глубине атомов платины для опухолевой ткани, на которую воздействовали ультразвуком с интенсивностью  $I=0,4 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T=5 \text{ мин}$ .



**Рис. 1.** График распределения атомов платины по глубине опухолевой ткани. Параметры ультразвукового воздействия: интенсивность излучателя  $I = 0,4 \text{ Вт/см}^2$ , продолжительность действия  $T = 5 \text{ мин}$ .

При таком ультразвуковом воздействии атомы платины проникают на глубину  $\approx 2-3$  мм (глубина, на которой концентрация атомов платины уменьшается в 2,72 раза). Максимальная концентрация атомов платины наблюдается вблизи области нанесения препарата и монотонно убывает с увеличением глубины. При этом 80% атомов платины сосредоточено в промежутке на глубине от 0 до  $\approx 3$  мм. В периферийном срезе количество атомов значительно меньше, чем в центральном (приблизительно в 20 раз), и они сосредоточены в основном вблизи места его нанесения (на глубине от 0 до 1 мм).

На рисунке 2 представлены результаты измерений для опухолевой ткани, на которую воздействовали ультразвуком интенсивностью  $I=0,4 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T=5 \text{ мин}$ .

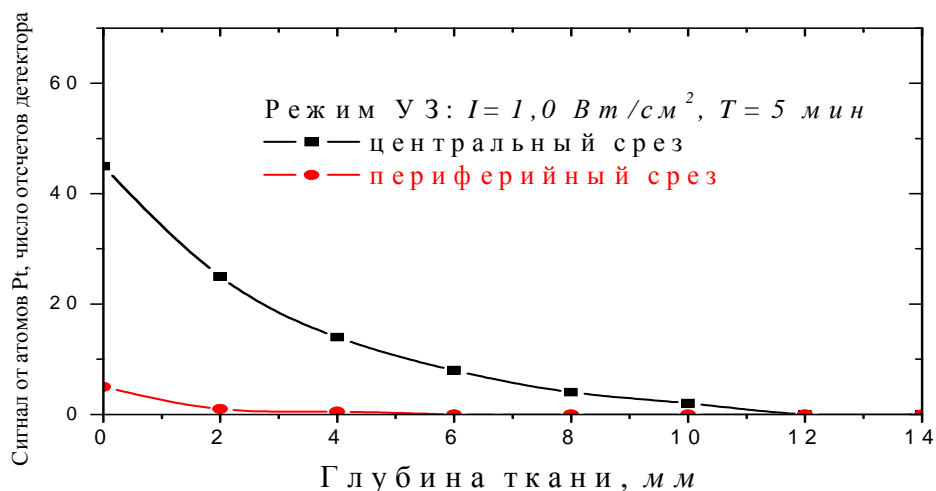


**Рис. 2.** График распределения атомов платины по глубине опухолевой ткани. Параметры ультразвукового воздействия: интенсивность излучателя  $I = 0,4 \text{ Вт/см}^2$ , продолжительность действия  $T = 10 \text{ мин}$ .

Из графика на рисунке 2 видно, что при увеличении времени ультразвуковой экспозиции опухолевой ткани картина качественно не изменяется. Максимальная концентрация наблюдается в области введения препарата и убывает с увеличением глубины. Однако глубина проникновения оксалиплатина увеличивается до  $\approx 3-4$  мм. Измерения периферийных срезов показывают, что при воздействии в таком режиме проникновение оксалиплатина в направлениях, перпендикулярных действию ультразвука, незначительно и составляет менее 5% во всех случаях.

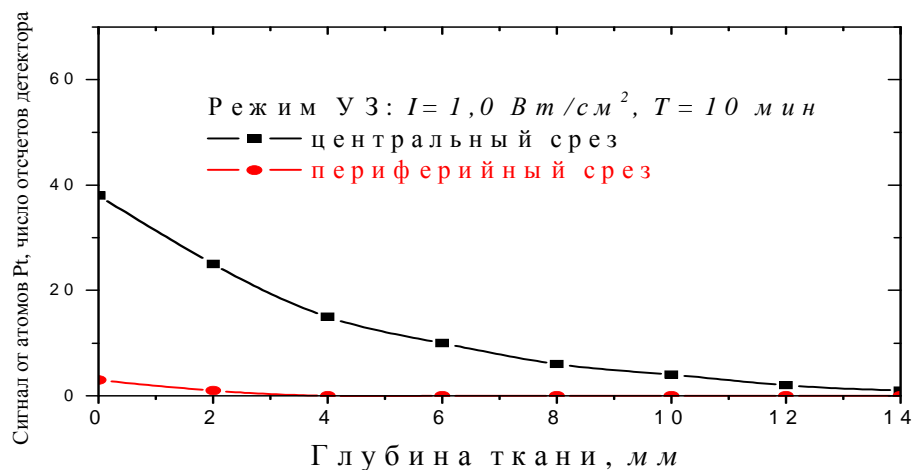
Графики, соответствующие режиму ультразвукового воздействия  $I=1,0 \text{ Вт/см}^2$ ,  $T=5$  мин, представлены на рисунке 3.

При увеличении интенсивности ультразвука наблюдается более глубокое проникновение оксалиплатина – глубина проникновения составляет  $\approx 4$  мм, и при этом на глубине более 4 мм находится еще достаточно большое количество введенного препарата (около 20%, в то время как для интенсивности УЗ  $I=0,4 \text{ Вт/см}^2$  эта величина меньше 5%).



**Рис. 3.** График распределения атомов платины по глубине опухолевой ткани. Параметры ультразвукового воздействия: интенсивность излучателя  $I = 1,0 \text{ Вт/см}^2$ , продолжительность действия  $T = 5 \text{ мин}$ .

Результаты измерения распределения атомов платины в опухолевой ткани ультразвукового воздействия с интенсивностью  $I=1,0 \text{ Вт/см}^2$  в течение 10 минут представлены на рисунке 4.



**Рис. 4.** График распределения атомов платины по глубине опухолевой ткани. Параметры ультразвукового воздействия: интенсивность излучателя  $I = 1,0 \text{ Вт/см}^2$ , продолжительность действия  $T = 10 \text{ мин}$ .

Глубина проникновения составляет  $\approx 5-6 \text{ мм}$ . При этом 80% препарата находится в промежутке от 0 до 4-5 мм.

Итак, наибольшая глубина проникновения цитостатика, составляющая 5-6 мм, наблюдается при ультразвуковом воздействии интенсивностью  $I=1,0 \text{ Вт/см}^2$  и продолжительностью  $T=10$  мин. При уменьшении времени воздействия до  $T=5$  мин глубина проникновения цитостатика уменьшается до 4 мм. При воздействии же ультразвуком меньшей интенсивности  $I=0,4 \text{ Вт/см}^2$  глубина проникновения составляет 2-3 мм при  $T=5$  мин и 3-4 мм при  $T=10$  мин. При этом локальное УЗВ способствует в большей степени проникновению препарата вглубь ткани (в направлении распространения УЗ-волн) и в меньшей степени распространению препарата в перпендикулярных направлениях.

В связи с обнаруженной зависимостью проникающей способности оксалиплатина как от интенсивности УЗВ, так и от продолжительности воздействия, представляется возможным, выбирая подходящие режимы ультразвукового воздействия, получать требуемое распределение оксалиплатина в зависимости от клинической ситуации.

Таким образом, локально воздействуя ультразвуком на опухолевую ткань, возможно снизить побочные эффекты поражения здоровой ткани при увеличении степени разрушения опухоли. Поскольку механизм ультразвукового улучшения транспорта свободных лекарственных препаратов является в основном механическим: обусловлен микротечениями [7] и увеличением проницаемости клеточных мембран [4; 8], то результаты нашей работы могут быть экстраполированы и на другие противоопухолевые препараты, молекулы активного вещества которых имеют сравнимые по порядку величины молекулярные массы и характерные размеры.

### Список литературы

1. Андропова Н.В., Трещалина Е.М., Долгушин Б.И. и соавт. Концепция использования в онкологии локального ультразвукового воздействия средней интенсивности в сочетании с химиотерапией // Медицинская физика. - 2010. - № 3. - С. 46-52.
2. Заболотный Д.И., Пухлик С.М., Пионтковская М.Б. Новые возможности применения сонодинамической терапии в онкоринологии // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 3. — С. 23-26.
3. Кит О.И., Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Колесников В.Е., Бурцев Д.В., Максимов А.Ю., Солдатов А.В. Способ профилактики метастазирования при гемиколэктомии справа : Патент России № 2497459. 2012. Бюл. № 31.
4. Dalecki D. Mechanical bioeffects of ultrasound // Annu Rev. Biomed. Eng. - 2004. - № 6. - P. 229-248.

5. Husseini G.A., Staples B.J. Ultrasonic drug delivery-a general review // Expert Opin. Drug Deliv. - 2004. - № 1 (1). - P. 37-56.
6. Mo S., Coussios C.-C., Seymour L., Carlisle R. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer // Expert Opin. Drug Deliv. - 2012. - № 9 (12). - P. 1525-1538.
7. Pitt W.G., Husseini G.A., Staples B.J. Ultrasonic drug delivery – a general review // Expert Opin. Drug Deliv. - 2004. - № 1 (1). - P. 37-56.
8. Tachibana K., Tachibana S. The use of ultrasound for drug delivery // Echocardiography. - 2001. - № 18 (4). - P. 323-328.
9. Yumita N., Sakata I., Nakajima S., Umemura S. Ultrasonically induced cell damage and active oxygen generation by 4-formyloximeethylidene-3-hydroxyl-2-vinyl-deuterio-porphynyl(IX)-6-7-diaspartic acid: on the mechanism of sonodynamic activation // Biochim. Biophys. Acta. - 2003. - P. 17.

**Рецензенты:**

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.