в качестве лекарственного средства с газотранспортной функцией используют перфторан, а в качестве газообразной смеси – O_2.

Объем перфторана, вводимый пациенту, зависит от ситуации, в которой он будет использоваться, от обширности поражения тканей, но не выше 0,1-0,5 мл/кг массы тела или 10-30 мл/кг массы пораженной конечности. [1–3].

Перфторан вводимый в ткани на догоспитальном этапе необходимо оксигенировать. В военно-полевых условиях и экстремальной ситуации возникают сложности с оксигенацией перфторана. Для дозировки оксигенации используется дополнительная линия градуировки на корпусе шприца.

Рациональным содержанием PO_2 перфторана должно соответствовать 190-210 мм рт.ст. экспериментальным путем установлено, что для оксигенации 5,0 мл перфторана в течение 15 минут надо 1,88-2.00 мл кислорода, для 10,0 мл перфторана – 3,75-4,0 мл кислорода, для 15 мл перфторана – 5,63-6,0 мл кислорода. Эта закономерность отмечена по дополнительной шкале.

Оксигенированный перфторан позволяет улучшить питание и тканевое дыхание, ослабить развитие ишемического отека, уменьшить плазмопотерю и сгущение крови, обусловливающих вторичную циркуляторную гипоксию тканей вокруг раны, которая приводит к мионекрозу, миолизу, токсикозу, гнойно-некротическим осложнениям; так как в тканях большой дефицит кислорода, то возможно развитие анаэробной инфекции. Чем раньше будет введен оксигенированный перфторан на догоспитальном этапе в пораженные ткани, тем больше возможностей на предупреждение реперфузионных изменений, предупреждение осложнений и уменьшение летальных исходов.

При оказании помощи пострадавшим, например, с огнестрельными ранами, ранами, нанесенными электропилой, ранами в ишемизированных тканях, например, длительно сдавленных при катастрофах, новый способ введения лекарства снизит тяжесть осложнений, повысит качество лечения, предупредит осложнения. Сокращение сроков и уменьшение затрат на лечение, а также снижение уровня инвалидизации при использовании способа и устройства даст значительный экономический эффект.

Литература

1. *Патент* 2281089 РФ. Способ лечения открытого перелома конечности/ Дроботов В.Н. и др.//Бюл.– 2006.– № 22– С. 5.
2. *Патент* 22700004 РФ. Способ лечения огнестрельной раны/ Дроботов В.Н.и др.//Бюл.– 2006.– № 5– С. 4.
3. *Патент* 2277412 РФ. Способ профилактики реперфузионных осложнений при турникетной травме/ Рубанова О.И. и др.// Бюл.– 2006.– № 22– С. 5.
4. *Патент* 2294768 РФ. Способ дозированного смешивания жидкого лекарственного средства с газообразным веществом устройство для его осуществления / Дроботов В.Н. и др. // Бюл.– 2007.– № 7– С. 9.

УДК 616-006.6-085.454:615.038

СОЗДАНИЕ И АПРОБАЦИЯ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.

В.Ю.НОСОВ, Н.Н.ПРУТОВЫХ*.

Проблема лечения злокачественных новообразований у детей остается актуальной на всех этапах развития детской хирургии. Частота наиболее распространенных злокачественных опухолей от общего числа новообразований в детской онкологии составляет: нейробластома – 7-11%, нефробластома- 7-11%, саркомы – 4-8% [3–5]. За последние годы эти цифры постоянно растут [7]. Основными методами лечения злокачественных новообразований в настоящее время являются: хирургический, полихимиотерапия и лучевая терапия [2]. В связи с тем, что наиболее часто опухоли диагностируются в III и IY стадии, выполнение первичных радикальных операций становится невозможным.

В этих случаях применяется химиотерапия для уменьшения размера опухоли и последующего хирургического лечения [1]. Химиопрепараты высокотоксичны для здоровых клеток организма, что в сочетании с продуктами распада опухоли ведет к выраженному токсикозу, угнетению функции костного мозга с нарушением гемопоэза. Для снижения опухолевого токсикоза и уменьшения вредного действия химиопрепаратов на кроветворение предпринимаются попытки создания менее агрессивных лекарственных средств для местного воздействия на опухоль, внедряются методы вакцино- и лучевой терапии. Пока результаты лечения неудовлетворительны. В экономически развитых странах злокачественные новообразования у детей в структуре смертности занимают одно из первых мест.

Цель исследования – апробация новой композиции «биоклей – цитостатик» для местного лечения злокачественных новообразований в условиях эксперимента.

Материал и методы. Всего в экспериментальных исследованиях использовано 78 крыс породы Vistar и 84 мыши линии C57BL [6]. Методы исследования: общий анализ крови; биохимическое исследование функции печени и почек; морфология. Изучение диффузии адриамицина из клеевой суспензии с использованием спектрофотометрического контроля на спектрофотометре СФ-46 ЛОМО. Определялся размер и вес опухоли у мышей в разные сроки для расчета коэффициента торможения роста опухоли; подсчитывалось количество отдаленных метастазов (в легкие). Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО) исследовался по методике лаборатории института цитологии и генетики СО РАН с помощью формулы: {средняя масса опухоли в контроле – средняя масса опухоли в опытной группе)/средняя масса опухоли в контроле}×100=… %/ Положительный результат (+) говорил о задержке роста опухоли, отрицательный (–) определяет скорость прогрессирования злокачественного процесса.

Результаты. Одним из методов лечения, который активно изучается, является создание местных, пролонгированных препаратов, влияющих на рост опухоли. Мы провели серию исследований по созданию местного, длительно действующего химиопрепарата. С этой целью мы выбрали наиболее часто используемые химиопрепарты и носитель, из которого они должны экстрагироваться. Из химиопрепаратов были взяты: циклофосфан, адриамицин, винкристин. Они смешивались с носителем (биоклей «Сульфакрилат») и оценивались свойства композиции.

Больше всего предъявляемым требованиям отвечал адриамицин При смешивании адриамицина с «Сульфакрилатом» была получена стойкая композиция, препараты смешивались, не меняли структуру в течение суток и легко набирались в шприц для введения или нанесения на ткани.

Имеется заключение НИИ органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Полимеризованный сульфакрилат с вкраплением красных кристаллов представляет суспензию, спектр поглощения которой идентичен спектру адриамицина. При сочетании клея и цитостатика химические свойства адриамицина не меняются, происходит механическое смешивание с сульфакрилатом и включение адриамицина в полимерный материал.

Была исследована экстракция адриамицина из клея в физраствор хлорида натрия в оптических единицах (о.е.). Выяснено, что в первые сутки из композиции выделялось наибольшее количество цитостатика. К концу первых суток и в последующие 7 дней выделение проходило медленно и равномерно (рис. 1). Данные, полученные при изучении выделения адриамицина в физиологический раствор, позволили приступить к проведению серии экспериментов на животных (табл.).

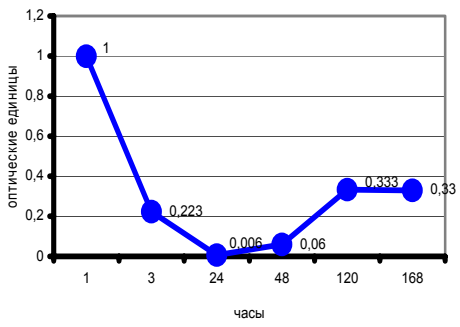

Рис. 1. Экстракция адриамицина из композиции «сульфакрилат – адриамицин» в физиологический раствор (в о.е.)

* Новосибирский ГМУ, каф. детской хирургии 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

В 1 серии опытов изучалось местное действие адриамицина на живую ткань при внутримышечном введении, так как в клинике используется только внутривенное введение.

У подопытных животных гематологический токсикоз развился на 1-й неделе эксперимента, то есть данные были аналогичны клиническим: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, относительный лимфо- и моноцитоз. Через 2 недели происходило восстановление показателей «красной» крови при относительной нейтропении и лимфоцитозе. К концу 4 недели отмечался эритроцитоз, увеличение гемоглобина при высоком цветном показателе и трмбоцитозе.

Показатели лейкограммы при нормализации числа лейкоцитов сохраняли нейтропению и лимфоцитоз. Проявления печеночного токсикоза более выражены на 7 день после введения адриамицина: гипопротеинемия, при удовлетворительной картине протеинограммы, резкое снижение продукции трансаминаз.

Через 14 дней нормализовалась белково-синтетическая функция печени, но оставалась сниженной трансаминазная активность. Нормализация функциональных проб печени была отмечена через 4 недели после начала эксперимента.

Результаты исследования в эксперименте подтвердили клинические данные о возможности длительного воздействия цитостатика адриамицина на лейкопоэз с напряжением иммунитета, а также на развитие печеночного токсикоза. Во 2 серии экспериментов изучалось действие композиции «сульфакрилат – адриамицин» на течение раневого процесса у здоровых животных и развитие эндотоксикоза.

Лабораторные исследования (гемограмма, функция печени и почек) не показали развития эндотоксикоза у крыс под влиянием испытуемой композиции. Морфологические изменения тканей в зоне введения препарата (мышца, почка, брюшина) выявили, что сочетание адриамицина с сульфакрилатом не влияло отрицательно на заживление ран здоровых крыс. Происходило постепенное дозированное выделение цитостатика из композиции, раны заживали без нагноения и грубого рубцевания.

Таблица

Число серий животных, характер и сроки эксперимента

№ серии		Количество	Характер эксперимента	Сроки забоя животных
1	Крысы	6	Изучение общего и местного действия адриамицина при внутримышечном введении.	Через 1, 2 и 4 недели
2	Крысы	72	Изучение действия композиции «сульфакрилат – адриамицин» на течение раневого процесса (мышца, почка, брюшина) у здоровых животных.	Через 1, 2 и 4 недели
3	Мыши	84	Создание биологической модели злокачественной опухоли (аденокарцинома Льюиса) на правом бедре задней лапы.	переданы для продолжения эксперимента в 4 группу
4	Мыши	84	Изучение особенностей течения раневого процесса под действием композиции «сульфакрилат – адриамицин» у животных с аденокарциномой Льюиса.	Через 12 дней

3 и 4 серии опытов проводились в институте цитологии и генетики СО РАН. На мышах самках линии C57BL была создана биологическая модель злокачественной опухоли – карциномы Льюиса, клетки которой прививались в ткани правого бедра задней лапы. Через 12 дней все животные были взяты в эксперимент с растущей опухолью, в котором на края раны опухоли наносились сульфакрилат и новая композиция, для изучения динамики роста новообразования и отдаленного метастазирования (легкие).

Выделены 4 группы: I группа – проводился разрез через ткань опухоли по ее диаметру, края раны ушивались шелковой нитью 3/0 (контроль); II группа – после такого же разреза края раны обрабатывались и склеивались клеем «сульфакрилат»; III группа – после разреза опухоли края раны обрабатывались и склеивались композицией «сульфакрилат-адриамицин»; IV группа – операция не проводилась (контроль). Все вмешательства выполнялись под эфирным наркозом. Общая длительность опыта – 24 дня. На 12 день животных выводили из опыта под эфирным наркозом. Все данные подвергались статистической обработке.

Результаты опыта на биологической модели опухоли. Клей «сульфакрилат». Рост размеров опухоли после обработки раны клеем на 178% (в контроле – 391%). Масса опухоли по отношению к массе тела 14,9% (в контроле – 16,6%). Количество метастазов в легкие – 18,5±5,74 (контроль – 29,2±4,41). Индекс торможения роста опухоли +2%, в контроле -15%, т.е. шло неуклонное нарастание ее массы.

Композиция «сульфакрилат – адриамицин». Увеличение размеров опухоли после обработки раны композицией на 337% (в контроле – 391%). Масса опухоли по отношению к массе тела – 16,8% (контроль 16,6%). Число метастазов в легкие – 22,3±3,96 (контроль – 29,4±4,41). Индекс торможения роста опухоли +2%, в контроле -15%, т.е. прогрессирование опухолевого роста.

Сравнение данных 2 серий экспериментов, полученных в каждой группе, показало наибольшую активность местного противоопухолевого действия сульфакрилата. В 37% (при использовании сульфакрилата) у животных полностью отсутствовали метастазы в легких. Обладала противоопухолевой активностью, но в меньшей степени, и композиция «сульфакрилат – адриамицин», опухоль также медленнее увеличивалась, чем в контроле, ТРО составил +2 (в контроле – 15%).Динамика изменения объема опухоли во всех группах приведена на рис. 2.

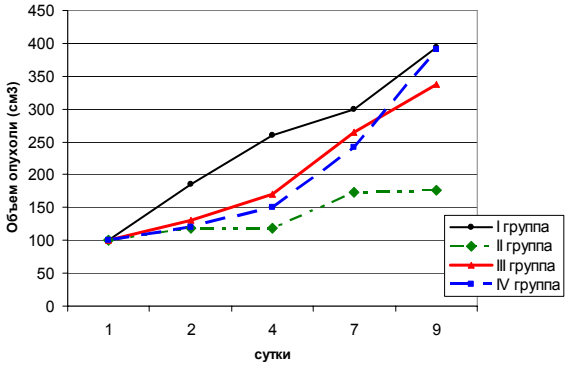

Рис. 2. Динамика роста размеров опухоли в см^3 в течение 9 суток в % от исходного уровня (начало эксперимента).

Учитывая опыт применения в клинике биоклея и адриамицина, полученные данные можно передавать на клинические испытания в следующих ситуациях: обработка ложа опухоли после ее удаления, введение в опухоль при частичном ее удалении или взятии биопсии. В опыте на нормальной и опухолевой ткани у крыс показана возможность использования для местного противоопухолевого и противорецидивного действия биоклея «сульфакрилат» и композиции «сульфакрилат – адриамицин», что позволяет передать ее в клиническую практику.

Выводы. Созданный новый препарат «сульфакрилат – адриамицин» для местной терапии злокачественных опухолей в эксперименте показал противоопухолевую эффективность, которая заключалась в торможении роста новообразования (2%) и антиметастатическом эффекте: 2,7 метастаза на животное, против 4.4 метастазов в контроле. В эксперименте было выявлено новое качество биоклея «сульфакрилат», которое заключалось в высоком, по сравнению с композицией «сульфакрилат – адриамицин», антиметастатическом эффекте: 2,3 метастаза на животное, против 4,4 метастазов в контроле. Композиция «сульфакрилат – адриамицин» может использоваться в онкологии для обработки ложа опухоли после ее удаления, введения в опухоль при биопсии при неоперабельном злокачественном новообразовании.

Литература

1. *Ашкрафт К.У., Холдер Т.М.* Детская хирургия: Пер. с англ.– СПб: РАРИТЕТ–М, 1999.– Т. 3.– 400с.
2. *Вардосанидзе С.Л., Лихота А.И.* // Экономика здравоохранения.– 2000.– №2.– С. 3–8.
3. *Детская* онкология: Рук-во для врачей / Под ред. М.Б.Белогуровой.– СПб.: СпецЛит, 2002.– 351с.
4. *Дурнов Л.А.* Руководство по детской онкологии.– М.: Миклош, 2003.– 504 с.
5. *Дурнов Л.А. и др.* Детская онкология «Белая книга».– М., 2001.– 72 с.
6. *Попова Н.А.* // Сорос. общеобраз.ж.– 2000.– №8.– С.33.
7. *Сивашинский М.С.* // Вопр. онкол.– 2004.– №2.– С.237.