

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»**

УДК 616.831-006.6-085.28-071/.092.4

ВЕЕВНИК
Дмитрий Петрович

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА GRADE II–IV
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
«ТЕМОДЕКСОМ» (клинико-экспериментальное исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.18 – нейрохирургия

Минск, 2016

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:	Федулов Александр Сергеевич , доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных и нейрохирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»
Официальные оппоненты:	<p>Шанько Юрий Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p> <p>Танин Андрей Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»</p>
Оппонирующая организация:	Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 17 июня 2016 г. в 14.00 на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; тел. +375172671695, e-mail: ninh@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Короткевич

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэпителиальные опухоли головного мозга (ОГМ) являются значимой медико-социальной проблемой и занимают особое место среди новообразований у человека (Зозуля Ю. А., 2010; Главацкий, А. Я., 2012; Miglierini P., 2012). Современные подходы к лечению нейроэпителиальных ОГМ базируются на выполнении хирургического этапа (максимально возможное удаление объемного образования с минимальным повреждением окружающей ткани мозга) с последующей химио-/лучевой терапией (Гуляев Д. А., 2008; Чомоляк Ю. Ю., 2013; Синайко В. В., 2015). Несмотря на постоянный прогресс в хирургии ОГМ и использование указанных лечебных опций, сохраняется низкая выживаемость, высокая смертность и инвалидизация пациентов, особенно при опухолях высокой степени злокачественности (Коновалов А. Н., 2006; Шанько Ю. Г., 2011; Bartek J. Jr., 2012; Wei KC1, 2013). Существует необходимость в совершенствовании имеющихся и поиске новых методов лечения нейроэпителиальных ОГМ. Одной из технологий, используемых в современной онкологии, является аппликация химиопрепарата в ложе удаленной опухоли – локальная химиотерапия (ЛХТ) (Dörner L., 2011; DeBonis P., 2012; Dörner L., 2013; Chaichana K.L., 2015). Накопленные к настоящему времени данные о результатах применения ЛХТ свидетельствуют о повышении эффективности лечения пациентов (Лиходед В. А., 2009; Arifin D. Y, 2009; Recinos V. P., 2010; Salmaggi A., 2011; Nagpal S., 2012). Такой вариант доставки химиотерапевтического препарата обеспечивает его максимальную концентрацию в зоне аппликации при минимальной системной токсичности. Несмотря на ожидаемую перспективность данного метода, в литературных источниках за последние 10 лет упоминаются лишь два препарата, разрешенных для проведения ЛХТ: «Глиадел» и «Цисплацел» (Короткевич Е. А., 2009; Шанько Ю. Г., 2011; Westphal M., 2010). Основной объем научно-медицинской информации об особенностях протекания раннего послеоперационного периода, длительности безрецидивного периода, выживаемости и осложнениях касается «Глиадела». Дальнейшее изучение возможностей ЛХТ будет способствовать получению новых данных, которые помогут решению проблемы повышения эффективности комбинированного лечения глиальных ОГМ, будут способствовать углублению знаний о нейроонкогенезе.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Работа выполнена в рамках основного задания 05.30 «Разработать технологию и освоить на РУП «Белмедпрепараты» выпуск фармакологической субстанции и готовой лекарственной формы противоопухолевого лекарственного средства "Темобел"» подпрограммы «Лекарственные средства» Государственной научно-технической программы «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства», включенной в перечень научно-технических программ, утвержденный Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 116 от 01.02.2011. Результаты исследования получены в процессе клинических испытаний, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 01-03-04/6042 от 04.07.2012 на основании рекомендации Комиссии по лекарственным средствам (протокол № 7 от 26.06.2012).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациентов с недоброкачественными нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации при применении локальной химиотерапии «Темодексом».

Задачи исследования:

1. Оценить в эксперименте антипролиферативное действие лекарственного средства «Темодекс» и его активной субстанции темозоломида.
2. В условиях эксперимента провести оценку безопасности применения «Темодекса», его активной субстанции (темозоломид) и биodeградирующей матрицы (высокозамещенный фосфат декстрана).
3. Уточнить показания и противопоказания для проведения локальной химиотерапии у пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации.
4. Оценить безопасность и переносимость «Темодекса», характер, частоту и выраженность побочных эффектов и осложнений при применении локальной химиотерапии в раннем послеоперационном периоде.
5. Оценить результаты стандартного комбинированного лечения нейроэпителиальных опухолей головного мозга и его эффекты при применении технологии локальной химиотерапии.

Объект исследования: перевиваемые линии глиомных и глиобластомных клеток человека и животных, лабораторные животные, 136 пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации (Grade II–IV).

Предмет исследования:

- 1) антипролиферативное действие «Темодекса» и субстанции темозоломида на клеточном уровне;
- 2) влияние «Темодекса» и высокозамещенного фосфата декстрана на интактную ткань головного мозга лабораторных животных и их системная токсичность;
- 3) ближайшие и отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга по стандартному протоколу и с применением локальной химиотерапии.

Научная новизна

1. Впервые в условиях культур опухолевых клеток различной степени злокачественности лабораторных животных и человека установлены антипролиферативные и цитотоксические дозозависимые свойства лекарственного средства «Темодекс» и субстанции темозоломида, синтезированной в НИИ физико-химических проблем главного управления образования «Белорусский государственный университет» (НИИ ФХП БГУ).

2. На основании впервые проведенных на лабораторных животных исследований нейротоксичности и системной токсичности «Темодекса» и использованного в качестве матрицы для препарата высокозамещенного фосфата декстрана, показано отсутствие у животных выраженного повреждающего воздействия на центральную нервную систему и жизненно важные системы организма.

3. Впервые уточнены особенности клинического течения и данных нейровизуализации у пациентов с ОГМ при применении локальной химиотерапии «Темодексом» в зависимости от локализации, распространенности, морфологической структуры объемного образования.

4. Впервые в условиях реопераций изучены патоморфологические особенности резидуальной порции ОГМ в условиях локальной химиотерапии «Темодексом».

5. Впервые проведена оценка влияния локальной химиотерапии «Темодексом» на общую и бессобытийную выживаемость пациентов с недоброкачественными нейроэпителиальными ОГМ.

Положения, выносимые на защиту

1. Лекарственное средство «Темодекс», по сравнению с субстанцией темозоломида, в культурах клеток глиомы и глиобластомы (С6, U-251MG, A-172) обладает более пролонгированным (на 2–7 сут.) и дозозависимым (75–300 мкг/мл) антипролиферативным действием ($p < 0,05$). Различная степень противоопухолевой активности субстанции темозоломида и «Темодекса» обусловлена резистентностью этих клеток к исследуемым соединениям и степенью их злокачественности. При интрацеребральном введении

лабораторным животным «Темодекс» не оказывает общетоксического и нейротоксического действия.

2. Локальная химиотерапия «Темодексом» безопасна, не ухудшает общего состояния пациентов, не сопровождается возрастанием количества осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой.

3. Комбинированное лечение пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга при применении локальной химиотерапии «Темодексом» способствует достоверному ($p < 0,05$) (Me, ДИ 25–75%) повышению общей выживаемости с Grade II–IV опухолями с 42,0 (31,0–57,2) до 78,6 (53,4–119,0) нед., с Grade III–IV опухолями – с 39,1 (30,1–49,0) до 61,9 (52,3–105,9) нед., с Grade IV опухолями – с 38,4 (19,7–109,8) до 59,9 (16,0–145,4) нед. При этом бессобытийная выживаемость у пациентов с Grade II–IV опухолями возрастает с 35,0 (27,0–48,0) до 69,0 (47,0–111,0) нед., с Grade III–IV опухолями – с 34,0 (26,0–41,0) до 59,0 (46,0–99,0) нед., а с Grade IV опухолями – с 31,5 (24,0–40,0) до 56,0 (45,5–96,5) нед. по сравнению с пациентами, подвергшимися стандартной терапии.

4. При комбинированном лечении пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга с применением локальной химиотерапии «Темодексом» кумулятивная доля выживших с опухолями Grade II–IV при одногодичном наблюдении увеличилась с 33,3 до 76,9%, доля выживших с опухолями Grade III–IV – с 20,8 до 72,7%, при двухгодичном наблюдении: с опухолями Grade II–IV повысилась с 10,1 до 38,5%, с опухолями Grade III–IV – с 1,3 до 27,7% ($p < 0,05$). Наряду с этим локальная химиотерапия способствует достоверному повышению ($p < 0,05$) общей выживаемости в зависимости от радикальности оперативного вмешательства: при тотальном удалении увеличилась с 43,4 (32,3–53,1) до 73,0 (56,2–105,8) нед., при субтотальном – с 39,0 (30,2–49,3) до 68,9 (50,9–119,1) нед., распространения опухоли: при конвекситальном распространении с Grade III–IV опухолями выживаемость увеличилась с 40,0 (32,1–48,6) до 78,6 (54,4–105,9) нед., при паравентрикулярном – с 33,4 (24,3–47,7) до 59,1 (44,7–93,1) нед. и возраста пациентов: в возрастной категории от 40 до 60 лет выживаемость пациентов с Grade III–IV опухолями увеличилась с 40,5 (30,4–50,7) до 65,0 (49,0–101,9) нед., у пациентов старше 60 лет – с 35,4 (28,8–43,7) до 57,8 (52,3–105,9) нед. по сравнению с лицами, которые подверглись стандартной терапии.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным клинико-экспериментальным исследованием. Конкретное личное участие автора выразилось в создании методики локальной химиотерапии лекарственным

средством «Темодекс» пациентов с нейроэпителиальными ОГМ, что отражено в публикациях [20–27].

Совместно с научным руководителем сформулированы цель, задачи, методология экспериментальных исследований и дизайн клинических испытаний «Темодекса». Интерпретация полученных данных, оформление основных научных результатов диссертации и рекомендаций по их практическому использованию выполнено самостоятельно.

Совместно с зав. лабораторией ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» канд. биол. наук З.Б. Квачевой проведено экспериментальное доклиническое исследование влияния препаратов на перевиваемые линии глиомных и глиобластомных клеток человека и животных, что отражено в публикациях [1–3, 14, 17, 18], вклад диссертанта – 80%. Совместно с зав. ЦНИЛ УО «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) канд. биол. наук В.А. Иванютиным, ассистентом кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «БГМУ» А.А. Боровским выполнено экспериментальное доклиническое исследование лекарственных средств на двух линиях лабораторных животных с нейрохирургическим вмешательством и последующим наблюдением за состоянием животных, что нашло отражение в публикациях [3, 4, 16], вклад соискателя – 90%.

Соискатель принимал личное участие в обследовании, лечении и курации пациентов, выполнял большую часть операций по резекции ОГМ и имплантации «Темодекса». Соискателем разработана индивидуальная регистрационная карта пациента и анкета для сбора катamnестических данных.

Клиническая фаза исследований проведена совместно с канд. мед. наук доцентом кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «БГМУ» А.В. Шамкаловичем, ассистентом кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «БГМУ» А.А. Боровским, что отражено в публикациях [6–12], вклад диссертанта – 90%. Совместно с доцентом кафедры патологической анатомии УО «БГМУ» канд. мед. наук С.А. Гузовым выполнен анализ результатов послеоперационного гистологического материала, что также нашло отражение в публикациях [6, 21, 22], вклад соискателя – 60%.

На основе полученного первичного материала соискателем созданы регистрационные таблицы, статистически обработан весь информационный массив, написаны и оформлены все разделы диссертации, подготовлены к печати публикации.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и материалы диссертационного исследования представлены на:

– Юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (27 октября 2011 г.);

– Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Минск, 17 мая 2012 г.);

– Белорусско-российской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Минск, 23–25 мая 2013 г.);

– V съезде нейрохирургов Украины (Ужгород, 23–28 июня 2013 г.);

– Республиканской научно-практической конференции с обучающим семинаром «Лекарственные средства Республики Беларусь» в рамках 21-й Международной специализированной выставки «Здравоохранение Беларуси-2014» (Минск, 25–28 марта 2014 г.);

– Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике» (Москва, 20–21 марта 2014 г.);

– на 42-м конгрессе польско-немецкого нейрохирургического общества (Люблин, 23–26 сентября 2015 г.);

– на 42-м конгрессе польско-немецкого нейрохирургического общества (постерный доклад) (Люблин, 23–26 сентября 2015 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации автором опубликовано 26 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК Республики Беларусь, – 9 статей (6,5 авторских листа) в рецензируемых журналах. В сборниках материалов съездов и конференций опубликовано 17 тезисов (1 авторский лист). Получен 1 патент Республики Беларусь на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, три главы результатов собственных исследований), заключения и библиографического списка, включающего 227 литературных источников (53 русскоязычных, 174 англоязычных), 26 собственных публикаций и 6 приложений. Работа содержит 31 таблицу, 83 рисунка (объем, занимаемый таблицами и рисунками, составляет 29 страниц).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Краткая характеристика «Темодекса»

Лекарственное средство «Темодекс» (№ гос. регистрации 14/12/2324 от 23.12.2014 г.) представляет собой противоопухолевый препарат, состоящий из

темозоломида – алкилирующего агента II поколения (имидазотетразинон), иммобилизованного на матрице – высокозамещенном фосфате декстрана. Такая комбинация с фиксированной концентрацией активного действующего вещества (100 мг темозоломида) позволяет реализовать его программируемое пролонгированное высвобождение из матрицы в биологической среде. Темозоломид, высокозамещенный фосфат декстрана и готовая лекарственная форма «Темодекс» разработаны, синтезированы и производятся серийно в НИИ ФХП БГУ, РУП «Белмедпрепараты».

Методология экспериментальной части исследования

Сравнительное исследование цитостатического и цитотоксического действия «Темодекса», субстанции темозоломида проведено на перевиваемых культурах клеток глиомы крысы С6, глиомы человека U-251MG, глиобластомы человека A-172. Нейротоксичность и системную токсичность исследовали на 45 линейных белых крысах-самцах и 30 беспородных кроликах.

Оценку роста и морфологии клеточных культур оценивали через 48–96 ч и на 7–14-е сутки культивирования после добавления исследуемых соединений в питательную среду в дозе 37,5 мкг/мл, 75 мкг/мл, 150 мкг/мл, 300 мкг/мл.

Лабораторные животные были распределены в 3 группы: контрольную и две опытные. Животным опытных групп интрацеребрально вводили высокозамещенный фосфат декстрана либо «Темодекс», контрольной – аликвоту стерильной воды для инъекций.

В послеоперационном периоде наблюдения за животными оценку массы и температуры тела, поведенческих реакций в тесте «продырявленное открытое поле» осуществляли в течение 21 сут. (кролики) и 30 сут. (крысы). В соответствии с задачами животных выводили из эксперимента сериями (по 3–5 особей) на 7–30-е сутки с интервалом в 7–8 дней.

До начала исследования, а также в указанные временные интервалы у животных забирали пробы крови для проведения гематологического и биохимического анализа.

После эвтаназии животных осуществляли макроскопическое (оценка морфологии и вычисление весовых коэффициентов) и микроскопическое исследование головного мозга и внутренних органов.

Методология клинических исследований

Дизайн клинического исследования: открытое, контролируемое, проспективное, рандомизированное с параллельными группами. Пациентам контрольной группы выполняли резекцию опухолевого образования, пациентам основной – дополнительно – интраоперационную ЛХТ «Темодексом». После выписки пациенты контрольной и основной групп получали курс лучевой и химиотерапии в соответствии с действующими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь (54–60 Гр с ежедневным приемом

лекарственного средства «Темобел» в дозе 75 мг/м² внутрь, через 3–4 нед. после завершения химиолучевой терапии – курсы химиотерапии разными циклами с дозой «Темобела» 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 сут.).

В исследование отобрали пациентов с ОГМ, которые отвечали следующим критериям: возраст более 18 лет, отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации, общее состояние по шкале Карнофского не ниже 40% и шкале ECOG-ВОЗ 3 балла на момент выполнения операции, способность пациентов выполнять рекомендации исследователя и соблюдать схему исследования, правовая дееспособность пациента.

Оценку результатов лечения в контрольной и основной группах проводили на основании анализа динамики общего статуса пациентов по шкале Карнофского и ECOG-ВОЗ перед оперативным вмешательством, в раннем и позднем послеоперационном периоде. В соответствии с протоколами клинических исследований пациентам выполняли клиничко-лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) и нейрорадиологические исследования (МРТ/РКТ). В позднем послеоперационном периоде рассчитывали показатели общей и бессобытийной выживаемости.

Морфологическая верификация диагноза проведена на основании гистологического исследования биопсийного материала на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, MSB-методом на фибрин, фибриноидный некроз и соединительную ткань. Дополнительно проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к кислому глиофибрилярному белку (GFAP) и S-100 на нейроэпителиальные опухоли, CD34 на эндотелий сосудов. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала выполнено у 6 пациентов, перенесших реоперацию в связи с рецидивом опухоли (глиобластома) при применении локальной химиотерапии «Темодексом» через 7, 9, 10, 12, 13 и 15 мес. после первой нейрохирургической интервенции соответственно, и у 2 пациентов с летальным исходом, наступившим от экстракраниальных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Проанализированы результаты лечения 136 пациентов с глиальными ОГМ. 41 пациент составил основную группу, 95 – контрольную. В основной группе мужчин было 51,3% (21 чел.), женщин – 48,7% (20 чел.), в контрольной – 39,0% (36 чел.) и 61,0% (58 чел.) соответственно. Возраст пациентов основной и контрольной группах – $57 \pm 1,69$ и $53 \pm 1,25$ лет. У 82,9% пациентов (34 чел.) основной и 86,3% контрольной группы (82 чел.) опухоли отнесены к высокозлокачественным, быстрорастущим «high-grade» (G III–IV). Как видно из таблицы 1, в обеих группах преобладали пациенты с глиобластомой.

Таблица 1. – Распределение пациентов в зависимости от морфологического строения опухоли/степени злокачественности, % (абс.)

Морфологическое строение опухоли/степень злокачественности		Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Пилоцитарная астроцитома	G I	0,0 (0)	1,0 (1)
Фибриллярная астроцитома	G II	9,8 (4)	7,4 (7)
Олигодендроглиома	G II	7,3 (3)	3,2 (3)
Олигоастроцитома	G II	0,0 (0)	2,1 (2)
Анапластическая астроцитома	G III	2,4 (1)	8,4 (8)
Глиобластома	G IV	80,5 (33)	77,9 (74)

Примечание – G N – степень злокачественности опухолей ЦНС по классификации ВОЗ 2007 г.

Методика проведения локальной химиотерапии

Все оперативные вмешательства выполнялись с использованием микрохирургической техники под эндотрахеальным наркозом. За 30 мин до завершающего этапа операции в условиях операционной (ex tempore) готовили химиопрепарат. Для этого к порошкообразному лиофильно высушенному препарату «Темодекс», содержащему 100 мг темозоломида, предварительно помещенному в стерильную емкость, добавляли 12 мл стерильной воды для инъекции. В результате в течение 5–7 мин «Темодекс» приобретал гелевую консистенцию, которая в финальном объеме составляла 30 см³. После гемостаза в сформировавшуюся полость в результате удаления опухоли помещали препарат. Твердую мозговую оболочку ушивали, костный лоскут укладывали на место.

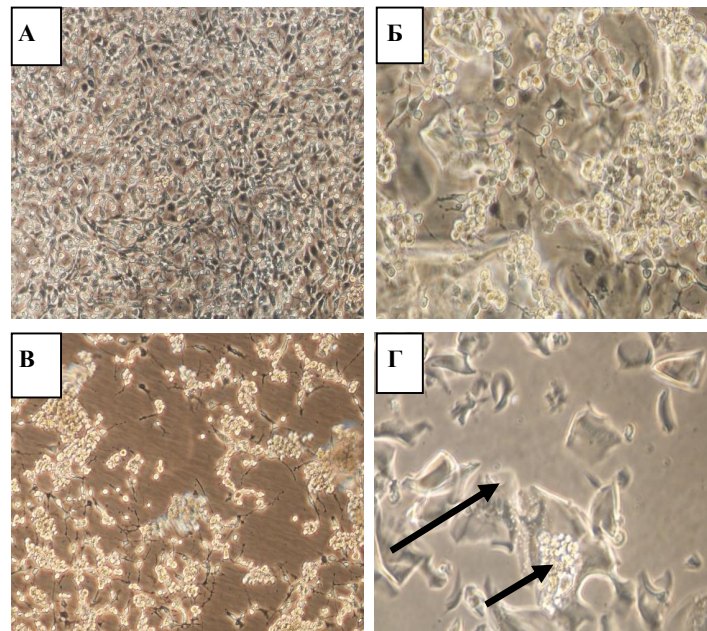
Обработку результатов исследования и статистический анализ осуществляли с использованием пакета лицензионных прикладных программ «STATISTICA for Windows» (версия 10.0), Biostat 4.03. Нормальность распределения признака в выборке определяли по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различия данных, характеризующих качественное распределение признака в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия: критерий хи-квадрат (χ^2). Для малых выборок использовали точный критерий Фишера. Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали метод непараметрической статистики Манна – Уитни (U). Влияние фактора на величину показателя определяли методом однофакторного дисперсионного анализа (Anova), Крускала – Уоллиса. Для анализа выживаемости в группах использовали вариант непараметрического критерия Уилкоксона, предложенный для неполного наблюдения Геханом и Пето. Оценку показателей выживаемости проводили по методу Каплана – Мейера с оценкой достоверности по логранговому критерию. Результаты исследований считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности действия «Темодекса» на культуры опухолевых клеток

Сравнительные исследования цитостатических и цитотоксических свойств субстанции темозоломида и его иммобилизованной формы «Темодекса» выявили противоопухолевый эффект в культурах разной степени злокачественности при применении препарата в дозе от 75 до 300 мкг/мл и отсутствие цитотоксического действия матрицы препарата – высоко-замещенного фосфата декстрана. Установлено, что «Темодекс», по сравнению с субстанцией темозоломида, во всех культурах обладает более пролонгированной цитотоксичностью, которая протекает дольше на 2–7 сут., при равной эффективности ($p < 0,05$).

На рисунке 1 продемонстрировано развитие цитодеструктивных процессов в культурах крысиной глиомы С6 в условиях 48–96 ч инкубации с субстанцией темозоломида и лекарственного средства «Темодекс». Часть клеток округлялись, теряли межклеточные контакты. Наблюдалось укорочение и деструкция клеточных отростков. Другая часть клеток, наоборот, имела увеличенные размеры, т.е. эти клетки гипертрофированы, с просветленным ядерным веществом.



А – контрольная культура глиомы крысы С6, 5-е сутки роста *in vitro*;
В – цитодеструкция в культуре С6 на 3-и сутки после добавления в питательную среду 300 мкг/мл субстанции темозоломида; Б, Г – развитие цитодеструктивных изменений в культуре С6 на 4-е (Б) и 5-е (Г) сутки после добавления «Темодекса» в дозе 300 мкг/мл

Рисунок 1. – Цитотоксическое действие субстанции темозоломида и «Темодекса» в культурах глиомы крысы С6 (длинная стрелка – частицы гидрогеля высокозамещенного фосфата декстрана в процессе биодеградации, короткая стрелка – остатки разрушенного монослоя клеток; фазово-контрастная микроскопия, ув. ×200)

В культурах, инкубированных с субстанцией темозоломида, цитодеструкция клеток наступала раньше, на 2–3-и сутки после внесения темозоломида, в то время как в культуре, инкубируемой с «Темодексом», островыраженная цитодеструкция наблюдалась на 3–4-е сутки.

Влияние интрацеребрального введения «Темодекса» и высокозамещенного фосфата декстрана на общее состояние лабораторных животных

Локальное интрацеребральное введение «Темодекса» и высокозамещенного фосфата декстрана по сравнению с контролем привело к преходящей (7-е сутки после операции) активации ориентировочно-исследовательского поведения животных, которая нивелировалась к 14–30-м суткам ($p < 0,05$). Гематологические показатели указывают на отсутствие системной токсичности на основные системы жизнеобеспечения ($p < 0,05$).

Морфологическое исследование головного мозга животных после введения исследуемых соединений

Патоморфологические изменения в ткани мозга лабораторных животных при интрацеребральном введении «Темодекса» в выбранные сроки наблюдения были аналогичны тем, что наблюдались при имплантации высокозамещенного фосфата декстрана, за исключением умеренного нарастания перифокальной деструкции нервной ткани в случае применения «Темодекса» к 21-м суткам после операции.

Общая характеристика раннего послеоперационного периода пациентов

У большинства пациентов в обеих группах общемозговая симптоматика (головная боль, тошнота, рвота, головокружение) регрессировала на 2–3-и сутки после операции. Заживление операционной раны происходило первичным натяжением. Длительность пребывания пациентов в стационаре в основной группе составляла $22,3 \pm 0,91$ сут., в контрольной – $24,5 \pm 0,64$ сут. ($p < 0,05$). Анализ динамики статуса пациентов показал, что после тотального удаления опухолей конвекситальной распространенности компенсированное состояние было у большинства пациентов и контрольной, и основной группы ($p < 0,05$). Гематологические показатели указывают на отсутствие системной токсичности у пациентов основной группы по отношению к группе контроля ($p < 0,05$).

Нейровизуализационные особенности в послеоперационном периоде при применении локальной химиотерапии

По результатам нейрорадиологического мониторинга в послеоперационном периоде у пациентов к 6 месяцам наблюдения происходила полная биодеградация препарата. Уменьшение размеров послеоперационной полости отмечалось через 3 мес. при радикальном удалении опухоли. Локальный отек в зоне резецированной опухоли после имплантации препарата регрессировал к 10-м суткам. Средний объем послеоперационной полости по данным нейровизуализации на 2-е сутки после операции составил $35 \pm 3,28$ см³,

следовательно локальная химиотерапия может проводиться пациентам с объемом опухоли не меньше 35 см^3 . Это позволяет поместить весь препарат в ложе резецированной опухоли и тем самым уменьшить локальный отек в послеоперационном периоде.

Патоморфология нейроэпителиальных опухолей головного мозга при применении локальной химиотерапии

Анализ биопсийного материала у повторно оперированных пациентов и умерших в раннем послеоперационном периоде (причина смерти – тромбоэмболия легочной артерии) позволил выявить выраженный некроз клеток опухоли вокруг остаточных масс «Темодекса». О некрозе, обусловленном действием именно «Темодекса», свидетельствует следующее. Во-первых, его анатомическая близость к зоне расположения препарата. Во-вторых, отсутствие вокруг некротических изменений клеточных палисадообразных структур, которые характерны для некрозов опухоли. В-третьих, такая выраженная лейкоцитарная инфильтрация отсутствует в опухолях, не подвергшихся локальной химиотерапии. В-четвертых, в ткани опухоли наблюдались значительные дистрофические изменения паренхиматозных клеток, что также свидетельствует о противоопухолевом воздействии препарата. В-пятых, макрофагальная реакция выражена в случаях применения «Темодекса» и не отмечена, когда не проводилась ЛХТ.

Осложнения и летальность в раннем послеоперационном периоде

Осложнения (кровоизлияние в ложе резецированной опухоли, менингит) отмечались в 9,7% (4 чел.) и в 12,7% (12 чел.) случаев в основной и контрольной группах соответственно. Объем кровоизлияний ($15,0 \text{ см}^3$ и $27,0 \text{ см}^3$) и их клинические проявления у 2 из 3 пациентов, получивших локальную химиотерапию, не потребовали ревизии зоны оперативного вмешательства. У 1 пациента через 2 мес. сформировалась послеоперационная киста с жидкостным компонентом объемом $42,0 \text{ см}^3$, что потребовало повторного хирургического вмешательства с целью эвакуации содержимого и ревизии послеоперационной полости. При патоморфологическом исследовании ложа неоплазмы продолженного роста опухоли не наблюдалось. Асептический менингит был диагностирован на основании изменений в ликворе (лимфоцитарный плеоцитоз) и наличия менингеального синдрома. Пациент получал симптоматическую терапию, на 5-е сутки отмечался регресс менингеального синдрома и лимфоцитарного плеоцитоза в ликворе.

В таблице 2 представлены причины летальных исходов пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 2. – Причины и частота летальных исходов пациентов исследуемых групп в раннем послеоперационном периоде, % (абс.)

Причина летального исхода	Основная группа, n=41	Контрольная группа, n=95
Отек и дислокация головного мозга	–	3,2 (3)
Тромбоэмболия легочной артерии	4,9 (2)	2,1 (2)

В контрольной группе отек и дислокация головного мозга, осложнившие развитие кровоизлияний в ложе удаленной опухоли и гнойный менингит, привели к летальному исходу в 3,2% случаев (3 чел.). Тромбоэмболия легочной артерии послужила причиной летального исхода в 4,9% случаев (2 чел.) в основной и в 2,1% (2 чел.) – в контрольной группе.

Анализ общей выживаемости

Отследить конечные точки исследования удалось у 128 пациентов с внутримозговыми опухолями: 39 пациентов основной и 89 пациентов контрольной группы.

Эффективность лечения дополнительно проанализирована путем стратификации пациентов на отдельные группы сравнения в зависимости от патоморфологии опухолевого процесса, радикальности оперативного вмешательства, распространения опухоли и возраста пациента. Ко времени анализа результатов исследования (октябрь 2015 г.) в основной группе продолжали наблюдаться 10 пациентов (25,6%), умерло 29 (74,4%). В контрольной группе умерло 84 (94,4%), в живых остались 5 пациентов (5,6%) ($\chi^2=10,5$, $p=0,001$).

Как видно из рисунков 2 и 3, применение локальной химиотерапии увеличивает выживаемость пациентов с G II–IV опухолями с 42,0 (31,0–57,2) до 78,6 (53,4–119,0) нед. (WW=22,0, $p=0,000$).

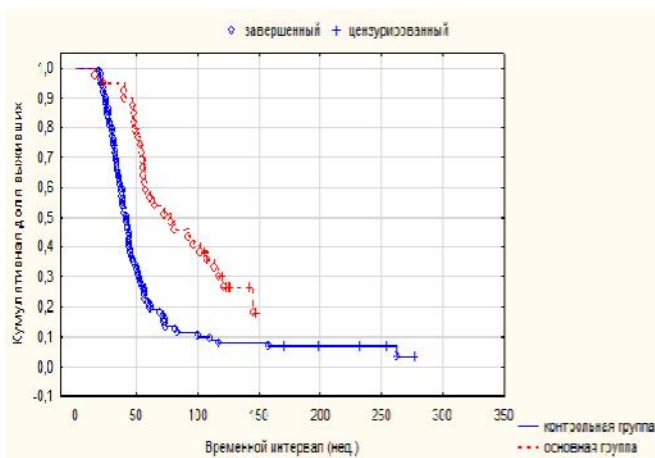


Рисунок 2. – Общая выживаемость пациентов с Grade II–IV опухолями головного мозга в зависимости

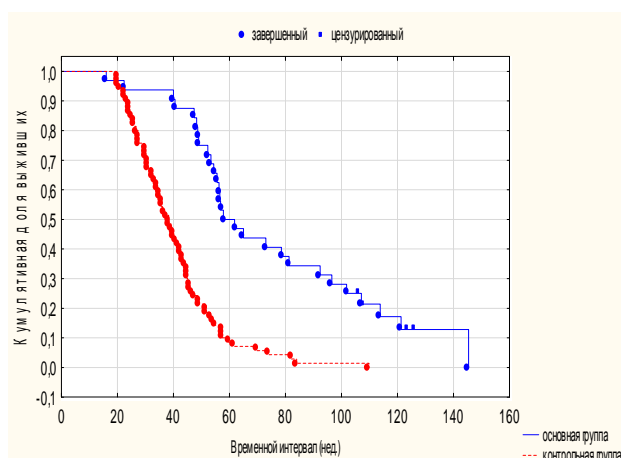


Рисунок 3. – Общая выживаемость пациентов с Grade IV опухолями головного мозга в зависимости

от используемой технологии лечения

от используемой технологии лечения

Выживаемость пациентов с G III–IV опухолями увеличилась с 39,1 (30,1–49,0) до 61,9 (52,3–105,9) нед. (WW=27,0, p=0,000), пациентов с G IV опухолями – с 38,4 (19,7–109,8) до 59,9 (16,0–145,4) нед. (WW=25,9, p=0,000).

Данные по общей выживаемости пациентов основной и контрольной группы с G II–IV опухолями, с высокозлокачественными G IV опухолями, выживаемости в зависимости от радикальности резекции G III–IV опухолей, выживаемости в зависимости от распространенности G III–IV опухолей, выживаемости пациентов различных возрастных категорий представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Выживаемость пациентов с нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации, нед., Me (ДИ 25–75%)

Признак		Основная группа, n=39	Контрольная группа, n=89	Достоверность различий
Степень злокачественности	G II–IV	78,6 (53,4–119,0)	42,0 (31,0–57,2)	WW=22,0, p=0,000
	G III–IV	61,9 (52,3–105,9)	39,1 (30,1–49,0)	WW=27,0, p=0,000
	G IV	59,9 (16,0–145,4)	38,4 (19,7–109,8)	WW=25,9, p=0,000
Объем резекции опухоли (G III–IV)	тотальная	73,0 (56,2–105,8)	43,4 (32,3–53,1)	WW=17,7, p=0,000
	субтотальная	68,9 (50,9–119,1)	39,0 (30,2–49,3)	WW=6,7, p=0,003
Распространенность опухоли (G III–IV)	конвекситальная	78,6 (54,4–105,9)	40,0 (32,1–48,6)	W=15,4, p=0,000
	паравентрикулярная	59,1 (44,7–93,1)	33,4 (24,3–47,7)	WW=5,59, p=0,015
Возраст, лет	40–60	65,0 (49,0–101,9)	40,5 (30,4–50,7)	WW=12,3, p=0,000
	более 60	57,8 (52,3–105,9)	35,4 (28,8–43,7)	WW=11,7, p=0,000

Выживаемость пациентов с G III–IV опухолями при тотальном удалении увеличилась с 43,4 (32,3–53,1) до 73,0 (56,2–105,8) нед. (WW=17,7, p=0,000), при субтотальном – с 39,0 (30,2–49,3) до 68,9 (50,9–119,1) нед. (WW=6,7, p=0,003).

При конвекситальном распространении G III–IV опухоли выживаемость увеличилась с 40,0 (32,1–48,6) до 78,6 (54,4–105,9) нед. (WW=15,4, p=0,000), при паравентрикулярном – с 33,4 (24,3–47,7) до 59,1 (44,7–93,1) нед. (WW=5,5, p=0,015).

В возрастной категории от 40 до 60 лет выживаемость пациентов с G III–IV опухолями увеличилась с 40,5 (30,4–50,7) до 65,0 (49,0–101,9) нед. (WW=12,3, p=0,000), старше 60 лет – с 35,4 (28,8–43,7) до 57,8 (52,3–105,9) нед. (WW=11,7, p=0,000).

Кумулятивная доля выживших пациентов основной группы с G II–IV опухолями при одногодичном наблюдении составила 76,9%, контрольной – 33,3% (WW=19,6, p=0,0001), с G III–IV опухолями – 72,7% и 20,8% в основной и контрольной соответственно (WW=20,6, p=0,000). При двухгодичном наблюдении доля выживших пациентов основной группы с G II–IV опухолями составила 38,5%, контрольной – 10,1% (WW=23,2, p=0,0001), с G III–IV опухолями доля

выживших пациентов основной группы – 27,7%, контрольной – 1,3% (WW=26,3, p=0,000).

Анализ бессобытийной выживаемости

В таблице 4 представлена длительность бессобытийной выживаемости пациентов основной и контрольной групп с G II–IV опухолями.

Таблица 4. – Бессобытийная выживаемость пациентов с G II–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения, нед., Me (ДИ 25–75%)

Степень злокачественности	Основная группа, n=39	Контрольная группа, n=89	Достоверность различий
G II–IV	69,0 (47,0–111,0)	35,0 (27,0–48,0)	WW=22,2, p=0,000
G III–IV	59,0 (46,0–99,0)	34,0 (26,0–41,0)	WW=26,0, p=0,000
G IV	56,0 (45,5–96,5)	31,5(24,0–40,0)	WW=26,2, p=0,000

Установлено достоверное увеличение длительности бессобытийной выживаемости пациентов основной группы по сравнению с контрольной с G II–IV опухолями с 35,0 (27,0–48,0) до 69,0 (47,0–111,0) нед. (WW=22,2, p=0,000), с G III–IV опухолями – с 34,0 (26,0–41,0) до 59,0 (46,0–99,0) нед. (WW=26,0, p=0,000), с G IV опухолями – с 31,5 (24,0–40,0) до 56,0 (45,5–96,5) нед. (WW=26,2, p=0,000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено, что «Темодекс» по сравнению с субстанцией темозоломида в исследованных опухолевых культурах клеток обладает пролонгированной (до 2–7 сут.), дозозависимой (в диапазоне от 75 до 300 мкг/мл) цитотоксичностью (p<0,05). По мере биодegradации матрицы высокозамещенного фосфата декстрана высвобождается активная субстанция – темозоломид, обеспечивая пролонгированное антипролиферативное действие на опухолевые клетки. Наблюдаемая различная степень выраженности противоопухолевых эффектов в культурах глиом и глиобластом человека и животных при инкубации с исследуемыми соединениями свидетельствует о разной степени чувствительности опухолевых клеток к «Темодексу» и активному действующему веществу лекарственного средства – темозоломиду. Наибольшие противоопухолевые эффекты отмечены в культуре клеток глиомы С6, наименьшие – в культуре глиомы человека U–251MG (p<0,05). «Темодекс» не оказывал выраженного воздействия на поведенческую активность лабораторных животных, что указывает на отсутствие как у высокозамещенного фосфата декстрана, так и у темозоломида нейротоксического действия (p<0,05). Стабильность гематологических показателей свидетельствует об отсутствии

системного токсического воздействия на органы и ткани лабораторных животных ($p < 0,05$) [1–4, 13–19, 22].

2. Разработанная технология лечения нейроэпителиальных ОГМ, включающая локальную химиотерапию лекарственным средством «Темодекс», удовлетворительно переносится пациентами. В раннем послеоперационном периоде не отмечено ухудшения состояния пациентов при оценке по шкале Карнофского и системе ECOG-ВОЗ по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$). При сравнении количества осложнений и летальных исходов в раннем послеоперационном периоде у пациентов основной и контрольной групп не выявлено статистически значимых различий [6–8, 20, 23, 25].

3. Технология комбинированного лечения нейроэпителиальных ОГМ с применением локальной химиотерапии «Темодексом» увеличивает выживаемость пациентов с G II–IV опухолями с 42,0 (31,0–57,2) до 78,6 (53,4–119,0) нед. (WW=22,0, $p=0,000$), с G III–IV опухолями – с 39,1 (30,1–49,0) до 61,9 (52,3–105,9) нед. (WW=27,0, $p=0,000$), с опухолями G IV – с 38,4 (19,7–109,8) до 59,9 (16,0–145,4) нед. (WW=25,9, $p=0,000$). Бессобытийная выживаемость пациентов с G II–IV опухолями увеличивается с 35,0 (27,0–48,0) до 69,0 (47,0–111,0) нед. (WW=22,2, $p=0,000$), с G III–IV опухолями – с 34,0 (26,0–41,0) до 59,0 (46,0–99,0) нед. (WW=26,0, $p=0,000$), с опухолями G IV – с 31,5 (24,0–40,0) до 56,0 (45,5–96,5) нед. (WW=26,2, $p=0,000$) [5, 9–12, 21, 22, 24, 27].

4. Комбинированное лечение пациентов с нейроэпителиальными ОГМ в условиях локальной химиотерапии «Темодексом» способствует увеличению выживаемости пациентов с G II–IV опухолями при одногодичном наблюдении с 33,3 до 76,9% (WW=19,6, $p=0,000$), с G III–IV опухолями – с 20,8 до 72,7% (WW=20,6, $p=0,000$); при двухгодичном наблюдении: с G II–IV опухолями – с 10,1 до 38,5% (WW=23,2, $p=0,000$), с G III–IV опухолями – с 1,3 до 27,7% (WW=26,3, $p=0,000$). Включение в протоколы комбинированного лечения нейроэпителиальных ОГМ локальной химиотерапии пациентов с G III–IV опухолями при тотальном удалении способствует повышению выживаемости с 43,4 (32,3–53,1) до 73,0 (56,2–105,8) нед. (WW=17,7, $p=0,000$), при субтотальном – с 39,0 (30,2–49,3) до 68,9 (50,9–119,1) нед. (WW=6,7, $p=0,003$). При конвексимальном распространении с G III–IV опухолями выживаемость увеличилась с 40,0 (32,1–48,6) до 78,6 (54,4–105,9) нед. (WW=15,4, $p=0,000$), при паравентрикулярном – с 33,4 (24,3–47,7) до 59,1 (44,7–93,1) нед. (WW=5,5, $p=0,015$). У пациентов с G III–IV опухолями от 40 до 60 лет выживаемость увеличилась с 40,5 (30,4–50,7) до 65,0 (49,0–101,9) нед. (WW=12,3, $p=0,000$), у пациентов старше 60 лет – с 35,4 (28,8–43,7) до 57,8 (52,3–105,9) нед. (WW=11,7, $p=0,000$) [9, 26, 27].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработанная технология комбинированного лечения нейроэпителиальных ОГМ с применением локальной химиотерапии «Темодексом» может быть использована в рутинной практике специализированных нейрохирургических стационаров, что позволит повысить общую и бессобытийную выживаемость пациентов [9–11, 19, 20, 22, 25–27].

2. Результаты диссертационного исследования способны послужить методологической основой для последующих научных исследований в области нейроонкологии [1–5, 11–18, 20].

3. Разработанные в работе теоретические положения и совокупности конкретных предложений могут быть применены в дальнейшей разработке противоопухолевых препаратов для локальной химиотерапии с программируемым высвобождением активной субстанции [1–4, 11, 12].

4. Научные результаты исследования внедрены и используются в практике работы нейрохирургического отделения УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, а также в учебном процессе при подготовке студентов, клинических ординаторов по программе обучения по дисциплине «Неврология и нейрохирургия» [8, 10, 19, 20, 22, 25–27].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в рецензируемых научных журналах**

1. Использование культур опухолевых клеток ЦНС для изучения механизмов противоопухолевой активности Темозоломида, иммобилизованного на высокозамещенном фосфате декстрана (доклиническое исследование) / И.И. Сакович, А.С. Федулов, З.Б. Квачева, **Д.П. Веевник**, И.В. Пыко // Мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 79–81.
2. Сравнительные исследования противоопухолевой активности препарата «Темодекс» в различных перевиваемых линиях клеток глиом человека и животных / **Д.П. Веевник**, З.Б. Квачева, А.С. Федулов, С.А. Беляев, Т.Л. Юркштович, В.Н. Калюнов, Н.Г. Антоневиц, П.М. Бычковский, А.А. Боровский // Новости мед.-биол. наук. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 38–46.
3. Доклиническое исследование токсикофармакологических свойств темозоломида, иммобилизованного на высокозамещенном фосфате декстрана, для локальной химиотерапии опухолей центральной нервной системы. Часть 1. Острая токсичность / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, В.А. Иванютин, В.Л. Недорезов, С.А. Гузов, А.А. Боровский, С.А. Беляев, Т.Л. Юркштович, П.М. Бычковский, Д.А. Церковский // Рецепт. – 2013. – № 2. – С. 53–64.
4. Доклиническое исследование токсикофармакологических свойств темозоломида, иммобилизованного на высокозамещенном фосфате декстрана, для локальной химиотерапии опухолей центральной нервной системы. Часть 2. Изучение нейротоксичности / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, В.А. Иванютин, В.Л. Недорезов, С.А. Гузов, А.А. Боровский, С.А. Беляев, Т.Л. Юркштович, П.М. Бычковский // Рецепт. – 2013. – № 3. – С. 77–87.
5. **Веевник, Д.П.** Проблемы и перспективы интраоперационной химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга / Д.П. Веевник // Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук. – 2014. – № 3. – С. 113–123.
6. Патоморфологические изменения в головном мозге пациентов с нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации в условиях применения локальной химиотерапии. Часть 1. Патоморфоз опухолей головного мозга по данным гистологических исследований / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, С.А. Гузов, О.И. Солодкая, Т.Л. Юркштович // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – № 1. – С. 43–55.
7. Патоморфологические изменения в головном мозге пациентов с нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации в условиях применения локальной химиотерапии. Часть 2. Нейровизуализационные паттерны / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, О.О. Комаровская, Т.И. Короткая, Т.Л. Юркштович // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – № 1. – С. 56–63.
8. Применение локальной химиотерапии при злокачественных опухолях головного мозга. Часть 1. Особенности нейрохирургической интервенции и течения послеоперационного периода у пациентов с опухолями

головного мозга в условиях локальной химиотерапии / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, А.А. Боровский, А.А. Шамкалович, Т.Л. Юркштович, Н.К. Юркштович // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 22–34.

9. **Веевник, Д.П.** Применение локальной химиотерапии при злокачественных опухолях головного мозга. Часть 2. Эффективность лечения пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга в условиях интраоперационной локальной химиотерапии / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, Т.Л. Юркштович // Инновационные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 35–50.

Тезисы

10. Локальная химиотерапия злокачественных опухолей головного мозга с применением темозоломида на фосфат – целлюлозе / И. И. Сакович, Ф.В. Олешкевич, А.С. Федулов, **Д.П. Веевник**, М.С. Сельский, Е.Л. Толпекин, Н.К. Юркштович, С.А. Беляев, Ф.Н. Капуцкий // Поленовские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 11–13 апр. 2006 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В. П. Берснева [и др.]. – СПб., 2006. – С. 223.

11. Полимер темозоломида на основе высокозамещенного фосфата декстрана в комбинированном лечении злокачественных и рецидивных опухолей головного мозга / И.И. Сакович, Ф.В. Олешкевич, А.С. Федулов, Н.К. Юркштович, С.А. Беляев, Ф.Н. Капуцкий, **Д.П. Веевник** // IV съезд нейрохирургов России : материалы, Москва, 18–22 июня 2006 г. / Ассоц. нейрохирургов России. – М., 2006. – С. 213–214.

12. Федулов, А. С. Интраоперационная локальная химиотерапия злокачественных опухолей головного мозга с применением темозоломида на основе фосфорилированных полисахаридов / А.С. Федулов, **Д.П. Веевник** // Заболевания экстрапирамидной системы и пограничные состояния : материалы V Респ. школы по неврологии для молодых специалистов, Брест, 20–21 мая 2006 г. – Брест, 2006. – С. 90.

13. Изучение лекарственной формы темозоломида на основе высокозамещенного фосфата декстрана / Н. К. Юркштович, С.А. Беляев, Н.В. Голуб, Т.Л. Юркштович, Ф.Н. Капуцкий, **Д.П. Веевник** // Рос. биотерапевт. журн. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 53.

14. Локальный цитотоксический эффект темодала, связанного с высокозамещенным фосфатом декстрана в эксперименте / И. И. Сакович, З.Б. Квачева, А.С. Федулов, Ф.В. Олешкевич, **Д.П. Веевник**, Т.Л. Юркштович, И.С. Пыко, Т.В. Жукова, С.А. Беляев, В.С. Шкодик // Поленовские чтения-2007 : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 24–27 апр. 2007 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В. П. Берснева [и др.]. – СПб., 2007. – С. 217–218.

15. Токсикологическая безопасность Темодекса (темозоломида, иммобилизованного на вискозаминном фосфате дестрана), доклиническое экспериментальное исследование *in vivo* / Ф.В. Олешкевич, А.С. Федулов, И.И. Сакович, Т.В. Жукова, **Д.П. Веевник**, И.В. Пыко, В.В. Алексеевец // Поленовские чтения-2009 : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 22–24 апр. 2009 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В. П. Берснева [и др.]. – СПб., 2009. – С. 281–283.

16. Оценка токсикологической безопасности препарата для локальной химиотерапии глиом головного мозга / **Д.П. Веевник**, В.А. Иванютин, А.А. Боровский, А.С. Федулов, С.А. Гузов, А.В. Борисов, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев // Поленовские чтения-2011: материалы Всерос. науч.-практ. конф. Санкт-Петербург, 19–22 апр. 2011 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В. П. Берснева [и др.]. – СПб., 2011. – С. 304.

17. Исследование противоопухолевой цитотоксической активности препарата для локальной химиотерапии глиом головного мозга на перевиваемых культурах опухолевых клеток / З.Б. Квачева, А.С. Федулов, **Д.П. Веевник**, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев, А.А. Боровский // Поленовские чтения-2011 : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 19–22 апр. 2011 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В.П. Берснева [и др.]. – СПб., 2011. – С. 314–315.

18. Изучение специфической активности противоопухолевого препарата «Темодекс» субстанции темозоломида на культурах клеток / **Д.П. Веевник**, З.Б. Квачева, А.С. Федулов, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев, А.А. Боровский // Отечественные противоопухолевые препараты : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 17 мая 2012 г. [опубл. в журн.] Онкол. журн. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 15.

19. Исследование токсикологической безопасности противоопухолевого препарата «Темодекс» / **Д.П. Веевник**, В.А. Иванютин, А.С. Федулов, А.А. Боровский, С.А. Гузов, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев, А.В. Борисов // Отечественные противоопухолевые препараты : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 17 мая 2012 г. [опубл. в журн.] Онкол. журн. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 14–15.

20. Предварительные результаты применения препарата «Темодекс» для локальной химиотерапии опухолей головного мозга / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, А.А. Боровский, А.В. Шамкалович, С.А. Гузов, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев, П.М. Бычковский // Отечественные противоопухолевые препараты : материалы Бело-Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 23–25 мая 2013 г. [опубл. в журн.] Рос. биотерапевт. журн. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 17.

21. Первый опыт применения препарата «Темодекс» для локальной химиотерапии опухолей головного мозга / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, А.А. Боровский, А.В. Шамкалович, С.А. Гузов, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев,

П.М. Бычковский // V съезд нейрохирургов Украины : тез. докл., Ужгород, 25–28 июля 2013 г. – Ужгород, 2013. – С. 155–156.

22. Интраоперационная локальная химиотерапия злокачественных опухолей головного мозга с использованием препарата «Темодекс» / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, А.А. Боровский, А.В. Шамкалович, С.А. Гузов, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев, В.В. Комар, Н.К. Юркштович, Т.В. Трухачева, С.В. Шляхтин // Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 20–21 марта 2014 г. [опубл. в журн.] Рос. биотерапевт. журн. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 71.

23. Получение новой пролонгированной формы темозоломида / В.О. Мирончик, Т.Л. Юркштович, Н.К. Юркштович, А. Алиновская, **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, П.М. Бычковский, Д.А. Адамчик // Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 20–21 марта 2014 г. [опубл. в журн.] Рос. биотерапевт. журн. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 112.

24. Комбинированное лечение злокачественных опухолей головного мозга на фоне интраоперационной локальной химиотерапии «Темодекс» / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, А.А. Боровский, А.В. Шамкалович, Т.Л. Юркштович // Поленовские чтения-2015 : материалы 14 Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 15–17 апр. 2015 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В. П. Берснева [и др.]. – СПб., 2015. – С. 121.

25. Нейровизуализация в послеоперационном периоде у пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга на фоне интраоперационной локальной химиотерапии препаратом темодекс / **Д.П. Веевник**, А.С. Федулов, О.О. Комаровская, Т.И. Короткая, А.А. Боровский // Поленовские чтения-2015 : материалы 14 Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 15–17 апр. 2015 г. / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т ; под ред.: В. П. Берснева [и др.]. – СПб., 2015. – С. 121–122.

26. **Wiejewnik, D.** Analiza pozostawania przy życiu pacjentów z pierwotnymi nowotworami neuroepitelialnymi mózgu na tle lokalnej interoperacyjnej chemioterapii temodeksem (Survival analysis in the population of patients with primary neuroepithelial brain tumors treated with local intraoperative chemotherapy with Temodex) / D. Wiejewnik, A. Fiedułow // 42nd Congress of the Polish Neurosurgical Society and Deutsche Gessellschaft für Neurochirurgie, Lublin, 23–26 September, 2015. – Lublin, 2015. – P. 14.

Патенты

27. Способ комбинированного лечения злокачественной опухоли головного мозга : пат. № 11838 Респ. Беларусь, МПК А 61К 31/4162 / И.И. Сакович, А.С. Федулов, **Д.П. Веевник**, М.С. Сельский, Т.Л. Юркштович, С.А. Беляев; заявитель Белорус. гос. мед. ун-т. – № а 20070234; заявл. 05.03.2007 ; опубл. 30.04.09// Афіцыйны б юл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 4. – С. 73–74.

РЭЗІЮМЭ**Вееўнік Дзмітрый Пятровіч****Камбінаванае лечэнне
нейраэпітэліяльных пухлінаў галаўнога мозгу Grade II–IV
з ужываннем лакальнай хіміятэрапіі «Тэмадэксам»
(клініка-эксперыментальнае даследаванне)**

Ключавыя словы: «Тэмадэкс», унутрымазгавыя пухліны, гліябластома, тэмазаламід, лакальная хіміятэрапія.

Мэта работы: павысіць эфектыўнасць лячэнне пацыентаў з недабраякаснымі нейраэпітэліяльнымі пухлінамі галаўнога мозга супратэнтарыяльнай лакалізацыі падчас ужывання лакальнай хіміятэрапіі «Тэмадэксам».

Метады даследавання: эксперыментальны, клінічны, рэнтгеналагічны, лабараторны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню прадстаўлены эксперыментальныя дадзеныя па ацэнцы антыпраліфератыўных якасцяў лекавага сродку «Тэмадэкс» і яго асобных кампанентаў на клеткавых культурах пухлінаў цэнтральнай нервовай сістэмы лабараторных жывёлаў і чалавека. Выяўлена пралангаванае, дозазалежнае, антыпраліфератыўнае дзеянне супрацьпухліннага лекавага сродку «Тэмадэкс» у параўнанні з субстанцыяй тэмазаламіду на культурах пухлінных клетак рознай ступені злаякаснасці. Даследавана нейратаксічнасць і сістэмная таксічнасць у лабараторных жывёлаў. Атрыманыя вынікі даказваюць адсутнасць сістэмнай таксічнасці «Тэмадэксу» і выяўленага шкоднага ўздзеяння на цэнтральную нервовую сістэму лабараторных жывёлаў. Камбінаванае лячэнне с тэхналогіяй інтраоперацыйнай лакальнай хіміятэрапіі бяспечна і здавальняюча пераносіцца пацыентамі, не суправаджаецца значнымі і ўстойлівымі таксічнымі праявамі. Інтраоперацыйная лакальная хіміятэрапія ў спалучэнні з камбінаванай прамянёвай і хіміятэрапіяй дазваляе палепшыць выжывальнасць і беспадзейную выжывальнасць пацыентаў са злаякаснымі пухлінамі галаўнога мозгу супратэнтарыяльнай лакалізацыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі дысертацыйнага даследавання могуць быць ужытыя ў спецыялізаваных нейрахірургічных аддзяленнях устаноў Рэспублікі Беларусь.

Галіна ўжывання: нейрахірургія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ**Веевник Дмитрий Петрович****Комбинированное лечение
нейроэпителиальных опухолей головного мозга Grade II–IV
с применением локальной химиотерапии «Темодексом»
(клинико-экспериментальное исследование)**

Ключевые слова: «Темодекс», внутримозговые опухоли, глиобластома, темозоломид, локальная химиотерапия.

Цель работы: повысить эффективность лечения пациентов с недоброкачественными нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации при применении локальной химиотерапии «Темодексом».

Методы исследования: экспериментальный, клинический, рентгенологический, лабораторный, статистический.

Полученные результаты и их новизна: впервые представлены экспериментальные данные по оценке антипролиферативных свойств лекарственного средства «Темодекс» и его отдельных компонентов на клеточных культурах опухолей центральной нервной системы лабораторных животных и человека. Выявлено пролонгированное, дозозависимое, антипролиферативное действие противоопухолевого лекарственного средства «Темодекс» по сравнению с субстанцией темозоломида на культурах опухолевых клеток различной степени злокачественности. Исследована нейротоксичность и системная токсичность у лабораторных животных. Полученные результаты доказывают отсутствие системной токсичности «Темодекса» и выраженного повреждающего воздействия на центральную нервную систему лабораторных животных. Комбинированная терапия с технологией интраоперационной локальной химиотерапии безопасна и удовлетворительно переносится пациентами, не сопровождается значимыми и стойкими токсическими проявлениями. Интраоперационная локальная химиотерапия в сочетании с комбинированной лучевой и химиотерапией позволяет улучшить выживаемость и бессобытийную выживаемость пациентов со злокачественными опухолями головного мозга супратенториальной локализации.

Рекомендации по использованию: результаты диссертационного исследования могут быть применены в специализированных нейрохирургических отделениях учреждений Республики Беларусь.

Область применения: нейрохирургия, онкология.

SUMMARY**Veevnik Dmitry****Local chemotherapy with «Temodex» as a combination therapy
for neuroepithelial brain tumours Grade II–IV
(experimental clinical research)**

Key words: «Temodex», intracerebral tumours, glioblastoma, temozolomide, local chemotherapy.

Aim: to increase the efficacy of treatment of patients with malignant neuroepithelial brain tumours of supratentorial localization using local chemotherapy with «Temodex».

Methods: experimental, clinical trials, X-ray method, laboratory tests and statistical data analysis.

Results and novelty: this work reports for the first time the experimental data on antiproliferative properties of a drug «Temodex» and its components on cultured central nervous system tumour cells from experimental animals and humans. A prolonged, dose dependent action of antitumour drug «Temodex» was revealed as compared to temozolomide on cultured tumour cells of different malignancy degrees. Neurotoxicity and systemic toxicity were studied in experimental animals. Obtained results prove the absence of systemic toxicity of «Temodex» and the absence of a pronounced harmful effect on central nervous system of experimental animals. Combination therapy with intraoperative local chemotherapy technology is safe and satisfactorily tolerated by patients, and is not associated with significant and persistent toxic manifestations. The intraoperative local chemotherapy in combination with combined radiotherapy and chemotherapy allows improving the median of survival and the event-free survival of patients with malignant brain tumours of supratentorial localization.

Recommendations for use: results of this dissertational research can be used in practice of advanced neurosurgical clinics of Republic of Belarus.

Field of applications: neurosurgery, oncology.

Подписано в печать 03.05.2016 Формат 60x84_{1/16} Бумага офсетная
Гарнитура Роман Печать цифровая Усл.печ.л. 1,3 Уч.изд.л. 1,4 Тираж 60 экз. Заказ № 2180
ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2
Тел. 284 18 66, 8 029 684 18 66

E-mail: pravo-v@tut.by; pravo642@gmail.com Отпечатано на издательской системе

KONICA MINOLTA в ИООО «Право и экономика»

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное
Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.
в качестве издателя печатных изданий за № 1/185