

**ХАМИТОВА Гульшат Валиевна**

**Экспериментальное обоснование и совершенствование методов лечения  
рака яичников на основе разработки технологий пролонгированной  
лекарственной и локальной физической циторедукции**

14.01.12 – онкология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Уфа-2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

**Научные консультанты:**

Доктор медицинских наук, профессор Ганцев Шамиль Ханафиевич  
Доктор фармацевтических наук, профессор Лиходед Виталий Алексеевич

**Официальные оппоненты:**

Неродо Галина Андреевна, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, ФГУ Ростовский научно-исследовательский институт онкологии, главный научный сотрудник

Моисеенко Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Лечебно-диагностический центр Международного института Биологических систем имени С.М. Березина, руководитель онкологического отделения

Алехин Евгений Константинович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», зав. кафедрой фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Защита состоится 30 мая 2012г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации».

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

И.Р. Рахматуллина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Рак яичников характеризуется сложным, неоднозначным прогнозом, наиболее высокими показателями смертности среди всех других видов гинекологических раков и пятилетней выживаемостью приблизительно 35% (Hauptmann S., Köbel M., 2005). Почти 2/3 пациентов диагностируются в запущенных стадиях болезни, что вызвано неясными клиническими проявлениями и недостатком эффективных ранних методов диагностики. Самый важный прогностический фактор у этих пациентов - остаточная опухоль после первичной операции (Eisenkop S.M., Spirtos N.M., 2006; Tentes A.A., Mirelis C.G., 2006). Лечение в большинстве случаев начинают с циторедуктивной операции, целью которой является максимальное удаление опухоли. Только у небольшого процента больных возможно выполнение оптимальной циторедуктивной операции, с полным удалением опухоли. При значительном поражении диафрагмы, корня брыжейки тонкой кишки, малого сальника, ворот печени, при метастатическом поражении печени, производится субоптимальная или неоптимальная циторедуктивная операция. В послеоперационном периоде проводится химиотерапия, число курсов которой определяется индивидуально, а успех ее зависит от степени циторедукции. В настоящее время стандартом первой линии химиотерапии рака яичников является применение платиносодержащих схем с паклитакселом. Несмотря на выполнение на I этапе оптимальной циторедуктивной операции, по данным рандомизированного исследования GOG, у 70% больных после окончания лечения карбоплатином в комбинации с паклитакселом возникает рецидив заболевания при медиане выживаемости до прогрессирования менее 2 лет и медиане выживаемости после рецидива 23 мес (Guastalla J.P., Pujade-Lauraine E. et al., 1998).

Очевидно, что традиционные, рутинные подходы к лечению больных раком яичников потенциально ограничены, и не позволяют достичь значительного улучшения отдаленных результатов. Успех адьювантной

химиотерапии и выживаемость больных напрямую зависят от степени циторедукции. Одним из способов повышения степени циторедукции при раке яичников является использование физических методов, одним из которых является использование ультразвука высокой частоты, обладающего канцерицидным эффектом при сфокусированном действии. В экспериментах установлено, что при направленном воздействии ультразвук высокой частоты вызывает необратимые структурные изменения в опухоли (Буров А.К., Андреевская Г.Д., 1956; Дмитриева Н.П., 1960; Леонтьева О.С., 2007). В РФ имеется опыт применения сонодеструкции в клинической онкологии с целью улучшения стадирования рака (Леонтьева О.С., 2007); ультразвуковая лимфодиссекция применялась для улучшения функциональных результатов мастэктомии (Тясто И.В., 2005), но потенциально метод может быть лечебным операционным вмешательством, обладающим значительным канцерицидным эффектом. Преимуществом метода сонотумордеструкции, который может быть использован для увеличения степени циторедукции при раке яичников, является возможность направленного, сфокусированного подведения канцерицидной дозы ультразвука высокой частоты непосредственно к остаточным опухолям, для минимизации их объема (Deppe G., Malviya V.K., 1989; Adelson M.D., 1995; van Dam P.A., Tjalma W. et al., 1996).

Прогрессия рака яичников на фоне химиотерапии препаратами платины или рецидив вскоре после завершения терапии являются поводом перевода больных на II линию химиотерапии или резервные схемы, не отличающиеся, однако, высокой эффективностью. Одной из причин раннего рецидивирования рака яичников является развитие лекарственной устойчивости к препаратам платины. При экспериментальном изучении механизмов устойчивости к препаратам платины наиболее значимыми являлись следующие: нарушение процессов распознавания повреждений ДНК вследствие неполноценных механизмов репарации спаячных оснований; повышенная инактивация реактогенных соединений платины глутатионом; утрата функции гена p53; значительно повышенная экспрессия

антиапоптозных генов. Точно установлено, что препараты платины в сочетании с 5-фторурацилом обладают синергичным эффектом, приводящим к увеличению степени цитотоксичности в клеточных линиях рака яичников человека в эксперименте *in vitro* и *in vivo* (Scanlon K.J., Lu Y. et al., 1988; Shirasaka T., Shimamoto Y. et al., 1991; Raymond E., Buquet-Fagot C. et al., 1997; Tanaka T., Masuda H. et al., 2001), а в клинических исследованиях доказан синергичный эффект оксалиплатина и 5-фторурацила при раке ободочной кишки. В экспериментах доказано график-зависимое, полное аннулирование платиновой резистентности при помощи 5-фторурацила, которое приписывается его ингибирующим эффектам в отношении клеточных уровней глутатиона, и в отношении восстановления аддуктов платина-ДНК (Esaki T., Nakano S. et al., 1996). В рандомизированных исследованиях в комбинации с препаратами платины 5-фторурацил демонстрировал общий объективный эффект 30% при лечении больных с платино-чувствительными рецидивами (Sundar S., Symonds R.P., 2004), а применение режима Folfox, у платино-рефрактерных больных привело к общему объективному ответу, согласно критериям RECIST, в 29 % случаев, и к стабилизации болезни дополнительно у 29 % пациентов, с управляемым профилем токсичности (Rosa D.D., Awada A., 2008). Реализация основного принципа противоопухолевой химиотерапии - дозозависимости эффекта при распространенном раке яичников была достигнута в ряде исследований в результате применения высоких доз 5-фторурацила в комбинации с другими цитостатиками в локальном и системном режимах, продленных инфузий (Goodman HM, Dottino PR. et al., 1988; Louvet C., De Gramont A. et al., 1992; Reed E., Jacob J. et al., 1992; Look K.Y., Muss H.B. et al., 1995; Muggia F.M., Jeffers S. et al., 1997; Gladieff L., Chatelut E. et al., 1999; Saga Y., Suzuki M. et al., 2000; Kokawa K., Umesaki N. et al., 2008). С учетом изложенных позиций, одним из способов повышения эффективности лечения распространенных форм рака яичников может явиться создание локального депо высокой концентрации химиопрепарата, обладающего синергичным эффектом с

препаратами платины, назначаемых в системном режиме. Значимость локальной пролонгированной химиотерапии в комбинации с системным адъювантным стандартным лечением возрастает в связи с ростом циторедуктивных и мультиорганных операций в онкогинекологии. Данное направление обладает научной новизной, что подтверждается отсутствием на фармацевтическом рынке противоопухолевых препаратов с пролонгированным действием для локальной химиотерапии. Таким образом, современная лечебная стратегия при распространенном раке яичников должна носить мультимодальный характер с применением основных и дополнительных методов лечения, повышающих степень циторедукции.

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения рака яичников на основе разработки мультимодальной лечебной тактики с включением технологий пролонгированной лекарственной и физической циторедукции.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать показатели заболеваемости и результаты стандартного лечения больных раком яичников.
2. Показать возможности и внедрить методы физической аблации при лечении рака яичников:
  - В эксперименте изучить степень циторедукции при использовании ультразвуковой техники;
  - В клинике апробировать метод ультразвуковой циторедукции для обработки областей повышенного имплантационного метастазирования и брюшинного покрова;
3. Совершенствовать методику локорегионарной химиотерапии с 5-фторурацилом для лечения рака яичников:
  - Разработать состав лекарственного средства, обладающего необходимыми свойствами для пролонгированной химиотерапии;
4. В эксперименте на лабораторных животных доказать возможность эффективной пролонгированной химиотерапии.

5. В эксперименте с перевивными опухолями доказать противоопухолевую активность разработанной лекарственной формы.

6. На основании полученных данных усовершенствовать методы лечения больных распространенным раком яичников с использованием технологий пролонгированной лекарственной и локальной физической циторедукции.

### **Научная новизна**

Разработаны показания и противопоказания, методика сонотумордеструкции у больных раком яичников.

Дано научное обоснование применения технологии сонотумордеструкции при раке с небольшим количеством стромальных элементов. При сравнении степени повреждения различных типов рака с высокой и низкой степенью десмопластичности при раке с большим количеством стромы установлено преобладание признаков кавитационного расслоения тканей, а при раке с небольшим количеством стромы преобладали некротические изменения.

Разработан состав пролонгированной лекарственной формы 5-фторурацила, обеспечивающий постоянный уровень 5-фторурацила в крови экспериментальных животных и оптимальную концентрация химиопрепарата в течение шести недель эксперимента.

Впервые установлено, что введение пролонгированной лекарственной формы 5-фторурацила в различные ткани экспериментальных животных формирует депо препарата с формированием зрелых гистиоцитарно-макрофагальных липогранулем.

Получены новые научные данные о высокой противоопухолевой активности пролонгированной лекарственной формы, содержащей 5-фторурацил, в эксперименте *in vivo*, при введении клеток меланомы B16 у мышей линии C57/B16.

Разработана технология комбинированной лекарственной и физической сонотуморредукции у больных раком яичников после первичной хирургической циторедуктивной операции.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Основные положения и выводы диссертационного исследования развивают и дополняют теоретические положения отечественных и зарубежных ученых по вопросам комбинированного лечения рака яичников. Практическая значимость работы состоит в том, что использование предложенных в работе положений и практических рекомендаций позволяет оптимизировать тактику лечения больных раком яичника с различными вариантами циторедуктивных вмешательств. Использование разработанной методики пролонгированной локорегионарной химиотерапии и физической циторедукции позволяет улучшить результаты лечения пациенток. Разработанные методики циторедукции и пролонгированной химиотерапии позволяют расширить возможности лечения больных распространенными формами рака яичников.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты научного исследования внедрены в клиническую практику ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РБ». Материалы диссертации используются в учебно-педагогическом процессе кафедры хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО Башкирского государственного медицинского университета, кафедры акушерства и гинекологии №1 Казанского государственного медицинского университета, включены в перечень инновационных программ и проектов Академии наук Республики Башкортостан в области медицины для участия в системе Центра исследований и научных разработок «Сколково», в Государственную научно-техническую программу РБ на 2011-2012 гг. «Инновационные технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний населения РБ» по теме: «Разработка и внедрение технологий пролонгированной лекарственной и локальной физической циторедукции при злокачественных новообразованиях яичников».



## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Более глубокие повреждения с преобладанием некротических изменений в результате сонотумордеструкции происходят при раке с небольшим количеством стромы, чем при новообразованиях с большим количеством стромы с преобладанием признаков кавитационного расслоения тканей. Опухоли с низкой десмопластичностью более чувствительны к сонодеструкции.
2. Уменьшение размеров остаточной опухоли после первичного хирургического вмешательства при незначительном увеличении продолжительности операции, отсутствии влияния на среднюю продолжительность послеоперационного койко-дня достигается выполнением сонотумордеструкции после первичной циторедуктивной операции.
3. Постоянный уровень и оптимальную концентрацию модельного вещества в крови экспериментальных животных без значительных его колебаний по мере высвобождения лекарственного вещества из матрицы в течение шести недель эксперимента обеспечивает разработанная модельная система пролонгированной лекарственной формы.
5. Введение пролонгированной лекарственной формы химиопрепарата в различные ткани экспериментальных животных приводит к образованию депо препарата с формированием зрелых гистиоцитарно-макрофагальных липогранулем.
6. При введении на следующий день после инокуляции клеток меланомы B16 у мышей линии C57/B16 пролонгированная лекарственная форма, содержащая 5-фторурацил, демонстрирует высокую противоопухолевую активность в эксперименте *in vivo*. Противоопухолевое действие пролонгированной лекарственной формы с 5-ФУ характеризуется ингибирующей активностью в отношении клеток меланомы B16 при морфологических исследованиях.
7. После первичной хирургической циторедуктивной операции на фоне применения технологии комбинированной лекарственной и физической

сонотуморредукции у больных раком яичников не наблюдается побочных реакций, связанных с системной токсичностью химиопрепарата, отмечается снижение СА-125 до референтных значений в различные сроки после лечения, снижение частоты платинорезистентных и платинорефрактерных рецидивов, увеличение времени до прогрессии.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были обсуждены на XII, XIII, XIV научных сессиях ассоциации онкологов Башкортостана (Уфа, 2008, 2009, 2010), доложены на проблемной комиссии «Онкология» (Уфа, 2010), Ученом совете Башкирского государственного медицинского университета (Уфа, 2010), на XVII международном Конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Уфа, 2010), на Всероссийской конференции «Медико-генетические проблемы онкологических заболеваний» (Стерлитамак, 2010). В завершённом виде диссертация апробирована на расширенном заседании кафедры хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Башкирского государственного медицинского университета (Уфа, 2012).

### **Личный вклад автора**

Все исследования проводились лично и при участии соискателя. Эксперименты на животных диссертантом проведены при участии аспиранта Ф.Ш.Зайнуллина, к.м.н. Н.В.Наумовой. При выполнении хирургических операций автор исследования участвовал в качестве оперирующего хирурга или ассистента. Морфологические исследования проводились совместно с доцентом, к.м.н. Ш.М.Хуснутдиновым, к.м.н. О.С.Леонтьевой. Пролонгированная лекарственная форма химиопрепарата разработана совместно с сотрудниками кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Башкирского государственного медицинского университета.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют формулам специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки), конкретно п. 4

«Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п. 6. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов» паспорта специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), конкретно п. 3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток» паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ – 15 работ, получен 1 патент РФ на изобретение и 2 положительных решения о выдаче патента РФ на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 271 странице машинописного текста, иллюстрирована 90 рисунками и 44 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 289 источников (92 отечественных и 197 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационное исследование реализовано в несколько этапов. На первом – выполнены статистические, экспериментальные и морфологические исследования, на втором, проведена клиническая апробация и внедрение новых высокотехнологичных методов лечения рака яичников. Была изучена заболеваемость раком яичников с 1998 по 2007 гг. в Республике Татарстан (n=2764) и Республике Башкортостан (n=2701) в сравнительном аспекте, а также 5-летняя выживаемость больных. В результате проведенного

исследования были получены интенсивные и стандартизованные показатели первичной онкологической заболеваемости, тенденции, закономерности уровня и динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от возраста. Был проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 236 больных раком яичников, средний возраст которых составил  $58,9 \pm 0,04$  года. Для определения степени распространенности опухолевого процесса использовали классификации по системе TNM (2003) и по стадиям FIGO (1991). I стадия новообразования была установлена у 16 человек (6,8%), II стадия была выявлена у 47 человек (19,9%), III стадия - у 40 (16,9%), IV стадия - у 130 пациенток (55,1%). У 3 больных стадия была не установлена, что составило 1,3%. Морфологическая классификация опухолей яичника проводилась согласно Международной гистологической классификации ВОЗ (1973). Только хирургический метод в радикальном объеме был применен при I стадии у 18,8% больных, в 81,2% случаев лечение было дополнено адъювантной химиотерапией. При II-III стадиях пациентки перенесли хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника или ампутации матки с придатками и оментэктомии с последующей адъювантной химиотерапией платиновыми схемами. Хирургическое вмешательство как компонент комбинированного лечения в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекции большого сальника выполнено в 60,9%, экстирпации матки с придатками и оментэктомия в 39,1%. Только химиотерапию получили 28,5% больных с IV стадией заболевания, комбинированное лечение проведено 21,5% больных, только хирургический метод был применен при лечении 6,2% больных, в 43,8% случаев специальных методов лечения не проводилось.

В сравнительном аспекте проанализированы результаты выживаемости группы больных, впервые взятых под наблюдение и пролеченных через 10 лет, в 2004 г. В это исследование включали только тех пациенток, которым была проведена первичная радикальная или циторедуктивная операция. Средний возраст 64 больных, включенных в исследование, был  $54,4 \pm 1,6$  лет.

Наиболее частым гистологическим вариантом опухоли была серозная аденокарцинома, в 45 случаях. Из числа прооперированных больных, у 18 была I стадия заболевания, у 12 – II, у 23 – III, у 11 – IV стадия. Наиболее частым вариантом оперативного вмешательства была ампутация матки с придатками и резекция большого сальника – у 36 больных, в 9 случаях произведена экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника, в остальных случаях технические условия не позволили выполнить операции в радикальном объеме. Объем остаточной опухоли был менее 1 см в 45 наблюдениях, в остальных случаях – более 1 см. При исследовании послеоперационного материала, метастазы в большой сальник были обнаружены в 68,75% наблюдений.

Изучение туморицидной активности ультразвуковой энергии проводилось с использованием аппарата «SCULPTURE» фирмы SMEI (Италия), сертифицированного в ЕЕС № 0068/ETI-DM/057-99, который состоит из УЗ генератора, преобразователя (трансдуктора) и твердых титановых зондов. Частота, с которой работает керамический пьезоэлектрический преобразователь данного прибора, составляет 19 кГц. УЗ генератор обладает мощностью в 99 Вт. При стандартной методике используется от 60 до 70% этого напряжения.

Были исследованы структурные изменения после ультразвукоозвучивания тканей солидных опухолей, различающихся по степени выраженности стромы. Для этого были изучены три типа рака с разным типом стромообразования: серозная аденокарцинома яичников (опухоль с низкой десмопластичностью), протоковый инфильтративный рак молочной железы медуллярного строения с небольшим количеством стромы (опухоль с низкой десмопластичностью), скirroзный недифференцированный рак желудка (опухоль с высокой десмопластичностью). Изучалась направленная сонодеструкция (СД) на опухоль в удаленных макропрепаратах опухолей человека в течение 20 с, 1, 3 и 5 мин.

После постановки опытов с операционным материалом, полученные данные были обработаны с использованием морфометрических методов с применением окулярмикрометра, морфометрической сетки Автандилова. Гистологические исследования проводились с помощью светового микроскопа МБИ-3 с бинокулярной насадкой АУ-26.

Клиническая апробация метода сонотуморциторедукции проведена в соответствии с требованиями GCP, одобрена решением Локального этического комитета. Все пациентки заполняли информированное согласие для участия в исследовании. Сонотуморциторедукция проведена у 58 пациенток с установленным диагнозом рака яичников II (n=11) и III (n=47) стадий. Средний возраст исследуемых составил  $54,4 \pm 1,6$  лет. По гистологическому строению наиболее частым вариантом были серозные опухоли (48 наблюдений) – аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома и папиллярная цистаденокарцинома, муцинозная аденокарцинома была у 5 больных, светлоклеточная аденокарцинома – в 1 случае, злокачественная опухоль Бреннера – 1, злокачественная гранулезоклеточная опухоль – 1, злокачественная текома – 1, эндометриоидная аденокарцинома – 1. В большей части наблюдений это были опухоли низкой степени дифференцировки – 41 наблюдений.

Перед проведением хирургического лечения выполняли ультразвуковое исследование и/или компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта, определяли уровень СА-125, морфологическую принадлежность опухоли (лапароскопия с биопсией), оценивали состояние кроветворения на основании определения общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, функцию печени и почек (биохимический анализ крови).

Всем пациенткам, после ревизии органов брюшной полости и малого таза, выполняли первичную циторедуктивную операцию в стандартном объеме. Оптимальность циторедуктивной операции определяли согласно

Международного консенсуса по раку яичников (1998) и рекомендациям GOG (США). Объем остаточной опухоли 1 см и менее соответствовал оптимальной циторедуктивной операции, при остаточной опухоли более 1 см операцию расценивали как субоптимальную.

После оценки количества и размеров метастатических очагов, которые не могли быть иссечены хирургическим путем, проводилась ультразвуковая тумордеструкция и аспирация остаточных опухолевых масс с использованием ультразвуковых аппаратов «SCULPTURE» фирмы SMEI (Италия), сертифицированного в ЕЕС № 0068/ETI-DM/057-99 (частота пьезоэлектрического преобразователя 19 кГц, мощность 99 Вт) и LySonix 3000® с PulseSelect™ (частота 22,5 кГц, производство США). Аппараты состоят из УЗ генератора, преобразователя (трансдуктора) и твердых титановых зондов. С помощью УЗ генератора амплитуда автоматически настраивается под различные титановые типы зондов, посредством которых происходит передача УЗ вибраций к тканям. Зонд представляет собой трубку из прочного титана, который является наиболее биосовместимым металлом и обеспечивает максимальную отдачу. Это касается и вырабатываемой УЗ энергии и деструкции опухолевых клеток. Применялись зонды с круглым сечением, конической формы, предельно тонкие и различной длины. В результате применения аппарата для сонотумордеструкции достигаются следующие эффекты:

1. Абластичность вмешательства.
2. Воздействие в низкотемпературном режиме и хорошая визуализация операционного поля из-за отсутствия задымления. Не имеет место обугливание тканей с образованием глубокого термического струпа - коагуляционного некроза.
3. Отсутствие повреждений от электрического тока, что существенно минимизирует операционную травму и не имеет осложнений, характерных для электрохирургии. Также пациент не подвергается воздействию

электрического тока, поэтому отсутствуют поражения органов и тканей вне зоны воздействия утечки тока или туннелизации.

4. Гемостатическая диссекция, которая сокращает длительность хирургических манипуляций и снижает риск кровотечения.

5. Прецизионность хирургических манипуляций – щадящее препарирование, появляется возможность выполнения сложных хирургических вмешательств в непосредственной близости от анатомических структур благодаря селективной термоакустической дезинтеграции и деструкции.

6. Асептичность операционного поля благодаря бактерицидному действию высокочастотного УЗ.

7. Минимальная хирургическая травма окружающих тканей обуславливает быстрое заживление.

8. Простота использования и отсутствие осложнений при правильной технике СЛД и эксплуатации аппарата.

Для создания местной высокой концентрации химиопрепарата и сенсбилизации опухоли к препаратам платины разработана пролонгированная лекарственная форма (совместно с сотрудниками кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии и кафедры хирургии и онкологии с курсами ИПО Башкирского государственного медицинского университета). Лекарственная форма содержит химиопрепарат 5-фторурацил (5-ФУ) и инъекционный пролонгированный растворитель. В результате эксперимента был разработан состав «матрицы» в виде инъекционной лекарственной формы для пролонгированной химиотерапии. В создании пролонгированной лекарственной формы большая роль отводится вспомогательным веществам, а именно низкомолекулярному полиэтилену (НМПЭ) молекулярной массы 1500-5000, т.к. данный полимер имеет своеобразную структуру, которая способна регулировать высвобождение лекарственного вещества. Кроме НМПЭ в состав ЛФ был включен комплекс ВМС, ПАВ и растительных масел холодного отжима (эмульгатор Т-2,



измельченный желатин, оливковое масло и др.), а в качестве модельного лекарственного вещества использована метиленовая синь, которую вводили в испытуемые композиции в измельченном виде, суспензионно. Разработанные составы «матриц» представляли собой вязкие системы, нерастворимые в воде. Образцы «матриц», массой около 1,0 содержащие метиленовую синь, помещали в химические стаканы емкостью 200 мл, заливали 100 мл физиологического раствора и наблюдали высвобождение метиленовой сини из «матрицы» при температуре 40<sup>0</sup>С в термостате. Содержание метиленовой сини в образцах составляло 0,05 г. Количественное определение метиленовой сини проводили еженедельно в течение месяца фотоколориметрическим методом в кювете 10 мм при длине волны 750 нм, в качестве стандарта использовали воду очищенную. Используемая выше методика способствовала предварительному выбору композиции вспомогательных веществ.

Исследование структурно-механических свойств матриц для пролонгированной формы проводили на вискозиметре «Реотест-2». Определяли следующие реологические характеристики: динамическую вязкость и напряжение сдвига. При дальнейших экспериментальных исследованиях ЛФ *in vivo* вместо модельного вещества использовался 5% водный раствор 5-фторурацила в разработанном составе «матрицы».

Опыты были проведены на 30 крысах массой 270-300 г, которым под эфирным наркозом под кожу боковой области вводили 1 мл разработанного состава препарата, с содержанием 0,96 мг 5-фторурацила. Наблюдение за крысами проводили в течение 7 недель, при стандартном рационе питания. Еженедельно проводили забор крови из хвостовой вены в количестве 1 мл в течение 7 недель. 5-фторурацил является производным пиримидинового основания (урацила), необходимо тщательно отделять его от присутствующих в крови пиримидинов. В мерную колбу объемом 25 мл помещали 1 мл крови крысы из хвостовой вены, которой был введен 5-фторурацил в виде пролонгированной формы в дозе 0,96 мг/270г, прибавляли воду очищенную. Полученный раствор помещали на водяную баню и нагревали с обратным холодильником в течение 60 минут при температуре 80<sup>0</sup>С. По истечении

времени, раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента» в сухую мерную пробирку, устанавливали объем, который должен быть не менее 4,5 мл. Полученный фильтрат пропускали через подготовленные хроматографические колонки высотой 2,5 см и диаметром 0,7 см, заполненные окисью алюминия и элюировали. В полученном элюате спектрофотометрически при длине волны 266 нм определяли содержание 5-фторурацила, что соответствует раствору стандартного образца (PCO) 5-фторурацила. Определяли оптимальный режим экстракции фторурацила из крови экспериментальных животных. УФ-спектрофотометрию водного раствора 5-фторурацила, а также водных растворов крови животных, содержащих 5-фторурацил, проводили на спектрофотометре HEWLETT PACKARD 8452A при длине волны 266 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Для изучения морфологических изменений в различных тканях экспериментальных животных после введения пролонгированной лекарственной формы проведены эксперименты на 150 белых крысах, массой 180-250 ( $215 \pm 15$ ) г, которым в стерильных условиях под эфирным наркозом вводили пролонгированную лекарственную форму под кожу, забрюшинно, в печень, почки, селезенку в равном объеме по 1,5 мл.

Животные содержались в виварии в одинаковых, стандартных условиях. Введение препарата производилось в экспериментальной операционной, где были созданы максимальные асептические условия. В опытах половине животных вводился препарат в смеси с 0,5% раствором метиленового синего с целью исследования возможности элиминации препарата в неокрашенных срезах, а остальным, служившим в качестве контроля, препарат вводился в виде неокрашенной формы. Весь полученный материал был проанализирован по срокам наблюдения в течение 7, 14, 21 и 28 суток, по тканям, в которые вводился препарат, и сериям (формам) вводимого препарата. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 8-10 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином, проводилась ШИК-реакция.

Кроме того, исследовались неокрашенные препараты после депарафинизации. Часть препаратов окрашивали суданом черным на жир. Количественно оценивались: размеры образованной полости – депо лекарственной формы, ширина гранулемы и плотность нейтрофильной и лимфоидной инфильтрации, относительная площадь жиросодержащих вакуолеподобных структур, зоны некрозов и фиброза.

Изучались характеристики перевивной опухоли при локальном воздействии пролонгированного химиопрепарата. Опыты проведены на 50 мышцах линии C57Bl6, разводки питомника РАМН «Пушино», которым имплантировали перевивную опухоль - меланома B16, под кожу правой боковой области. Мыши содержались в виварии в соответствии с правилами Этического Комитета РАМН. Наблюдение за животными велось ежедневно, при этом оценивали: активность питания, питья, чистки (грумминг), состояние шерстистого покрова, двигательную активность, массу тела. Меланотическая меланома B16 доставлена из НИИ ЭД и ТО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в контейнере с жидким азотом. Штаммы хранились в жидком азоте при  $t = -196^{\circ}\text{C}$ . После размораживания опухоли поддерживали в сингенных условиях на мышцах линии C57Bl6 подкожными пассажами каждые 2 недели. День инокуляции опухолевых клеток принимали за 0. Определяли среднюю продолжительность жизни (СПЖ) после гибели всех мышей в группах, массу и размеры первичной опухоли. Объем опухолей вычисляли по формуле  $V_{\text{cp}} (\text{см}^3) = a \times b \times c$  в различные сроки после окончания лечения. Вычисляли процент торможения роста опухоли (ТРО%) по формуле

$$\text{ТРО}\% = \frac{V_0 - V_k}{V_k} \times 100, \text{ где } V_0 \text{ и } V_k \text{ величина } V_{\text{cp}} \text{ в опыте и в контроле.}$$

Также определяли увеличение продолжительности жизни (УПЖ%)

$$\text{УПЖ}\% = \frac{\text{СПЖ}_0 - \text{СПЖ}_k}{\text{СПЖ}_k} \times 100, \text{ где } \text{СПЖ}_0 \text{ и } \text{СПЖ}_k \text{ — СПЖ в опыте и в}$$

контроле.

Экспериментальные животные распределены на 2 группы: первая группа – контрольная (группа «без лечения» - 25 особей), мышам второй группы (25 особей) вводили по 1 мл нагретой до  $t=50^{\circ}\text{C}$  лекарственной формы на следующий день после инокуляции, т.е. в 1-й день. После гибели животных направляли на патоморфологическое исследование.

Для клинической апробации разработанной лекарственной формы были изготовлены образцы лекарственных форм, содержащие 5-фторурацил в дозах 100, 200, 500, 1000, 1500 мг.

Радиационную стерилизацию полученных образцов проводили с помощью радиационно-технологического комплекса на базе линейного ускорителя электронов ЛУ-10-20, разработанном и изготовленном в Российском Федеральном Ядерном центре (г. Саров). Для стерилизации исследуемых материалов применяли облучение потоком быстрых электронов дозой 25 кГр в течение 2 часов 10 минут. Все образцы облучали однократно.

Критериями оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинированной лекарственной и физической циторедукции являлись размеры остаточных опухолей до и после вмешательства, средняя продолжительность операции, объем операционной кровопотери, биохимические показатели крови до и через 1 неделю после операции, средние значения СА-125 через 1 и 3 месяца после операции, среднее время до прогрессии, частота платинорезистентных и платинорефрактерных рецидивов.

**Статистическая обработка результатов** проводилась на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows». Для описания количественных данных вычислялась средняя ( $M$ ), ошибка средней ( $m$ ). При оценке достоверности средних величин применялся коэффициент Стьюдента  $t$ . Для изучения отдаленных результатов лечения больных раком яичников определялась выживаемость больных, исчисляемая с момента начала лечения, которая вычислялась при помощи таблиц дожития, построенных методом Kaplan-Meier (Kaplan E.L., Meier P., 1958).

Анализ отдаленных результатов лечения оценивался с помощью теста Mantel-Haenszel (logrank), включающий в себя расчет смертельных исходов в каждой из групп  $n^a$ ,  $n^b$ , и подсчет так называемых ожидаемых смертельных исходов в них  $En^a$ ,  $En^b$ . При оценке достоверности относительных частот применялся критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса ( $p < 0,05$ ).

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлена тенденция к росту заболеваемости раком яичников в РТ за исследуемый период (1998-2007 гг.), интенсивный показатель увеличивался в среднем на 1,9% в год. Усредненный интенсивный показатель заболеваемости взрослого женского населения составил 16,23 на 100 тыс., стандартизованный – 11,82. Наиболее высоким среднегодовой темп прироста интенсивных и стандартизованных показателей был в возрастных группах 20-24 лет (18,4% и 17,2%). При анализе заболеваемости раком яичников в РБ усредненный интенсивный показатель заболеваемости составил 15,3 на 100 тыс., увеличивался прямо пропорционально возрасту, самым высоким его уровень был в группе 75-79 лет (37,2 на 100 тыс.), затем происходило снижение до 9,75 в группе 85 лет и старше. Максимальным среднегодовой темп прироста интенсивных показателей был в возрастных группах 55-59 лет (16,2%), 25-29 лет (9,5%), 75-79 лет (6,4%), 40-44 года (4,4%). Наибольшим среднегодовой темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости раком яичника был в возрастных группах 55-59 лет (15,5%), 25-29 лет (8%), 75-79 лет (5,8%).

В результате анализа отдаленных результатов лечения группы больных раком яичников, впервые взятых на учет в 1993 г., установлено, что к концу первого наблюдения прожили только 56,4% больных, из них без признаков рецидивов и метастазов - 55,6%. Показатели общей 3-х летней выживаемости составили 38,6%, безрецидивной - 37,7%. В течение 5 лет прожило 36,4% больных, из них 36% без признаков рецидивов и метастазов (рис. 1).

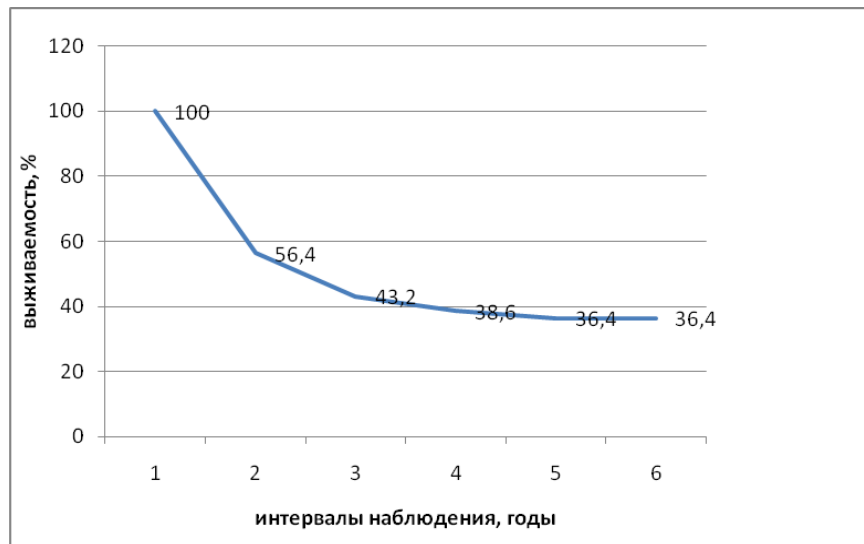


Рис. 1. Общая пятилетняя выживаемость больных раком яичников, %.

В сравнительном аспекте проанализированы результаты выживаемости группы больных, впервые взятых под наблюдение и пролеченных через 10 лет, в 2004 г. В это исследование включали тех пациенток, которым была проведена первичная радикальная или циторедуктивная операция. Отдаленные результаты лечения этой группы больных оказались выше (рис.2), общая пятилетняя выживаемость составила 43%. Общая пятилетняя выживаемость больных с I стадией была 63,9%, при II стадии – 45,1%, при III стадии – 30,5%, при IV стадии – 14,2%.



Рис. 2. Отдаленные результаты лечения больных раком яичников перенесших первичные радикальные или циторедуктивные операции.

При оценке отдаленных результатов лечения этой группы больных, нами изучено влияние на отдаленные результаты лечения такого фактора, как объем остаточной опухоли. Сравнивались результаты лечения 2 групп

больных. В первой группе была выполнена первичная оптимальная циторедуктивная операция. Во второй группе выполнялись первичные субоптимальные и неоптимальные циторедуктивные операции, объем остаточной опухоли в этих случаях превышал 1 см. Отдаленные результаты лечения больных второй группы ухудшались к третьему году наблюдения, общая трехлетняя выживаемость составляла в этой группе 44,6%, а в 1 группе -61,9%. Результаты пятилетней выживаемости больных первой группы составили 49,8%, во второй группе – 9,5%. Различия статистически значимы при сравнении,  $\chi^2$  ( $p<0,05$ ) (рис. 3).

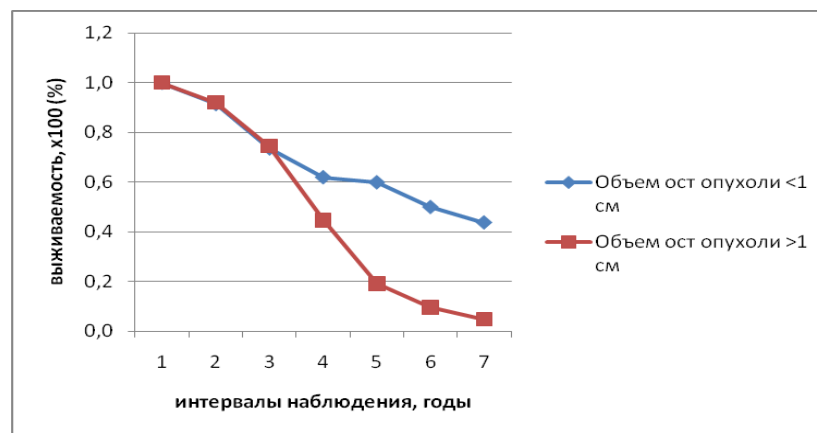


Рис. 3. Отдаленные результаты лечения больных в зависимости от объема остаточной опухоли.

В настоящее время не полностью ясна роль большого сальника при раке — являясь мишенью для метастатического поражения при злокачественных опухолях яичника с одной стороны, он является иммунокомпетентным органом - с другой (Березовская С.Э., 1990), остаются предметом для дискуссий ряд вопросов, касающихся удаления большого сальника. Учитывая функциональное многообразие и уникальность большого сальника при раке яичников, проанализированы результаты выживаемости больных в зависимости от наличия или отсутствия признаков метастатического поражения большого сальника в послеоперационном материале. Полученные результаты показывают, что топография большого сальника и его тесная взаимосвязь с соседними органами брюшной полости при метастатическом

поражении способствуют дальнейшему распространению опухолевого процесса и ухудшению отдаленных результатов лечения (рис.4).

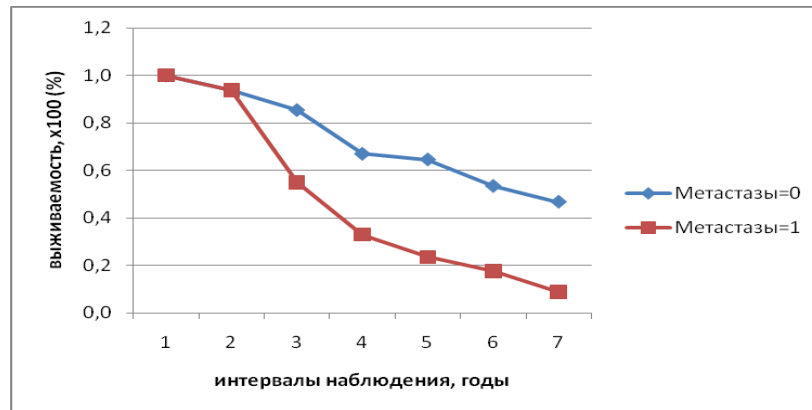


Рис. 4. Отдаленные результаты лечения больных раком яичников в зависимости от метастатического поражения большого сальника.

Результаты лечения больных при метастазах в большой сальник ухудшались к концу второго года наблюдения до 55%, при отсутствии метастазов в большой сальник двухгодичная выживаемость была 85,4%. Пятилетняя выживаемость группы пациенток без метастазов в большой сальник составила 53,3%, при наличии метастазов в большом сальнике пятилетняя выживаемость снижалась до 17,6% ( $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$ ). Таким образом, метастатическое поражение большого сальника, наряду с объемом остаточной опухоли, является одним из факторов прогноза ухудшения клинического течения заболевания.

Из полученных результатов очевидно, что традиционные, рутинные подходы к лечению больных раком яичников потенциально ограничены, и не позволяют достичь значительного улучшения отдаленных результатов. Ключевым фактором, влияние которого на отдаленные результаты доказано в многочисленных исследованиях, является оптимальность циторедукции. В нашем исследовании показано, что наилучшие результаты пятилетней выживаемости достигаются при выполнении оптимальных циторедуктивных операций. Для увеличения степени циторедукции мы использовали технологию сонотумордеструкции и аспирации с применением ультразвуковых аппаратов «SCULPTURE» фирмы SMEI (Италия), сертифицированного в ЕЕС № 0068/ETI-DM/057-99 и LySonix 3000® с



PulseSelect™ (производство США). Степень циторедукции при использовании ультразвука высоких энергий изучалась путем оценки структурных изменений после ультрасоноозвучивания тканей солидных опухолей, различающихся по степени выраженности стромы. Для этого были изучены три типа рака с разным типом стромообразования: скirrosный недифференцированный рак желудка с высокой десмопластичностью, серозная аденокарцинома яичников и протоковый инфильтративный рак молочной железы медуллярного строения с небольшим количеством стромы - опухоли с низкой десмопластичностью. Изучалась направленная сонодеструкция (СД) на опухоли в макропрепаратах в течение 20 с, 1, 3 и 5 мин (рис. 5).

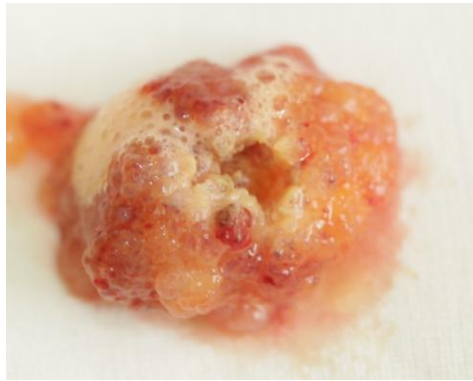


Рис. 5. Макроскопические изменения в опухоли яичника после направленного воздействия ультразвуковой энергии в течение 1 мин.

Основные показатели кавитационного повреждения различных по характеру стромообразования типов опухоли при разном времени УЗ озвучивания отражены в табл. 1 и 2. При УЗ облучении ткани опухолей определялись колликвационные некрозы и кавитационное расслоение со спонгиозом ткани. Таким же изменениям подвергалась соединительная ткань, окружавшая опухоль. Выявлены деструктивные изменения в стенках сосудов и вторичные изменения в опухоли, определяемые на значительном расстоянии от границы прямого УЗ повреждения, вызванные проникновением УЗ волны вглубь ткани, наблюдаемые в основном после длительного озвучивания в течение 5 мин. Глубина кавитационного

повреждения увеличивалась соответственно со временем экспозиции УЗ и во многом зависела от выраженности фиброза в строме опухоли.

Таблица 1

**Основные параметры повреждения ткани опухолей с высокой десмопластичностью при различном времени экспозиции УЗ воздействия**

Время УЗ экспозиции	Глубина некроза, мкм	Глубина кавитационного расслоения, мкм
20 с	44,9±9,2	101,2±14,8
1 мин	108,3±14,8	156,9±24,7
3 мин	139,3±18,2	189,1±31,5
5 мин	145,9±23,3	202,4±27,2

При исследовании материала ткани опухоли с высокой десмопластичностью, взятого после однократного озвучивания, были выявлены изменения, преимущественно связанные с прямым кавитационным повреждением. По сравнению с опухолями с низкой десмопластичностью некротические изменения в них наблюдались на меньшей глубине. При раке с высокой десмопластичностью в основном определялось кавитационное расслоение тканей, глубина которой повышалась в зависимости от продолжительности воздействия ультразвука от 101,2±14,8 мкм до 202,4±27,2 мкм.

Таблица 2

**Основные параметры повреждения ткани опухолей с низкой десмопластичностью при различном времени экспозиции УЗ воздействия**

Время УЗ экспозиции	Глубина некроза, мкм	Глубина кавитационного расслоения ткани, мкм
20 с	71,9±13,9	72,7±18,4
1 мин	135,0±26,2	102,7±20,9
3 мин	175,9±27,2	169,7±26,4
5 мин	213,7±30,9	189,1±32,6

На границе с зонами повреждения также выявлена значительная дисконкомплексация опухолевых клеток, обнаружены мелкие разрозненные очаги некробиотических и некротических изменений, которые были выражены неравномерно и заключались в вакуолизации цитоплазмы

опухолевых клеток. Вторичные изменения, связанные с сосудистыми нарушениями, были выражены слабо. При этом в различных участках опухоли даже на небольшом расстоянии - до 100 мкм от границы повреждения выявлялись митозы, в том числе и патологические.

После сонодеструкции опухолей с небольшим количеством стромы, ширина некроза опухоли в центре воздействия была максимальной, что объясняется тем, что УЗ энергия в большей мере поглощается в центре и меньше на периферии опухоли. В пограничных зонах кавитационного повреждения встречались различные по размерам и форме очаги некрозов. По периферии зоны колликвационного некроза опухолевого узла были выражены некробиотические изменения в виде кариопикноза и кариорексиса, вакуолизации цитоплазмы, повышении количества фигур апоптоза, увеличения размеров и количества некротических участков.

Также наблюдалось изменение структуры опухолей и поражение части опухолевых клеток на значительном расстоянии от зоны кавитационного повреждения (рис. 6).

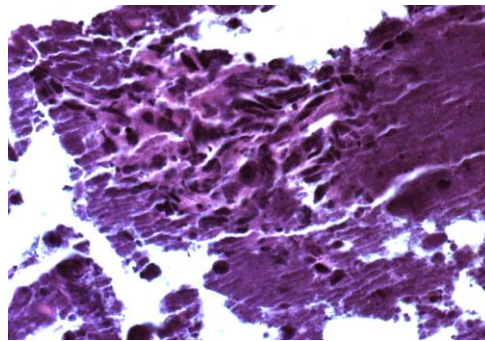


Рис. 6. Некробиотические и некротические изменения опухолевых клеток на расстоянии 100 мкм от зоны СД. Озвучивание в течение 3 мин. Окраска гематоксилином и эозином. x400.

Различных размеров некротические очаги, которые могут рассматриваться как зоны вторичного индуцированного повреждения, определялись на расстоянии до 300 мкм от пограничной зоны. При контактном озвучивании тканей опухолей в течение 5 мин некрозу подверглось до 40% раковых клеток расположенных на расстоянии 300 мкм от границы демаркации с сохранением оставшейся части только по

периферии неповрежденных опухолевых комплексов. Полученные данные показывают, что при раке с небольшим количеством стромы выявлялись существенно более глубокие повреждения (преобладали некротические изменения), чем при новообразованиях с большим количеством стромы (преобладали признаки кавитационного расслоения тканей). Это доказывает, что опухоли с низкой десмопластичностью более чувствительны к сонодеструкции.

Клиническая апробация технологии сонотумордеструкции и аспирации проводилась у 58 больных распространенным раком яичников. При ревизии органов малого таза и брюшной полости обнаружены плотные сращения опухоли с висцеральной и париетальной брюшиной в 19 случаях, асцит – в 31 наблюдении, средний объем его составлял  $2,52 \pm 0,18$  л. Изолированные макроскопические признаки метастатического поражения большого сальника имелись у 21 больной, в остальных случаях наблюдались комбинированные метастатические поражения окружающих тканей (табл. 3).

Таблица 3

### Локализация и тип метастазов при первичном хирургическом лечении

№	Характер метастатического поражения	Число наблюдений
1	Макроскопические метастазы в большой сальник	21
2	Метастазы в брыжейку червеобразного отростка, метастазы в большой сальник	1
3	Метастазы в брыжейку тонкой кишки, метастазы в большой сальник	3
4	Прорастание брыжейки сигмовидной кишки, метастазы по брюшине толстой и тонкой кишки, в большой сальник	3
5	Макроскопические единичные метастазы по брюшине малого таза и/или дугласова пространства	11
6	Множественные метастазы по брюшине малого таза, пузырно-маточной складки, дугласова пространства, брюшной полости, брюшине толстой и тонкой кишки, в большой сальник	12
7	Канцероматоз брюшины, метастазы в большой сальник	7

На первом этапе всем пациенткам выполнялись первичные циторедуктивные операции в различных объемах (табл. 4).

Таблица 4

### Объем первичных хирургических вмешательств

№	Вид операции	Количество больных
1	Экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника	13
2	Ампутация матки с придатками, резекция большого сальника	37
3	Ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, аппендэктомия	1
4	Двухсторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника, резекция тонкой кишки	2
5	Ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, резекция тонкой кишки	1
6	Удаление опухоли яичника, резекция большого сальника	2
7	Двухсторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника	1
8	Аднексэктомия, резекция большого сальника	1

После выполнения первичной циторедуктивной операции, проводилась поэтапная сонотумордеструкция и аспирация остаточных опухолевых очагов (рис. 7).

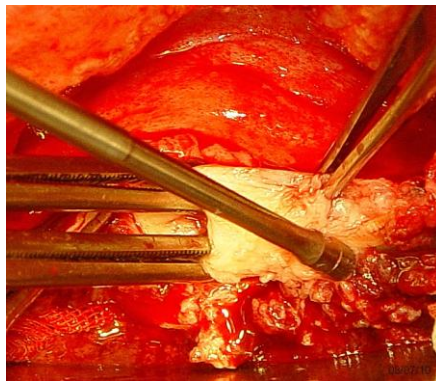


Рис. 7. Выполнена первичная циторедуктивная операция - ампутация матки с придатками и резекция большого сальника, проводится ультразвуковое разрушение и аспирация остаточной опухоли.

Ультразвук при заданных параметрах разрушал опухолевые клетки, не затрагивая сосуды, мышцы, прилежащие ткани. Опухолевая ткань, превращенная в эмульсию, удалялась из обрабатываемого участка

механически при помощи аспирации с незначительным разряжением (0,2-0,3 бар). Разрушение и аспирация 1 см<sup>3</sup> опухолевой ткани в среднем занимало 23,5±0,29 сек. Несмотря на то, что нагревание является компонентом процесса, температура рассеивалась в окружающих тканях и не являлась клинически значимой при таком уровне поставляемой энергии. Правильное использование техники не приводило к осложнениям от применения УЗ энергии. При проведении процедуры СТД избегали статического положения зонда перпендикулярно сосудисто-нервным пучкам в течение времени более 10 с, так как это могло привести к повреждению стенок сосудов и развитию кровотечений. На данном этапе операции для орошения обрабатываемых участков нами использовался модифицированный раствор Кляйна, который включает лидокаин 2%- 2 мл, адреналин 0,1% - 1 мл, бикарбонат натрия 4% - 17,5 мл, физиологический раствор 0,9% - 400 мл. При применении указанной технологии достигались следующие клинические эффекты: уменьшалась кровоточивость при деструкции опухолевых очагов и реализовался эффект лекарственного лимфостаза из-за спазма лимфатических сосудов и капилляров, что предотвращает миграцию раковых клеток в смежные лимфатические коллекторы. Создание искусственного лекарственного лимфостаза определяет условия для повышения абластичности операций за счет временной блокады лимфоциркуляции.

Эффективность и безопасность процедуры сонотумордеструкции и аспирации оценивались во время и после операции (табл. 5).

Таблица 5

**Интра- и послеоперационные критерии эффективности и безопасности технологии сонотумордеструкции и аспирации**

Параметры	До СТД	После СТД
Размер остаточной опухоли после первичной циторедуктивной операции (см)	2,2±0,08	0,9±0,03*
Операционная кровопотеря (мл)	250,32±1,4	275,21±1,2
Средняя продолжительность операции (мин)	79,4±1,64	104,5±1,87*

\*-различия статистически значимы, p<0,05

При оценке статуса по EGOG-WHO до лечения в 1 балл оценивали общее состояние 35 больных, в 2 балла – 20 больных, в 3 балла – 3 больных. Через 1 месяц после лечения в 1 балл оценивали общее состояние 39 больных, в 2 балла – 19 больных.

Для реализации следующего направления исследования – локорегионарной пролонгированной лекарственной циторедукции, опытным путем был разработан состав матрицы лекарственной формы (ЛФ): НМПЭ – 4,0; эмульгатор Т-2 – 1,0; желатин- 0,4; масло оливковое – 0,6. В качестве модельного вещества использовали метиленовую синь. В качестве лекарственного вещества использовали рассчитанное количество 5% раствора 5-ФУ – 0,11мл. Композиции НМПЭ с эмульгатором Т-2, лутролом, желатином в опытах *in vitro* показали удовлетворительные результаты: высвобождение модельного вещества происходило последовательно, примерно в равных количествах, за равные промежутки времени, и в процентном соотношении составило 100%. Следует отметить, что в течение первой недели происходило высвобождение модельного препарата в довольно высокой концентрации с последующим снижением его концентрации на 2-4 неделях (1 неделя-36,0%; 2 неделя-43,2%; 3 неделя-59,1%; 4 неделя-84,9%). По результатам эксперимента можно сделать вывод, что разработанная «матрица» в условиях «*in vitro*» соответствует плану эксперимента. Полученные композиции обладали высокими показателями вязкости. Для снижения данного показателя использовали натуральные и синтетические масла (вазелиновое, оливковое, персиковое, подсолнечное, миндальное) в различных количествах. На приборе Реотест-2 установлено, что введение в испытуемые композиции до 4% оливкового масла обеспечивает возможность введения испытуемого образца в различные органы с помощью шприца.

Эксперимент *in vivo* проводили в двух вариантах: с использованием модельного вещества - флуоресцин и с 5-фторурацилом. Основу, содержащую флуоресцин, вводили крысам в подкожную область под каждую лапку и еженедельно иссекали ткань вместе с остатками матрицы. Показателем

высвобождаемости служило свечение прилегающих тканей при рассматривании гистологических срезов в УФ-свете. В течение трех недель наблюдалось высвобождение модельного вещества в близлежащие ткани. В следующей серии экспериментов вводили лекарственную форму, содержащую 5-фторурацил. В качестве изучаемой матрицы *in vivo* использовали состав: НМПЭ - 4,0; эмульгатор Т-2 - 1,0; желатин (измельченный) – 0,4; 5-фторурацил 5% - 0,11 мл; масло оливковое – 0,45. Технология проведения эксперимента на крысах состояла в следующем: готовые образцы матриц вводили крысам под кожу боковой поверхности живота в количестве 1 мл.

Предварительно у животных проводили забор крови в количестве 1 мл для контроля. Забор крови в количестве 1 мл проводили еженедельно из хвостовой вены, добавляли 0,1 мл гепарина и очищали по приведенной выше методике. Наблюдали за животными в течение времени, пока 5-ФУ не перестанет определяться в крови. Показателем высвобождения 5-фторурацила служили УФ-спектры, которые снимали на спектрофотометре HEWLETT PACKARD 8452A. Еженедельно, после введения препарата производили заборы проб крови экспериментальных животных и обрабатывали по вышеприведенной методике. Спектр проб на 4 неделе эксперимента представлен на рис. 8.

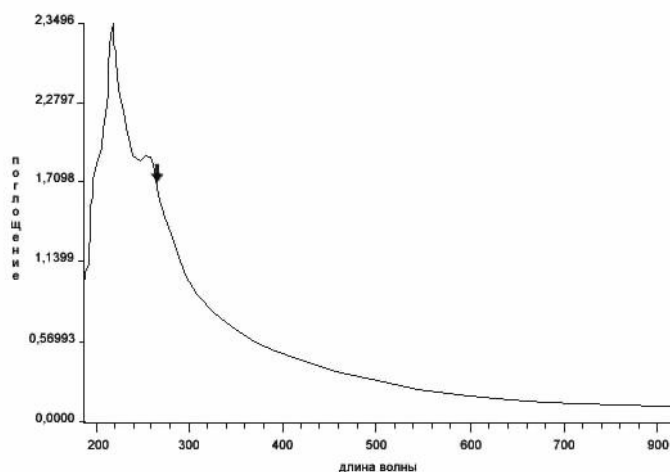


Рис. 8. УФ-спектр 5-фторурацила в крови лабораторных животных на четвертой неделе эксперимента (разведение 1:10). Эталон сравнения – вода очищенная. Макс. 266 нм; оптическая плотность 0,612.



По результатам спектрофотометрического анализа 5-фторурацил высвобождался из экспериментальной матрицы в течение шести недель, снижение концентрации наблюдали на седьмой неделе эксперимента. Таким образом, разработанная матрица высвобождает 5-ФУ «in vivo» постепенно. Полагаем, что данный эксперимент можно считать частью исследований по изучению специфической активности лекарственного препарата, т.к. она напрямую зависит от количества высвободившегося препарата.

При морфологических исследованиях тканей лабораторных животных после введения пролонгированной лекарственной формы химиопрепарата наблюдалось образование округлой полости, являющейся депо препарата. В контрольной группе полость была выполнена рыхлой кашицеобразной массой серовато-белого цвета, а в опытной, при введении препарата окрашенного синькой, содержимое имело темно-синий цвет.

По мере увеличения срока эксперимента размеры полости, содержащей препарат, постепенно уменьшались, а стенка ее уплотнялась. Ширина депо препарата колебалась от 0,6 до 1,2 см на 7 сутки эксперимента и уменьшалась к концу его срока - на 28 сутки до 0,3-0,7 см. Более медленный процесс резорбции препарата наблюдался в подкожной жировой клетчатке и при внутрибрюшинном введении препарата - в забрюшинной жировой ткани.

Сформированная при введении препарата полость была окружена валом в виде скоплений крупных клеток гистиоцитарно-макрофагального ряда и грануляционной ткани, образующих зрелые макрофагальные гранулемы постепенно заполняющие образовавшиеся тканевые дефекты (рис. 9).

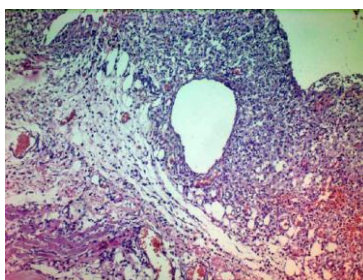


Рис. 9. Макрофагальная гранулема: грануляционная ткань и скопления макрофагов вокруг тканевого дефекта образованного введением лекарственной формы. Образование зрелых сосудов. Кровоизлияния, гиперемия. 7 сут. эксперимента, x20.

Введение лекарственной формы в различные ткани приводило к формированию депо препарата, образующего полость, сдавливающую и вызывающую повреждение тканей с формированием гранулем. Препарат, действовал как коллоидный инородный раздражитель, что приводило к формированию гранулематозной воспалительно-репаративной реакции с образованием богатой капиллярами и клетками созревающей соединительной ткани и зрелых гистиоцитарно-макрофагальных гранулем, заполняющих образовавшиеся тканевые дефекты. После введения лекарственной формы препарата в сроки от 7 до 28 суток наблюдалось относительно стабильное состояние гранулемы, что объясняется постоянной антигенной стимуляцией аллогенным препаратом. Инволюция макрофагальной гранулемы образующейся вокруг депо препарата была очень медленной из-за постоянного присутствия антигенного раздражителя, каким является лекарственная форма препарата, и низкой обновляемости клеток гранулем.

Изучались рост, метастазирование и количественные параметры перевивной опухоли меланомы В16 после инъекций пролонгированного химиопрепарата 5-фторурацила на мышцах линии С57В1/6. В контрольной группе наблюдался интенсивный рост опухоли у всех мышей. С ростом опухоли наблюдается уменьшение двигательной активности, чистки (грумминга). Продолжительность жизни в среднем составила 18,4 дня. В экспериментальной группе перевивные опухоли на животных росли значительно хуже, чем в контрольной группе. Продолжительность жизни составила в среднем 32,7 дня. В этой экспериментальной группе наблюдалось: торможение роста опухоли на 68%, уменьшение массы опухоли на 50%, увеличение продолжительности жизни на 78%, уменьшение частоты метастазирования на 44%, уменьшение количества метастазов на 50%. Данные представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Влияние лекарственной формы 5-ФУ на рост и метастазирование меланомы В16**

Показатель	Контроль	Эксперимент
Масса опухоли на 20сутки эксперимента, г	10,0±0,8	5,3±0,8*
Торможение роста опухоли, %	-	68%*
Частота метастазирования %	100	66
Количество метастазов	20,5±2,3	8,7±2,6*
Увеличение продолжительности жизни	-	78%

\*различия статистически значимы,  $p < 0,05$

При микроскопическом исследовании опухолевая ткань была окружена соединительнотканной капсулой с гранулематозным валом с небольшим количеством полиморфноядерных лейкоцитов. Местами слой грануляций достигал ширины 300 мкм. Эпидермис над опухолью был резко истонченным. В опухолях экспериментальных животных, подвергшихся воздействию химиопрепарата, определялся довольно выраженный лечебный патоморфоз клеток. По сравнению с контролем наблюдался более выраженный отек паренхимы, нарастала дистрофия опухолевых клеток, многие клетки содержали гиперхромные ядра. Количественная плотность опухолевых клеток снизилась в 1,5 раза, чем в контрольной группе. Количество патологических митозов составляло около 70%, такие формы патологических митозов, как правило, являются летальными для клетки и приводят ее к гибели (табл. 7).

Таблица 7

**Количественные характеристики исследованных параметров меланомы В16 в контрольной группе и после применения лекарственной формы 5-фторурацила (M±m)**

Показатели, %	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Митозы I <sub>МИТ</sub>	2,28±0,6	2,31±0,6
Апоптоз I <sub>АП</sub>	0,28±0,09	1,50±0,18*
I <sub>PCNA</sub>	76,5±2,6	52,3±3,9*
Площадь некрозов (%)	30,2±3,0	54,7±7,8

**Примечание:** большая часть митозов представлена патологическими формами ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

Наблюдались обширные участки с очагами некробиоза, отмечались тяжи из некротизированных клеток, которые простирались в поверхностные отделы опухолевой ткани, образуя обширные массивы. В центре опухоли наблюдался преимущественно субтотальный некроз. Некрозы в некоторых случаях занимали около 75% всей площади срезов. Вокруг зоны введения препарата определялся четкий некротический вал, отграниченный плазматическими клетками. Апоптозный индекс почти в 8 раз превышал уровень спонтанной гибели опухолевых клеток в контрольной группе. В паренхиме появлялось значительное количество клеток в ранней стадии апоптоза. В периферической зоне индекс апоптоза достигал 2,5%.

По результатам экспериментов и морфологических исследований продемонстрирована противоопухолевая активность пролонгированной лекарственной формы с 5-фторурацилом в отношении перививных опухолей.

Сопровождение системной химиотерапии с включением препаратов платины пролонгированной локорегионарной с использованием разработанной новой лекарственной формы 5-фторурацила в комбинации с технологией сонотумордеструкции и аспирации проводилось у 58 больных. В качестве контроля служили данные стандартного обследования и лечения 100 больных раком яичников.

Нами обоснованы следующие способы введения лекарственной формы с 5-фторурацилом:

1. Введение в предбрюшинную клетчатку больным с асцитными формами рака яичников;
2. Введение в резидуальные нерезектабельные опухоли после первичных циторедуктивных операций;
2. Введение в круглую связку печени после первичных циторедуктивных операций;

Внутрибрюшинное введение 5-фторурацила рекомендуется при лечении асцитных форм рака яичников после эвакуации асцита, в дозе 0,75-

1г (Горбунова В.А., 2005) и преследует целью профилактику дальнейшей экссудации асцитической жидкости. Учитывая особенности фармакокинетики и метаболизма препарата (концентрация 5-ФУ в плазме после внутривенного введения уменьшается через 10-20 мин в 2 раза, через 3 часа препарат практически не определяется), данный способ введения препарата обеспечивает его максимальную биодоступность. В отличие от способа интрабрюшинного введения 5-ФУ, нами проводилось введение его в предбрюшинную клетчатку в составе лекарственной формы, что обеспечивало медленное высвобождение химиопрепарата и, таким образом, максимальную биодоступность.

В предбрюшинную клетчатку, после первичной циторедуктивной операции и эвакуации асцитической жидкости, вводили пролонгированную формы 5-фторурацила в дозе 1,0 г, создавая депо химиопрепарата. Введение лекарственной формы с 5-ФУ в круглую связку печени, в резидуальные опухоли было обосновано особенностями фармакокинетики химиопрепарата. В опухолевой и нормальных тканях, в том числе печени, фторурацил под действием уридинфосфорилазы и киназы превращается в нуклеотид фосфоуридинмонофосфат, вызывающий угнетение активности тимидилат-синтетазы, что блокирует образование тимидилата – необходимого компонента для синтеза ДНК. Введением лекарственной формы химиопрепарата в круглую связку печени – пупочную вену - систему воротной вены, удастся достичь повышения биодоступности химиопрепарата, за счет уменьшения времени доставки препарата в системный кровоток. Таким образом, данный способ введения обеспечивает как системный, так и локорегионарный цитостатический эффект.

В динамике проводился контроль эффективности и безопасности лечения (табл. 9). Проявления гематологической, почечной, гастроинтестинальной, печеночной токсичности после лечения зарегистрированы не были в ранние и поздние сроки после его окончания.

**Послеоперационные критерии оценки безопасности технологии  
комбинированной лекарственной и физической циторедукции**

Параметры	Контрольная группа	Основная группа Через 7 дней	Основная группа Через 1 мес
Лейкоциты, х10 <sup>9</sup> /л	4,09±0,04	4,03±0,05	4,28±0,02*
Лимфоциты, х10 <sup>9</sup> /л	1,10±0,02	1,02±0,06	1,02±0,04*
Тромбоциты	272,4±0,42	274,2±0,44*	270,2±0,62*
Гемоглобин	112,4±0,04	115,2±0,06*	112,2±0,09*
Эритроциты	4,2±0,03	4,1±0,02*	4,1±0,03*
Общий белок, г/л	68,6±0,94	66,1±1,04	67,4±1,02
Общий билирубин, мкмоль/л	9,81±0,06	9,87±0,02	9,73±0,04
Мочевина, ммоль/л	5,23±0,05	5,64±0,03*	5,54±0,06*
Креатинин, мкмоль/л	70,4±1,34	71,2±1,44	68,5±1,28

\*-различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$

При сравнении эффективности лечения двух групп больных, получивших различные программы лечения: «первичная циторедуктивная операция+адьювантная системная химиотерапия платиновыми режимами» и «первичная циторедуктивная операция+сонотумордеструкция+адьювантная системная терапия платиносодержащими режимами +локорегинарная химиотерапия» было выявлено, что эффект терапии на основании оценки уровня СА125 был выше у больных 2 группы в различные сроки после первичной циторедуктивной операции (табл. 10).

При наблюдении за пациентками, среднее время до прогрессии в группе больных, получавших стандартное лечение составило 13 месяцев, в группе пациенток, которым в дополнение к основному лечению проводились сонотумордеструкция и локальная пролонгированная химиотерапия, 18 месяцев ( $p < 0,05$ ).

**Критерии оценки эффективности технологии комбинированной  
лекарственной и физической циторедукции**

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня	21,2±0,05	20,7±0,04*
Количество больных с референтными значениями СА-125 (0-35 МЕ/мл) до операции, %	15,8±0,03	17,0±0,04*
Количество больных с референтными значениями СА-125 (0-35 МЕ/мл) через 1 месяц после операции, %	46,6±0,05	38,0±0,06*
Количество больных с референтными значениями СА-125 (0-35 МЕ/мл) через 3 месяца после операции, %	75,4±0,04	69,0±0,04*

\*Примечание: различия между группами статистически значимы,  $p < 0,05$

При оценке времени возникновения рецидивов, у 71% больных, получавших стандартное лечение, выявлены платинорезистентные (прогрессия в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии 1 линии с включением препаратов платины) и платинорефрактерные (прогрессия во время химиотерапии 1 линии с включением препаратов платины) рецидивы. Выявлены достоверные различия в частоте платинорезистентных и платинорефрактерных рецидивов между группами ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ ), в группе пациенток, получивших в дополнение к стандартному лечению методы дополнительной циторедукции, их частота не превышала 51,7%.

## Выводы

1. Заболеваемость новообразованиями яичника в Республике Башкортостан и Республике Татарстан за исследуемый период имела тенденцию к росту: в РБ за 1998-2007 гг. интенсивный показатель увеличивался в среднем на 2% в год, стандартизованный— на 2,2%, а в РТ – на 1,9% и 1,5% в год, соответственно. При анализе отдаленных результатов лечения больных раком яичников общая пятилетняя выживаемость составила 36,4%. Результаты пятилетней выживаемости группы больных, перенесших первичное хирургическое лечение, демонстрируют зависимость от степени циторедукции (49,8% при первичных оптимальных циторедуктивных вмешательствах, 9,5% - при неоптимальных циторедуктивных операциях).
2. Сонодеструкция при раке с небольшим количеством стромы вызывает существенно более глубокие повреждения (преобладали некротические изменения), чем при новообразованиях с большим количеством стромы (преобладали признаки кавитационного расслоения тканей) ( $p < 0,05$ ). Это доказывает, что опухоль с низкой десмопластичностью более чувствительна к сонодеструкции.
3. Выполнение сонотуморциторедукции после первичной циторедуктивной операции у больных раком яичников позволяет достоверно уменьшить размеры остаточной опухоли после первичного хирургического вмешательства, незначительно увеличивая продолжительность операции (в среднем с  $79,4 \pm 1,64$  до  $104,5 \pm 1,87$  мин), не оказывает влияния на среднюю продолжительность послеоперационного койко-дня.
4. Разработаны оптимальные композиции, обеспечивающие положительную динамику высвобождения модельного вещества из матрицы пролонгированной лекарственной формы. Разработанная модельная система пролонгированной лекарственной формы обеспечивает постоянный уровень 5-фторурацила в крови экспериментальных животных без значительных его колебаний по мере высвобождения лекарственного вещества из матрицы и оптимальную концентрацию химиопрепарата в течение шести недель эксперимента.



5. Введение пролонгированной лекарственной формы 5-фторурацила в различные ткани экспериментальных животных приводит к формированию депо препарата, образующего полость, вызывающую повреждение тканей с формированием зрелых гистиоцитарно-макрофагальных липогранулем, заполняющих образовавшиеся тканевые дефекты. После введения препарата в сроки от 7 до 28 суток наблюдается относительно стабильное состояние гранулемы, что объясняется постоянной антигенной стимуляцией аллогенным препаратом.

6. Пролонгированная лекарственная форма, содержащая 5-фторурацил, имеет высокую противоопухолевую активность в эксперименте *in vivo* при условии введения лекарственной формы на следующий день после инокуляции клеток меланомы В16. У мышей линии С57/В16 происходит торможение роста опухоли на 68%, уменьшение массы опухоли на 50%, увеличение продолжительности жизни на 78%, уменьшение частоты метастазирования на 44%, уменьшение количества метастазов на 50%. При морфологических исследованиях противоопухолевое действие пролонгированной лекарственной формы с 5-ФУ характеризуется ингибирующей активностью в отношении клеток меланомы В-16.

7. Применение технологии комбинированной лекарственной и физической сонотуморредукции у больных распространенным раком яичников после первичной хирургической циторедуктивной операции не вызывает побочных реакций, связанных с системной токсичностью химиопрепарата, не оказывает влияния на среднюю продолжительность послеоперационного койко-дня, в динамике после лечения у большей части больных наблюдается снижение СА-125 до дискриминационных значений. Среднее время до прогрессии у больных после дополнительной циторедукции было достоверно выше, а частота платинорезистентных и платинорефрактерных рецидивов достоверно ниже, чем среди больных, получавших только стандартные методы лечения.

## Практические рекомендации

В результате проведенного исследования определены следующие показания для выполнения сонотумордеструкции и пролонгированной локорегионарной химиотерапии при раке яичников:

1. Стадии рака яичников II-IV по FIGO
2. Оптимальная или субоптимальная циторедуктивная операция на первом этапе лечения
2. Состояние больной по EGOG 0-3
3. Злокачественные опухоли с низкой десмопластичностью
4. Отсутствие технических условий для выполнения хирургической оптимальной циторедуктивной операции.

Абсолютными противопоказаниями являются следующие:

1. Состояние больного по EGOG = 4 , предполагаемая продолжительность жизни до 3 месяцев
2. Вторичные поражения внутренних органов, не подлежащих сонотумордеструкции
3. Декомпенсация сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек. Полиорганная недостаточность.
4. Острый период инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения.
5. Тяжелые формы инфекционных заболеваний, перитонит, сепсис.

Относительные противопоказания:

1. Состояние больного по EGOG = 3, предполагаемая продолжительность жизни до 6 месяцев
2. Подострый период инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения.
3. Мультиорганные метастатические поражения
4. Субкомпенсация сердечно-сосудистой, дыхательной системы, печени, почек. Полиорганная недостаточность в фазе разрешения.
5. Фаза разрешения инфекционных заболеваний, перитонита, сепсиса.

Местные противопоказания к СТД:

1. Близость к сосудистым структурам (особенно аорте и нижней полой вене);
2. Выраженный спаечный процесс в брюшной полости

Пролонгированная локорегионарная химиотерапия рекомендуется при распространенном раке яичников совместно с проведением сонотумордеструкции и системной химиотерапией на основе платиновых производных.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Лиходед, В.А. Динамика изменения концентрации 5-фторурацила в крови при освобождении его из пролонгированной лекарственной формы /В.А.Лиходед, Г.В.Хамитова//Материалы XII научной сессии Ассоциации онкологов Башкортостана. – Уфа, 2008. – С.121-126.
2. Разработка модели пролонгированной лекарственной формы для локальной химиотерапии рака яичников /Г.В.Хамитова, В.А.Лиходед, Т.В.Саубанова //Материалы XII научной сессии Ассоциации онкологов Башкортостана. – Уфа, 2008. – С. 62-67.
3. Хамитова, Г.В. Метод изолирования 5-фторурацила из биологических объектов /Г.В.Хамитова, И.Р.Рахматуллина, В.А.Лиходед // **Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. - №6. - С.58-61.**
4. Хамитова, Г.В. Идентификация освобождения 5-фторурацила из пролонгированной лекарственной формы для локорегионарной химиотерапии рака яичников в эксперименте *in vivo* /Г.В.Хамитова // **Пермский медицинский журнал. – 2008. –Т. 25, №5. – С. 55-58.**
5. Хамитова, Г.В. Изучение структурно-механических свойств инъекционной пролонгированной лекарственной формы для химиотерапии рака яичников в эксперименте *in vitro* /Г.В.Хамитова // **Пермский медицинский журнал. – 2009. –Т. 26, №1. – С. 125-128.**

6. Ганцев, Ш.Х. Возможности использования пролонгированной лекарственной формы для локальной химиотерапии рака яичников /Г.В.Хамитова, Ш.Х.Ганцев //Пермский медицинский журнал. – 2009. –Т. 26, №2. – С. 110-113.
7. Локальная химиотерапия – от эксперимента в клинику /В.А.Лиходед, Ф.Ш.Зайнуллин, Р.Ш.Ишмуратова, Г.В.Хамитова, Н.М.Сулейманов, М.А.Браженко //Креативная хирургия и онкология. – 2009. - №2. - С.37-38.
8. Оценка возможности флюоресцентного количественного определения пролонгированных форм противоопухолевого препарата «Фторурацил-лэнс» в крови/ Ш.Х.Ганцев, В.П.Казаков, С.С.Остахов, Ф.А.Халиуллин, Г.В.Хамитова, М.В.Султанбаев, Р.Ш.Ишмуратова //Креативная хирургия и онкология. – 2010. - №2. – С. 12-17.
9. Хамитова, Г.В. Региональные особенности распространенности рака яичников в Республике Башкортостан и Республике Татарстан /Г.В.Хамитова, И.Р.Рахматуллина //Креативная хирургия и онкология. – 2010. - №3. – С. 27-31.
10. Оценка противоопухолевой активности пролонгированной лекарственной формы с 5-фторурацилом на перевивных опухолях /Г.В.Хамитова, Ф.Ш.Зайнуллин, Ш.М.Хуснутдинов, Р.Т.Аюпов, Н.М.Сулейманов // Уральский медицинский журнал. – 2010. - №3(68). – С. 84-86.
11. Возможности использования пролонгированной лекарственной формы с 5-фторурацилом для регионарной химиотерапии больных с метастазами в печень/ Ганцев Ш.Х., Лиходед В.А., Хамитова Г.В., Ишмуратова Р.Ш., Зайнуллин Ф.Ш., Рахматуллина И.Р., Липатов О.Н. //Материалы XVII международного Конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Уфа, 2010. – С.25.
12. Новая лекарственная форма для пролонгированной химиотерапии при метастатическом поражении печени/ Ганцев Ш.Х., Лиходед В.А., Хамитова Г.В., Ишмуратова Р.Ш., Рахматуллина И.Р., Зайнуллин Ф.Ш., Броженко М.А. //Материалы XVII международного Конгресса хирургов-гепатологов России

и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Уфа, 2010. – С.26.

- 13.Хамитова Г.В. Морфологические изменения в опухоли после ультразвукового воздействия /Г.В.Хамитова, Ш.М.Хуснутдинов, О.С.Леонтьева //Креативная хирургия и онкология. – 2010. - №4. – С.23-25.
- 14.Экспериментальное обоснование локальной химиотерапии рака яичников с применением липидсодержащей формы лекарственного препарата /Хамитова Г.В., Лиходед В.А., Хуснутдинов Ш.М. //Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т.5, №5. – С.103-106
- 15.Хамитова, Г.В. Оценка туморицидного эффекта ультразвука в экспериментальных и клинических исследованиях /Г.В.Хамитова //Креативная хирургия и онкология. – 2011. - №1. – С.96-100.
- 16.Хамитова, Г.В. Динамика заболеваемости раком яичников в Республике Татарстан /Г.В.Хамитова //Казанский медицинский журнал. – 2011. - №1. – С.51-53.
- 17.Экспериментальные основы регионарной химиотерапии при раке яичников /В.А.Лиходед, Г.В.Хамитова, Ф.Ш.Зайнуллин, Ш.М.Хуснутдинов //Казанский медицинский журнал. – 2011. - №1. – С. 104-107.
18. Хамитова, Г.В. Совершенствование методов лечения распространенного рака яичников с применением технологий физической циторедукции и локорегионарной химиотерапии /Г.В.Хамитова // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. - № 9. – С.21-24.
19. Хамитова, Г.В. Технологии пролонгированной лекарственной и физической циторедукции в совершенствовании лечения распространенного рака яичников /Г.В.Хамитова //Креативная хирургия и онкология. – 2011. - №4. – С. 97-101.

**Патенты и положительные решения о выдаче патента на изобретение:**

1. Патент РФ на изобретение №243760. Заявка № 2010149566/15 от 03.12.2010. Способ местного пролонгированного химиотерапевтического лечения местнораспространенного нерезектабельного железистого рака

органов малого таза. Ганцев Ш.Х., **Хамитова Г.В.**, Аюпов Р.Т., Ишмуратова Р.Ш., Сулейманов Н.М., Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Шиков Н.А.

Опубл. 27.12.2011. Бюл. №36.

2. Решение о выдаче патента на изобретение от 28.09.2011. Заявка №20101149559/15 (071642) от 03.12.2010. Инъекционный растворитель пролонгированного действия для приготовления средств, применяемых при лечении гинекологических заболеваний в области онкологии. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Ганцев Ш.Х., **Хамитова Г.В.**, Зайнуллин Ф.Ш., Шиков Н.А.

3. Решение о выдаче патента на изобретение от 18.11.2011. Заявка № 2010149563/15 (071647) от 03.12.2010. Средство для лечения онкологических заболеваний женской половой сферы с 5-фторурацилом и метронидазолом. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш., **Хамитова Г.В.**, Зайнуллин Ф.Ш., Шиков Н.А.

**ХАМИТОВА Гульшат Валиевна**

**Экспериментальное обоснование и совершенствование методов лечения  
рака яичников на основе разработки технологий пролонгированной  
лекарственной и локальной физической циторедукции**

14.01.12 – онкология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук