

УДК 616.831-006.492-085.276

Д. П. ВЕЕВНИК

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

(Поступила в редакцию 04.06.2014)

Первично-злокачественные опухоли головного мозга (ОГМ) являются важной медико-социальной проблемой и занимают лидирующие позиции среди новообразований, встречающихся у человека [7, 12, 16]. В Беларуси частота встречаемости первично-мозговых опухолей разных гистологических групп составляет примерно 3,1 случая на 100 тыс. населения, из них на опухоли глиального ряда приходится 34 % [21]. Объемное образование вызывает компрессию жизненно важных структур мозга, в результате чего даже доброкачественные опухоли представляют серьезную угрозу для качества и продолжительности жизни пациента.

Современные подходы в лечении нейроэпителиальных ОГМ базируются на облигатном выполнении хирургического этапа – максимально возможном удалении объемного образования с минимальным повреждением окружающей ткани мозга с последующим химио- и радиотерапевтическим воздействием на диссеминированные опухолевые клетки и на остаточную порцию опухоли [17]. Однако, несмотря на совершенствование хирургических технологий, химиолучевой терапии в различных комбинациях, сохраняется низкая выживаемость, высокая смертность и инвалидизация пациентов [1, 8]. В связи с этим повышение эффективности химиотерапии (ХТ) является актуальной задачей нейроонкологии. В настоящее время наряду с имеющимися химиопрепаратами разрабатываются и исследуются новые цитостатики, способы их доставки, в том числе аппликация цитостатика в ложе удаленной опухоли.

Учитывая преимущественный инфильтративный рост злокачественных ОГМ, невозможность в большинстве случаев их радикального удаления, ХТ приобретает особое значение в связи с возможностью воздействия на оставшиеся после хирургического вмешательства неопластические опухолевые клетки. В настоящее время применяется широкий арсенал лекарственных средств: производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин, мустофаран) [23, 107], алкилирующие агенты второго поколения (темодал) [63], различные комбинации препаратов – PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин) [46, 104], PNV (прокарбазин, нидран, винкристин) [17, 87].

Положительные результаты получены при лечении анапластических астроцитов мустофараном (фотомустином) [47, 92]. Последний обладает высокой липофильностью, легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Данный цитостатик применяли в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) и в качестве монотерапии по различным схемам [13, 24, 43, 48]. Кроме монотерапии проводится и полихимиотерапия, т. е. комбинированное применение нескольких противоопухолевых средств. Данный метод характеризуется взаимодополняющим и потенцирующим влиянием антибластических препаратов с разным механизмом цитотоксического действия, однако при этом возрастает риск возникновения побочных реакций.

Для оценки результатов ХТ используют критерии Макдональда (Macdonald): произведение двух максимальных взаимно перпендикулярных диаметров на наибольшем по площади срезе опухоли, полученном при КТ (МРТ) с контрастным усилением. Эффективность терапии оценивают по выраженности ответа опухоли на лечение. Выделяют полный ответ (ПО) – исчезновение контрастируемой части опухоли при двух идентичных КТ (МРТ)-исследованиях с интервалом

не менее 6 недель; частичный ответ (ЧО) – уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50 %; прогрессирование болезни (ПБ) – увеличение размеров опухоли на 25 % и более; другие ситуации расцениваются как стабилизация болезни (СБ). Общая эффективность лечения (в %) – ПО + ЧО [73].

Эффективность ХТ ОГМ лимитируется в большинстве случаев наличием ГЭБ, особенностями клеточной биологии опухоли, тромбозами патологических сосудов, ограничивающих проникновение в опухоль цитостатиков и образующих участки гипоксии [9]. В связи с этим возникает необходимость применения более высоких концентраций химиопрепаратов, что в свою очередь обуславливает риск осложнений иммуно- и миелоаблативного характера, которые, по данным О. Г. Желудковой, обуславливают смертность в 5–15 % случаях (в частности, у детей) [6].

Для решения данной проблемы активно разрабатываются альтернативные способы региональной доставки лекарственных соединений к очагу: внутриартериальная ХТ (введение высоких доз препарата в артерии ГМ), интратекальная ХТ (препарат вводится в цереброспинальную жидкость), конвекционная доставка (размещение в ложе опухоли катетера, через который обеспечивается медленное и постепенное поступление химиопрепарата в течение определенного периода времени), локальная ХТ [29, 31, 32].

Для внутриартериальной ХТ используется кармустин, цисплатин, карбоплатина, этопозид и метотрексат. Клинические исследования данных химиопрепаратов продемонстрировали их активность в отношении low-grade и high-grade глиомах. В 1986 г. L. G. Feun с соавт. [52] показал, что использование кармустина может привести к тяжелой лейкоэнцефалопатии и слепоте. Эти выводы подтвердили в разных исследованиях J. C. Tonn, B. K. Kleinschmidt-DeMasters, W. R. Shapiro [33]. Полученные ими результаты показали, что внутриартериальное введение кармустина не всегда безопасно (у 15,5 % обследуемых отмечалась потеря зрения, у 9,5 % – необратимые энцефалопатии) и не влияет на увеличение продолжительности жизни пациентов. Аналогичные побочные эффекты выявлены E. G. Figueiredo [49] при изучении эффективности внутриартериального введения кармустина на 16 пациентах с high-grade глиомами. Как показали результаты исследования, у 11 пациентов отмечалась сильная боль в области глаз, у 5 – тошнота, у 3 – сильная головная боль, у 5 – спутанность сознания, у 2 – нарушение фокуса зрения. Зарегистрировано два случая смерти. У 4 пациентов было достигнуто временное улучшение, у 7 – стабилизация болезни, у 3 – клиническое ухудшение. Медиана выживаемости составила 87,9 недели.

Применение внутриартериального введения химиопрепаратов в настоящее время ограничено ввиду появления большого количества сообщений о вызываемых ими осложнениях, наиболее тяжелыми из которых являлись инсульты, лейкоэнцефалопатия, слепота, нарушение конвергенции [54].

Интраартериальное применение препаратов на основе платины продемонстрировало меньшее число случаев побочных эффектов, их преимущественную реверсивность и управляемость. J. Y. Follezou [51] показано, что после введения карбоплатины в дозе 400 мг/м² достигается частичный противоопухолевый ответ у пациентов со злокачественными глиомами. По данным других авторов, интраартериальное введение препаратов на основе платины не приводило к ингибированию роста опухолей [74].

Наиболее доступной в плане исполнения является интратекальная ХТ. Быстрое распространение цитостатика в субарахноидальном пространстве обеспечивает длительность его воздействия на опухолевые клетки. Используют болюсное введение препарата эндолумбально, либо в боковые желудочки через резервуар Оммаи, либо обоими способами одновременно. Чаще применяют метотрексат, цитарабин, нимустин. Положительный ответ отмечается в 40–80 % случаев и зависит от гистологии опухоли [114]. Однако интратекальный способ введения препаратов часто сопровождается осложнениями: вентикулитами, энцефалопатиями, инсультами, бактериальными менингитами [58]. Эндолумбальное введение метотрексата вызывает субфебрилитет, цефалгию, менингеальный синдром, стоматит [17].

J. Yoshimura с соавт. [111] использовали интратекально метотрексат и нитрозосодержащие соединения (ACNU, MCNU) у детей ($n = 21$) с медуллобластомой. У 9 пациентов после хирургического лечения и ЛТ сохранялось остаточное поражение спинного мозга, у 12 – отмечалось повторное поражение спинного мозга. 12 человек получили болюсное лумбальное и/или вентрикулярное введение, 1 – капельное вентрикулolumбальное, 8 – болюсное и капельное введение химиопрепа-

ратов. Дозы препаратов составляли 6 – 7 мг/м² для капельного введения и 3–3,5 мг/м² – для болюсного. Проводили от 3 до 12 циклов капельного введения и от 5 до 54 болюсного. Эффект оценивался радиологическими и цитологическими методами. Положительный ответ на лечение был отмечен у 10 (47,6 %) из 21 пациента, включая 7 случаев полной ремиссии. Пятилетний срок выживаемости составил 61,5 %, в случаях после диссеминации опухоли – 46,4 %. После болюсных люмбальных инъекций у 5 пациентов отмечались нижняя параплегия и недержание мочи, у 1 пациента после внутривенного введения наблюдалась стволовая атаксия.

В связи с часто встречающимися серьезными осложнениями применение интратекальной ХТ также ограничено, и в современной научной литературе о ней встречаются лишь единичные упоминания [28, 64, 66, 78].

Ввиду проявления большого количества побочных эффектов при применении вышеперечисленных препаратов разрабатываются и исследуются способы доставки, обеспечивающее пролонгированное их действие. Так, А. В. Емшановым и соавт. [22] был разработан метод локальной пролонгированной аутоплазмохимиотерапии в комплексном лечении злокачественных глиом. Особенностью этого метода является доставка цитостатиков (цисплатина и метотрексата), инкубированных с аутоплазмой, через резервуар Оммаи с непосредственным введением катетера в ложе удаленной опухоли. Схема проведения данной методики включала три курса аутоплазмохимиотерапии с интервалами в 4 недели. При таком пути введения заданное количество химиопрепарата воздействует непосредственно на опухолевую ткань и перифокальную зону, практически не инактивируясь ферментными системами крови и печени. Местное воздействие антибластических агентов на активно пролиферирующую опухолевую ткань значительно снижает вероятность повреждения окружающих тканей мозгового вещества в процессе лечения злокачественных глиом. Авторами был исследован также антиопухолевый эффект карбоплатины на мозговой взвеси из перифокальной зоны злокачественных опухолей. Полученные данные демонстрируют увеличение туморотропности химиопрепарата, увеличение циркуляции химиопрепарата в ликворе, уменьшение его токсичности [4].

В настоящее время продолжается изучение эффективности фотодинамической противоопухолевой терапии [25]. Метод основан на способности фотосенсибилизаторов накапливаться в опухолевой ткани и под действием лазерного облучения с определенной длиной волны выделять синглетный кислород, который приводит к некрозу опухолевой ткани [18, 68, 81, 94]. Применение нашли такие препараты, как фотолон (Беларусь), фотофрин (США), фотосан (Германия), фотодитазин (Россия).

В последнее время активно разрабатываются адьювантные технологии лечения ОГМ, суть которых заключается в аппликации цитостатика непосредственно в ложе удаленной ОГМ [29, 113], что создает его высокую локальную концентрацию, минуя ГЭБ, обуславливая увеличение продолжительности времени воздействия препарата и одновременно уменьшение выраженности побочных реакций [4, 9, 13, 34, 82]. Этот подход позволяет снизить дозу применяемых препаратов, что в свою очередь также приводит к уменьшению частоты и выраженности побочных эффектов, а также к уменьшению стоимости курсового лечения [34].

За последние 10 лет большая часть сообщений в научной литературе по интраоперационной локальной химиотерапии (ЛХТ) посвящена глиаделу, в меньшей степени – цисплацелу. С февраля 2003 г. в США (USA FDA approved) и с 2004 г. в Европе в качестве препарата локального действия при нейроэпителиальных ОГМ стандартно используется препарат глиадел (Gliadel® Wafer), представляющий биорезорбируемые пластинки полиферпросана 20 с имплантацией кармустина (7,7 мг активного вещества в одной пластинке). Данный препарат разработан в 1989 г. Генри Бремом и соавт. [59, 112]. Глиадел является биodeградирующим, его располагают непосредственно в ложе резецированной ОГМ (до 8 пластинок) при первичных и рецидивных вариантах течения заболевания. По мере резорбции носителя высвобождается активный химиопрепарат кармустин, обеспечивая пролонгированное химиотерапевтическое действие на оставшиеся опухолевые клетки [88, 93]. Как и другие алкилирующие агенты семейства нитрозомочевины, этот препарат алкилирует ДНК, вызывая внутри- и межцепочечные перекресты. Кармустин быстро проникает в клетки и разлагается.

В течение последних 10 лет накоплен достаточный опыт применения данного препарата, изучены его эффективность и побочные эффекты. При анализе антиопухолевой эффективности

препарата глиадел, произведенного Manfred Westphal, использованы данные 38 центров 14 стран мира с участием 240 пациентов с high-grade глиомами. Проводилась резекция опухоли с ЛХТ глиаделом и последующей ЛТ. Медиана выживаемости пациентов, получавших глиадел, составила 13,9 мес., в контрольной группе – 11,6 мес. [108]. В 2006 г. 11 из наблюдаемых пациентов преодолели 56-месячный рубеж после операции (9 из них получали кармустин с ЛТ, а 2 пациента – из группы контроля). Более отдаленные результаты показали, что пациенты, получавшие кармустин и ЛТ, имели большую выживаемость (2 и 3 года) по сравнению с группой контроля [109]. Результаты проведенного в США 10-летнего исследования противоопухолевой эффективности глиадела у 1013 пациентов показали, что у тех из них, кто получал глиадел, отмечалось более радикальное удаление опухоли. Доля осложнений после применения глиадела практически не отличалась от таковой в группе без ЛХТ: ликворея периперационного периода составляла 2,8 и 1,8 %, менингит – 3 и 3 %, инцизионные осложнения – 7 и 4 %, отек – 2,1 и 2,3 %, тромбоз глубоких вен – 6,3 и 5,2 %, эмболии легочной артерии – 4,9 и 3,7 % соответственно. У пациентов с мультиформной глиобластомой медиана выживаемости составила 13,5 мес. после первичной резекции и 11,3 мес. после повторной операции в связи с продолженным ростом опухоли. У пациентов с анапластической астроцитомой (АА) и анапластической олигоастроцитомой (АО) медиана выживаемости составила 57 мес. (66 % пациентов живы 2 года) и 23,6 мес. после повторной резекции опухоли (47 % пациентов живы 2 года) [26].

А. Giese [55] проведено рандомизированное плацебо – контролируемое исследование на 24 пациентах. Из 24 пациентов 11 получали ЛХТ глиаделом. Медиана выживаемости у пациентов, получавших глиадел, составила 14,7 мес., безрецидивный период – 12,9 (в контрольной подгруппе 9,5 и 9,4 мес. соответственно).

Имеется ряд публикаций о совместном применении ЛХТ кармустином, последующей ЛТ и курсом темозоломида (ТЗ) перорально. Многие исследователи подтверждают эффективность применения данной комбинации препаратов [69, 95–97].

Ф. Dussau [42] проведено исследование ЛХТ кармустином с последующей ЛТ в течение 6 недель совместно с курсом ТЗ. Критериями отбора пациентов был возраст не старше 70 лет, индекс Карновского не менее 70 %. Двухлетняя выживаемость пациентов после ЛТ с химиотерапией ТЗ внутрь составила 26,5 % (в контрольной группе, получавшей только ЛТ, – 10,4 %, в основной группе – 38 %). Н. С. Vosk [35], проанализировав результаты 7 нейрохирургических центров, обнаружил увеличение выживаемости пациентов до 15,6 мес. по сравнению с контролем при комбинации ЛХТ, ЛТ и курса ТЗ. Однако у пациентов были выявлены три группы осложнений: хирургические, неврологические, общесоматические. У 19 (43 %) пациентов отмечались хирургические осложнения: отек головного мозга, ликворея, менингит, абсцесс, гидроцефалия. Неврологические осложнения были представлены судорожным синдромом, изменениями психоневрологического статуса, неврологическим дефицитом, соматические – тромбоэмболией легочной артерии, гематотоксичностью. Французский исследователь Р. Menei [70], проводя многоцентровое исследование на 163 пациентах, которым была применена комбинация ЛХТ глиаделом, ЛТ и ТЗ перорально, установил, что данное сочетание лечебных факторов увеличивает выживаемость до 17 мес., а в группе с продолженным ростом опухоли – 7 мес. Он также показал, что тотальная или субтотальная резекция опухоли и адьювантная терапия достоверно положительно влияют на выживаемость пациентов. Аналогичные данные, полученные J. G. Barr [36] в Великобритании при этих же условиях антиопухолевой терапии, показали увеличение выживаемости пациентов до 15,8 мес. Среди осложнений при данной антиопухолевой терапии отмечены: гидроцефалии – 9,6 %, ликвореи – 19,2, инфекции – 13,4 %. Имеются данные о совместном применении глиадела и других химиопрепаратов. Так, J. A. Quinn [85] была проведена ЛХТ глиаделом с внутривенным введением химиопрепарата O6-benzylguanine (O6-BG). Изучалась 6-месячная, одно- и двухлетняя общая выживаемость пациентов и безопасность препарата. Из 52 пациентов 6-месячная средняя общая выживаемость составила 82 %, одно- и двухлетняя – 47 и 10 % соответственно. Данные исследования демонстрируют, что при комбинации сразу нескольких методов лечения имеется значительный риск повышения системной токсичности и числа осложнений, но в то же время увеличивается показатель выживаемости пациентов.

Мнение, что глиадел способствует значимому увеличению выживаемости, разделяют не все исследователи. Так, R. Soffietti [93] и L. Dörner [43] утверждают, что положительный эффект возможен только при использовании данного препарата либо с ЛТ, либо в сочетании ЛТ с ТЗ. Такой же точки зрения придерживается G. Noël [75], исследовавший эффективность глиадела у 65 пациентов с высокозлокачественными опухолями. S. Nagpal [76] утверждает, что использование глиадела в качестве местной химиотерапии глиальных ОГМ приводит к непродолжительному, но статистически значимому увеличению выживаемости. Однако осложнения, связанные с попаданием препарата в ликворную систему, приводят к ограничению использования данного цитостатика в качестве препарата для местной химиотерапии. При анализе результатов лечения ЛХТ глиаделом с 2004 по 2009 г. (Германия) 88 пациентов с high-grade глиомами у 10 (11 %) из них было выявлено одно из осложнений – формирование изолированных послеоперационных кист. Причем у 7 пациентов появилась клиника масс-эффекта через две недели после операции, что потребовало у 4 пациентов эвакуации кисты чресочно иглой 19G. Остальным был имплантирован резервуар Оммайя. У двух пациентов имплантация сопровождалась открытым удалением кисты [44]. Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на перспективность использования метода ЛХТ с препаратом глиадел, существует риск осложнений. Основными из них являются повышение внутричерепного давления, послеоперационный отек, менингит, связанные с попаданием препарата в спинно-мозговую жидкость, а также абсцессы [110], встречаются случаи инфицирования послеоперационных ран, чаще вызванные кандидами [40, 45, 56, 79, 80].

Исследования по усовершенствованию метода локальной химиотерапии активно проводятся и в настоящее время. Доклинические исследования эффектов химиопрепаратов проводятся на различных носителях в тест-системах культур опухолевых линий клеток, а также на животных с экспериментально индуцированными опухолями головного мозга (после введения им в мозг опухолевых клеток).

Так, S. Baltes [37] и S. Vinchon-Petit [106] провели доклинические испытания препаратов доксорубина и иринотекана на лабораторных животных с индуцированными опухолями мозга. Доксорубин относится к цитостатическим препаратам с антимитотическим и антипролиферативным действием. Иринотекан – препарат из группы камптотецинов, ингибитор топоизомеразы I. Результаты исследования показали, что локальное применение данных препаратов способствует увеличению выживаемости опытных животных. О таких же результатах было сообщено авторами T. Kikuchi и соавт. [62] и M. S. Lesniak, U. Upadhyay [65], которые также подтверждают эффективность локальной доставки цитостатика доксорубина.

Наряду с исследованиями локальной доставки препарата к опухолевым клеткам напрямую изучается и такой способ доставки, как интраназальный. Rintaro Hashizume [91] изучено действие ингибитора теломеразы на привитые опухолевые клетки линии GRN163. После введения препарата непосредственно в полость носа у бестимусных крыс основной группы отмечалось увеличение продолжительности жизни по сравнению с аналогичным показателем у животных контрольной группы. Было установлено избирательное воздействие лекарственного средства на опухолевые клетки при минимальной токсичности в отношении нормальной неизменной ткани мозга.

Y. Tange и соавт. [101] и U. W. Thomale и соавт. [102] исследовали чувствительность опухолевых клеток мозга крыс к препаратам платины. Методом иммуногистохимического анализа выявлено повышение концентрации препаратов в опухоли при меньшем системном воздействии и увеличение показателя выживаемости опытных животных.

При исследовании противоопухолевого эффекта препарата иматиниба, иммобилизованного на полимере, в эксперименте на животных с опухолями головного мозга, индуцированными введением культуры клеток U-251MG, отмечалась гибель 79 % опухолевых клеток после интракраниального введения цитостатика [38].

Для ЛХТ солидных опухолей мозга, индуцированных введением лабораторным животным клеток глиомы крысы C-6, были исследованы препараты паклитаксел и триоксид мышьяка [88, 89, 115]. Для снижения цитотоксичности триоксида мышьяка в качестве носителя использовали липосомы, что способствовало медленному высвобождению цитостатика в опухолевую ткань, уменьшая токсичность на организм при воздействии на клетки опухоли.

В. А. Лиходед и соавт. [15] разработали лекарственную форму для ЛХТ с 5-фторурацилом на инъекционном пролонгированном растворителе. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлено равномерное высвобождение 5-фторурацила в течение 4 недель, что позволило продолжить изучение этого препарата на перевиваемых опухолях. Использовались 2–3-месячные мыши линии C57Bl/6. В качестве перевивных опухолей применяли штаммы меланомы B16. У мышей опытной группы по сравнению с животными контрольной группы отмечалось торможение роста опухоли на 68 %, уменьшение ее массы на 50 %, увеличение продолжительности жизни на 70 %, уменьшение частоты метастазирования на 44 % и уменьшение количества метастазов на 50 %.

Хорошо себя зарекомендовал в качестве противоопухолевого лекарственного препарата активно используемый в последние годы ТЗ [86]. Препарат был синтезирован в 1984 г. группой ученых Великобритании, возглавляемых М. Stevens, целенаправленно для лечения злокачественных ОГМ и прошел почти 20-летний путь изучения в экспериментальных и клинических условиях. Он относится к группе алкилирующих агентов второго поколения – имидазотетразинон [63]. В мире насчитывается более 2 тыс. научных публикаций, посвященных ТЗ, проводятся десятки международных исследований, направленных на изучение его эффективности на глиальные ОГМ [5].

Положительные результаты использования ТЗ при рецидивах высокозлокачественных глиом обосновали его применение в качестве первой линии в комбинированном лечении мультиформных глиобластом [30, 105].

Основным механизмом действия ТЗ является метилирование ДНК опухолевых клеток – химический процесс присоединения метильных групп (углеводородных остатков) CH_3 к определенным участкам ДНК, нарушающий структуру клетки [98, 105]. Являясь небольшой липофильной молекулой, препарат хорошо проникает через ГЭБ, накапливается в тканях опухоли в концентрациях, достаточных для реализации его противоопухолевой активности. Преимуществом ТЗ является также возможность проведения химиотерапии перорально в амбулаторных условиях [77].

По данным зарубежных авторов, ТЗ обладает радиосенсибилизирующим действием, что обуславливает положительный эффект препарата в сочетании с ЛТ [41, 71, 103].

Начиная с 2000 г. в мировой литературе появились сообщения об использовании ТЗ иммобилизованного на резорбируемых полимерах в экспериментах на животных.

А. В. Heimberger, G. E. Archer [60] на крысах с ОГМ исследовали локальный способ доставки ТЗ непосредственно к опухоли, минуя ГЭБ. Была показана эффективность ингибирования роста опухолей и токсичность на опухолевые клетки, имплантированные в мозг крыс. До 21,7 % крыс опытной группы прожило более 100 дней без признаков роста опухоли.

У. Akbar и соавт. [27] изучали безопасность и эффективность ТЗ на биорезорбируемой матрице в виде геля, используя интракраниальный способ доставки препарата животным с индуцированными крысиными глиомами клетками C6. Основу геля составлял галоцианин. В этом же эксперименте изучена безопасность непосредственно самой матрицы. Результаты показали, что матрица не обладает токсичностью на интактную мозговую ткань, но в то же время установлена высокая цитотоксичность ТЗ на матрице к клеткам глиомы. Эти данные послужили поводом для дальнейших исследований противоопухолевой активности данного препарата. Появились публикации, сравнивающие пероральный способ введения ТЗ и его локальную доставку. Так, S. Brem и соавт. [39] изучили сравнительную эффективность и переносимость ТЗ, иммобилизованного на полимере при локальном применении и при приеме *per os*, на модельных животных с глиомами мозга. Результаты данного исследования показали, что при локальном способе доставки внутричерепная концентрация ТЗ при одной и той же дозе введения достигает в 3 раза большего уровня, чем при пероральным способом доставки. Выживаемость подопытных животных была выше у грызунов с локальным способом аппликации препарата по сравнению с приемом *per os*. Такие же подходы к ингибированию роста глиом мозга применили Y. H. Zhang и соавт. [116]. Они проводили исследования на моделях опухолей мозга 100 крыс, которым глиомы индуцировали путем введения опухолевых клеток линии C-6. МРТ-анализ показал уменьшение размеров опухолей при приеме ТЗ *per os* и локальном действии препарата. В то же время медиана выживаемости была выше при локальном действии препарата. Это подтверждается иммуногистохимическими данными анализа клеток опухоли, т. е. увеличением апоптоза клеток глиомы. Эти результаты указывают на большую эффективность локального действия цитостатика.

Далее исследования по повышению эффективности ингибирования роста опухолей с использованием ТЗ шли в сочетании с другими факторами воздействия на опухолевую ткань, которые, как предполагалось, усилят противоопухолевую эффективность препарата. V. R. Recinos и соавт. [90] изучили эффективность ТЗ и глиадела на биodeградирующих полимерах с локальной формой их доставки совместно с лучевой терапией (ЛТ) на экспериментальных моделях глиом крыс, индуцированных различными опухолевыми глиальными клетками: глиосаркомы 9L и глиомы F98. Выживаемость животных с опухолями мозга, индуцированных при введении клеток глиосаркомы 9L, была выше с локальной доставкой глиадела и ТЗ в сочетании с ЛТ по сравнению с применением ТЗ *per os* и отдельным применением локально ТЗ и глиадела без ЛТ. Чтобы смоделировать такой же эффект у животных с химиорезистентными глиомами, использовалась модель глиомы у грызунов, индуцированная введением клеток линии F98. Эта линия клеток устойчива к данным препаратам (алкилирующим агентам). Она содержит высокий уровень алкилтрансферазы – фермента, деактивирующего алкилирующие агенты, что является основным механизмом резистентности глиом к препарату. Локальная доставка ТЗ на полимерных носителях совместно с применением ЛТ выявила угнетение роста опухоли, обуславливая увеличение выживаемости грызунов, по сравнению с применением данного препарата *per os*.

Аналогичные исследования, проведенные в Японии S. Sugiyama и соавт. [99], показали эффективность ТЗ при локальной терапии в сочетании с ЛТ у экспериментальных животных с индуцированными опухолями мозга при введении глиомных клеток человека линии 9L. По результатам данного исследования установлено угнетение роста опухоли опытных животных и безопасность данного препарата на органном и системном уровнях.

Противоопухолевая эффективность ТЗ на носителе в виде микрокапсулы была изучена A. W. Scott и соавт. [100]. Исследование проводилось на экспериментальных моделях глиом крыс, индуцированных различными опухолевыми глиальными клетками глиосаркомы. Кинетика высвобождения ТЗ из микрокапсулы для одного отверстия составила 36 мкг/ч, а высвобождение из большого количества отверстий – 88 мкг/ч. Проведенный иммуногистохимический анализ опухоли после имплантации ТЗ показал наличие разрывов цепочек ДНК опухолевых клеток. По результатам данного исследования установлено ингибирование роста опухоли, увеличение выживаемости животных и уменьшение системной токсичности, что обосновало перспективы нового метода лечения ОГМ с использованием ТЗ в микрокапсулах. Указанные условия иммобилизации препарата в капсулу способствовали увеличению дозировки препарата и его пролонгированному действию, что невозможно при пероральном применении.

Имеются данные о противоопухолевой эффективности препарата ТЗ в отношении глиом ствола мозга. J. Yoshimura и соавт. [113] исследовали на 48 крысах действие ТЗ при локальным способе его доставки на диффузные опухоли ствола, которые, как известно, практически не операбельны. Опухоль у животных была индуцирована путем имплантирования клеток глиосаркомы линии 9L. Дозы введения ТЗ варьировались от 1 до 10 мг в течение 7 сут. При высоких дозах введения был отмечен нейротоксический эффект. Установлен противоопухолевый эффект, увеличение выживаемости животных при локальном способе введения низких доз ТЗ (медиана выживаемости 23,5 против 29,5 сут; $p < 0,01$). Доза ТЗ, вводимого перорально в течение 5 сут подряд, составила 50 мг/кг. Применение перорального способа введения максимальных доз ТЗ привело к увеличению продолжительности жизни животных по сравнению с аналогичным показателем при локальном способе доставки низких доз ТЗ (медиана выживаемости 33,5 против 29,5 сут; $p < 0,01$). Этот опыт доказывает, что метод местной доставки противоопухолевого препарата является реальным и эффективным, но требует дальнейшего усовершенствования.

В научной литературе имеются также данные об изучении локального способа доставки ТЗ с использованием микротронов электромеханических систем (MEMS). Технология основана на доставке лекарств, которая контролируется точным временем высвобождения кинетиков. Разработано внутричерепное устройство для пролонгированной доставки химиотерапевтических доз ТЗ в глиомы головного мозга грызунов. Устройство представляет собой жидкокристаллический полимерный резервуар, оснащенный микрочипом. Безопасность имплантированного устройства интракраниально подтверждена предварительными исследованиями *in vivo*. При сравнении скорости высвобождения препарата и сроков выживания животных с индуцирован-

ными опухолями было доказано увеличение выживаемости грызунов по сравнению с контролем. Иммуногистологический анализ подтвердил цитотоксическое действие ТЗ на жизнеспособность клеток опухоли. Результаты исследования эффективности MEMS показали, что пролонгированная доставка ТЗ приводит к наиболее выраженной противоопухолевой эффективности и длительной выживаемости животных. Способность контролировать скорость и время высвобождения препарата имеет огромный потенциал в лечении первичных злокачественных ОГМ и связанных с ними заболеваний [72].

Тестирование различных противоопухолевых препаратов, в том числе и ТЗ, проводится на перевиваемых культурах опухолевых глиальных клеток человека и животных. Показано, что ряд перевиваемых линий клеток глиом обладает разной чувствительностью к данному препарату, в том числе резистентностью, что делает их сходными с клетками опухолей глиом человека и животных. В связи с этим для преодоления резистентности данного препарата к клеткам глиом в условиях культуры исследованы сочетания противоопухолевых препаратов и различных факторов, таких как радиация, интерфероны, гипербарической оксигенации и др.

Как известно, интерферон бета (IFN-В) проявляет плейотропную биологическую активность, включая антиопухолевый эффект. Японскими исследователями установлен сочетанный цитотоксический эффект IFN-В и ТЗ в 6 глиомных клеточных линиях (U-251MG, U-87MG, U-138MG, A-172, AM-38, T98G) с разной степенью чувствительности к ТЗ на основании измерения уровня О6-метилгуанин метилтрансферазы ДНК (MGMT) и количественного уровня мРНК MGMT, а также экспрессии самого белка в процессе антиопухолевого эффекта. В данных экспериментах установлена дозозависимая ингибция роста опухолевых клеток всех 6 глиомных линий, отличающихся по чувствительности к ТЗ. Авторы предположили, что обеспечение комбинированного противоопухолевого эффекта (ТЗ + IFN-В) может быть использовано при лечении опухолей, резистентных к ТЗ [28].

В культуре глиомных клеток U-251MG установлены также синергический и цитотоксический эффекты ТЗ в сочетании с талидомидом – препаратом, используемым для лечения злокачественных ОГМ. Химиопрепарат талидомид увеличивал цитотоксичность ТЗ, сопровождающуюся автофагией, индуцированной ТЗ [57].

Другим направлением в подборе факторов по преодолению резистентности препарата ТЗ является комбинация его с ЛТ (Joahanes van Rijn [61]) на моделях культур глиомных клеток человека D-384 и U-251MG, обладающих разной чувствительностью к ТЗ. Исследованы различные временные интервалы воздействия облучения (2 Гр) в комбинации с различными дозами ТЗ (5, 10, 20 м/моль). Выявлено усиление цитотоксического эффекта ТЗ во всех культурах с разной степенью чувствительностью к ТЗ. Данный эффект зависел как от дозы используемого препарата, так и от условий облучения. Так, инкубация с ТЗ в течение 24 ч и последующее облучение линии клеток D-384 приводило к незначительному увеличению цитотоксичности, в то время как пролонгированная обработка ТЗ в течение 48–96 ч перед облучением значительно увеличивала цитодеструкцию. В противоположность этим данным при той же дозе ТЗ и в сочетании с облучением в течение 24–96 ч в культуре клеток U-251 MG не наблюдалось значительного усиления данного эффекта. Для его достижения требовались дополнительные интервалы облучения после инкубации с ТЗ.

Установлен синергический цитотоксический эффект ТЗ и гипербарической оксигенации на глиомную клеточную линию U-251MG, который сопровождался снижением уровня продукции эндотелиального ростового фактора и белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью к ТЗ. Комбинированный противоопухолевый эффект выражался в ингибировании роста клеток, апоптозе и последующей клеточной смерти. Гипербарическая оксигенация способствовала доставке ТЗ в опухолевые клетки, что повышало его антиопухолевый эффект. Сделано предположение, что комбинация таких факторов может иметь мощный терапевтический эффект у пациентов с инфильтративно растущими ОГМ [67].

Для установления механизмов противоопухолевого эффекта ТЗ на клеточном и молекулярном уровнях I. V. Рыко и соавт. [83] исследовали степень чувствительности глиомных клеток *in vitro* путем ингибции гена гликоген-синтазы-киназы 3β (GSK3β), которая представляет собой серин/треонин протеинкиназу, участвующую в образовании рака в человеческом организме, включая глиобластомы. Глиобластомные клеточные линии T98G, U-138, U-251MG и U-87 инкубировали

с низкомолекулярным ингибитором GSK3 β , AR-A014418. Результаты этого исследования показывают, что обработка клеток данным ингибитором усиливает эффект ТЗ за счет снижения MGMT, что выражается в снижении роста и жизнеспособности глиомных клеток. Авторами установлено, что у пациентов, получавших предварительно ингибитор синтеза MGMT, а затем препарат ТЗ, наблюдалась регрессия опухолей. Эти данные могут стать основой для разработки комбинационной терапии глиобластом человека путем сочетания препаратов. Другими авторами также было показано, что резистентность глиом к химиопрепаратам связана с увеличением MGMT, подавление которого способствует усилению действия ТЗ на клетки глиомы [84].

Установлено также, что, помимо MGMT, ингибирование ацетилхолинового мускаринового рецептора (м-холинорецептора) нарушает клеточный цикл и жизнеспособность клеток перевиваемых линий глиобластом. М-холинорецептор относят к классу серпентинных рецепторов, которые осуществляют передачу сигнала через гетеротримерные G-белки. Показано, что данные рецепторы экспрессируются в первичных и метастатических опухолях, отвечают за их рост и размножение. Наличие данных рецепторов выявлено как в образцах ткани глиобластом пациентов, так и в перевиваемых глиомных линиях клеток U-251MG и U-87. Использование в экспериментах на данных культурах клеток агонистов рецепторов снижает жизнеспособность клеток и вызывает ингибирование клеточного цикла G1/S и G2/M в культурах U-251MG и U-87 соответственно. Показано, что активация этого рецептора имеет отношение к ингибции роста глиомных клеток и их жизнеспособности. Установлено также сходство действия ТЗ и агониста на опухолевые клетки. В связи с этим данный рецептор может быть новой терапевтической мишенью для лечения глиальных ОГМ [50].

Таким образом, анализ научной литературы и интернет-ресурсов показал, что проблема лечения злокачественных ОГМ по-прежнему далеко не решена. Несмотря на использование комплексных методик лечения, изучение действия различных сочетаний и дозировок химиопрепаратов, способов и кратности их введения, сохраняются проблемы системной токсичности, низкой выживаемости пациентов. В связи с этим, на наш взгляд, наиболее перспективной является методика локальной интраоперационной пролонгированной химиотерапии, представляющая собой непосредственное воздействие на зону аппликации препарата, иммобилизованного на резорбируемом носителе, что уменьшит риск системного побочного действия препарата и повысит его противоопухолевую активность. Следует отметить, что на сегодняшний день локально применяются лишь единичные химиопрепараты.

В Беларуси с 2009 г. для интраоперационной ЛХТ разрешена полимер-лекарственная форма цисплатин (ПЛФ-Ц) отечественного производства. ПЛФ-Ц представляет собой 20 пластинок размером 1,5×1,5 см, которые укладываются в ложе резецируемой опухоли, с суммарной дозой цисплатина 45 мг. Препарат удовлетворительно переносится пациентами, отмечается его минимальная гематотоксичность и увеличение выживаемости пациентов без прогрессирования у пациентов основной группы в возрасте до 40 лет по сравнению с контрольной [10, 14]. Белорусскими учеными из НИИ ФХП БГУ, РУП «Белмедпрепараты», БГМУ с 2012 г. проводятся клинические испытания противоопухолевого лекарственного средства Темодекс для интраоперационной ЛХТ злокачественных ОГМ. Первый опыт применения препарата указывает на его безопасность и эффективность [2, 3].

Разработка и внедрение новых отечественных препаратов для локальной пролонгированной химиотерапии, изучение их механизмов и эффективности действия позволят расширить арсенал доступных средств лечения злокачественных опухолей и создадут условия экономической выгоды в плане импортозамещения в нашей стране.

Литература

1. Балканов А. С. // *Вопр. нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко*. 2005. № 3. С. 14–17.
2. Веевник Д. П., Федюлов А. С., Иванютин В. А. // *Рецепт*. 2013. № 2. С. 53–64.
3. Веевник Д. П., Федюлов А. С. // *Рос. биотер. журн.* 2014. Т. 13, № 1. С. 71.
4. Горбунова Т. А. // *Сибир. онколог. журн.* 2009. С. 50–51.
5. Главацкий А. Я., Кардаш К. А. // *Клин. онкология*. 2012. Т. 4, № 8. С. 172–175.
6. Желудкова О. Г. // *Врач*. 2011. № 12. С. 22–27.
7. Ковалев Г. // *Материалы IV съезда нейрохирургов России*. М., 2006. С. 178–179.

8. Коновалов А. Н. // IV съезд нейрохирургов России. М., 2006. С. 181.
9. Короткевич Е. А. // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2009. Т. 3, № 3. С. 58–65.
10. Короткевич Е. А., Сменянович А. Ф., Шелег С. В. и др. // Здравоохранение. 2001. № 2. С. 11–14.
11. Коновалов А. Н., Потапов А. А., Лошаков В. А., Олюшин В. Е. // Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. М., 2005.
12. Лосев Ю. А. // Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской области): автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.28; 14.00.33 / Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т им. А. Л. Поленова. СПб., 2003. С. 18.
13. Лазарь Д. А. // Укр. мед. журн. 2004. Т. 41, № 3. С. 5–6.
14. Лукашейко Ю. Н., Шанько Ю. Г. // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь. Минск, 2002. С. 216–217.
15. Лиходед В. А., Зайнуллин Ф. Ш., Ишмуратова Р. Ш. и др. // Науч.-практ. креатив. хирургия и онкология. 2009. № 2. С. 37–38.
16. Можейко Р. А. // Поленовские чтения: сб. ст. СПб., 2006. С. 206–207.
17. Ромоданов А. П. // Вопр. нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. 1975. № 11. С. 32–35.
18. Сакович И. И. // Матеріали IV з'їзду нейрохірургів України. 2008. С. 114.
19. Савелло А. В. // Материалы III Съезда нейрохирургов России. 2002. С. 147–148.
20. Савченко Ю. А. Оптимизация диагностики, комбинированного лечения и реабилитации при глиомах головного мозга. М., 1995.
21. Терехов В. С., Короткевич Е. А. // Воен. медицина. 2010. № 3. С. 64–71.
22. Емишанов А. В., Григорьев С. В. // Сибир. онколог. журн. 2009. Прил. № 2. С. 55–56.
23. Addeo R. // Chemother. Pharmacol. J. 2009. Vol. 64, N 5. P. 863–866.
24. Addeo R. // Neurooncology. 2011. Vol. 102, N 3. P. 417–424.
25. Aziz F. // Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2009. Vol. 6, N 3–4. P. 227–230.
26. Attenello F. J. // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15, N 10. P. 2887–2893.
27. Akbar U., Jones T., Winestone J. // Neurooncology. 2009. Vol. 94, N 2. P. 203–212.
28. Atsuo Y. // Oncology. 2009. Vol. 35. P. 139–148.
29. Arifin D. Y. // Control Release. 2009. Vol. 137, N 3. P. 203–210.
30. Aoki T., Hashimoto N., Matsutani M. // Expert Opin. Pharmacother. 2007. Vol. 8, N 18. P. 3133–3146.
31. Blakeley J. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2008. Vol. 8, N 3. P. 235–241.
32. Boockvar J. A. // Neurosurgery. 2011. Vol. 114, N 3. P. 624–632.
33. Burkhardt J.-K. // Inter. Neuroradiol. 2011. Vol. 17, N 3. P. 286–295.
34. Buonerba C. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2011. Vol. 80, N 1. P. 54–68.
35. Bock H. C. // Neurosurg. Rev. 2010. Vol. 33, N 4. P. 441–449.
36. Barr J. G. // Neurosurg. Br. 2012. Vol. 26, N 6. P. 818–822.
37. Baltes S., Freund I., Lewis A. L. // Mater. Sci. Mater. Med. J. 2010. Vol. 21, N 4. P. 1393–1402.
38. Benny O., Menon L. G., Ariel G. // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15, N 4. P. 1222–1231.
39. Brem S., Tyler B., Li K., Pradilla G. // Cancer Chemother. Pharmacol. 2007. Vol. 60, N 5. P. 643–650.
40. Chiang H. Y. // Neurosurgery. 2011. Vol. 114, N 6. P. 1746–1754.
41. Chen C., Damek D., Gaspar L. E. // Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int. 2011. Vol. 81, N 4. P. 1066–1074.
42. Ducray F. // Presse Med. 2007. Vol. 36, N 2. P. 1249–1254.
43. Dörner L. // Clin. Neurosci. 2013. Vol. 20, N 3. P. 429–434.
44. Dörner L. // J. Clin. Neurosci. 2011. Vol. 18, N 3. P. 347–351.
45. De Bonis P. // Acta Neurochir. 2012. Vol. 154, N 8. P. 1371–1378.
46. Filippini G. // Neurooncology. 2008. Vol. 10, N 1. P. 79–87.
47. Fabrin M. G. // Neurooncology. 2009. Vol. 92, N 1. P. 79–86.
48. Fabi A. // Neurooncology. 2010. Vol. 100, N 2. P. 209–215.
49. Figueiredo E. G. // Arq. Neuropsiquiatr. 2010. Vol. 68, N 5. P. 778–782.
50. Ferretti M., Fabbiano C., Di Bari M. // Cell Mol. Med. 2013. Vol. 17, N 4. P. 552–566.
51. Follezu J. Y. // Neoplasma. 1989. Vol. 36. P. 349–352.
52. Feun L. G., Lee Y. Y., Yung W. K. et al. // Cancer Drug Deliv. 1986. Vol. 3. P. 147–156.
53. Gaviani P. // Neurooncology. 2011. Vol. 104, N 2. P. 617–618.
54. Guillaume D. J. // Neurosurgery. 2010. Vol. 66, N 1. P. 48–58.
55. Giese A. // Neurooncology. 2004. Vol. 66, N 3. P. 351–360.
56. Glick J. A. // Ann. Pharmacother. 2010. Vol. 44, N 1. P. 215–218.
57. Gao S., Yang X. J., Zhang W. G. et al. // Chin. Med. 2009. Vol. 122, N 11. P. 1260–1266.
58. Hodozuka A. // Gan To Kagaku Ryoho. 2008. Vol. 35, N 6. P. 900–905.
59. Hernán Pérez de la Ossa D. // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 1. e54795. doi: 10.1371/journal.pone.0054795.
60. Heimberger A. B., Archer G. E. // Clin. Cancer Res. 2000. Vol. 6, N 10. P. 4148–4153.
61. Joahanes van Rijn Ph. D. // Rad. Oncol. Biol. 2000. Vol. 47, N 3. P. 779–784.
62. Kikuchi T., Saito R., Sugiyama S., Yamashita Y. // Neurosurgery. 2008. Vol. 109, N 5. P. 867–873.
63. Khasraw M., Bell D., Wheeler H. // Clin. Neurosci. 2009. Vol. 16, N 6. P. 854–855.
64. Khan R. B., Marshman K. C., Mulhern R. K. // Child Neurol. 2003. Vol. 18, N 6. P. 397–400.
65. Lesniak M. S., Upadhyay U. // Anticancer Res. 2005. Vol. 25, N 6B. P. 3825–3831.
66. Lustig R. H., Post S. R., Srivannaboorn K., Rose S. R. // Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 2. P. 611–616.
67. Lu X. Y., Cao K., Li Q. Y. et al. // Int. Med. Res. 2012. Vol. 40, N 3. P. 995–1004.

68. Muller P. J. // *Lasers Surg. Med.* 2006. Vol. 38, N 5. P. 384–389.
69. Miglierini P. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012. Vol. 114, N 9. P. 1222–1225.
70. Menei P. // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17, N 7. P. 1740–1746.
71. Minniti G., Armosini V., Salvati M. // *Neurooncology.* 2011. Vol. 103, N 3. P. 683–691.
72. Masi B. C., Tyler B. M., Bow H., Wicks R. T. // *Biomaterials.* 2012. Vol. 33, N 23. P. 5768–5775.
73. Macdonald D. R. // *Clin. Oncol.* 1990. Vol. 8, N 7. P. 1277–1280.
74. Newton H. B. // *Curr. Treat Options Oncol.* 2005. Vol. 6, N 6. P. 519–530.
75. Noël G. // *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82, N 2. P. 749–755.
76. Nagpal S. // *Neurosurg. clinics of North America.* 2012. Vol. 23, N 2. P. 289–295.
77. Neyns B., Chaskis C., Joosens E., Menten J. // *Cancer Invest.* 2008. Vol. 26, N 3. P. 269–277.
78. Nathan P. C., Maze R., Spiegler B., Greenberg M. L. // *Pediatr. Blood Cancer.* 2004. Vol. 42, N 1. P. 24–29.
79. O'Brien D. // *Acta Neurochir.* 2011. Vol. 153, N 6. P. 1347–1350.
80. O'Brien D. // *Br. J. Neurosurg.* 2011. Vol. 25, N 2. P. 289–291.
81. Petrov P. T., Trukhacheva T. V. // *Vestnik Farmatsii.* 2007. Vol. 3, N 37. P. 69–81.
82. Petit S. // *Rev. Neurol.* 2008. Vol. 164, N 6–7. P. 547–553.
83. Pyko I. V., Nakada M., Sabit H. et al. // *Carcinogenesis.* 2013. Vol. 34, N 10. P. 2206–2217.
84. Pan Q., Yang X. J., Wang H. M. et al. // *Cell Biochem. Biophys.* 2012. Vol. 62, N 1. P. 185–191.
85. Quinn J. A. // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15, N 3. P. 1064–1068.
86. Qian Z. Z., Wang H. Q., Liu X. M. et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009. Vol. 89, N 29. P. 2059–2062.
87. Ronghe M. // *Pediatr. Blood Cancer.* 2010. Vol. 55, N 3. P. 471–477.
88. Ranganath S. H., Kee I. // *Pharm. Res.* 2009. Vol. 26, N 9. P. 2101–2114.
89. Ranganath S. H. // *Biomaterials.* 2008. Vol. 29, N 20. P. 2996–3003.
90. Recinos V. R., Tyler B. M., Bekelis K. // *Neurosurgery.* 2010. Vol. 66, N 3. P. 530–537.
91. Rintaro Hashizume // *Neurooncology.* 2008. Vol. 10, N 2. P. 112–120.
92. Scoccianti S. // *Anticancer Drugs.* 2008. Vol. 19, N 6. P. 613–620.
93. Soffietti R. // *Anticancer Drugs.* 2007. Vol. 18, N 6. P. 621–632.
94. Stummer W. // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7, N 5. P. 392–401.
95. Salmaggi A. // *Neurol. Sci.* 2011. Vol. 32, N 2. P. 241–245.
96. Salvati M. // *Neurosurg. Sci.* 2011. Vol. 55, N 1. P. 1–6.
97. Sardi I. // *Oncol. Rep.* 2008. Vol. 19, N 5. P. 1219–1223.
98. Stevens M. F., Hickman J. A., Stone R. // *Med. Chem.* 1984. Vol. 27. P. 196–201.
99. Sugiyama S., Yamashita Y., Kikuchi T. et al. // *Neurol. Res.* 2008. Vol. 30, N 9. P. 960–967.
100. Scott A. W., Tyler B. M., Masi B. C. // *Biomaterials.* 2011. Vol. 32, N 10. P. 2532–2539.
101. Tange Y., Kondo A., Egorin M. J. // *Childs Nerv. Syst.* 2009. Vol. 25, N 6. P. 655–662.
102. Thomale U. W., Tyler B., Renard V. // *Childs Nerv. Syst.* 2009. Vol. 25, N 4. P. 433–441.
103. Tosoni A., Franceschi E., Ermani M. // *Neurooncology.* 2008. Vol. 89, N 2. P. 179–185.
104. Vesper J. // *BMC Neurol.* 2009. Vol. 9. P. 33.
105. Vita Ridola, Giuseppe Barone, Iliara Lazzareschi // *Neurooncology.* 2011. Vol. 103, N 1. P. 147–153.
106. Vinchon-Petit S., Jarnet D., Michalak S. // *Int. Pharm.* 2010. Vol. 15, N 1–2. P. 184–189.
107. Wick W. // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, N 7. P. 1168–1174.
108. Westphal M. // *Neurooncology.* 2003. Vol. 5, N 2. P. 79–88.
109. Westphal M. // *Acta Neurochir.* 2006. Vol. 148, N 3. P. 269–275.
110. Weber E. L. // *Neurooncology.* 2005. Vol. 7, N 1. P. 84–89.
111. Yoshimura J. // *Childs Nerv. Syst.* 2008. Vol. 24, N 4. P. 581–585.
112. Yang M. B. // *Cancer Res.* 1989. Vol. 49, N 18. P. 5103–5107.
113. Yoshimura J., Siu I. M., Thomale U. W. // *Childs Nerv. Syst.* 2012. Vol. 28, N 5. P. 707–713.
114. Zairi F. // *Neurooncology.* 2011. Vol. 104, N 1. P. 247–252.
115. Zhao S., Zhang X., Zhang J. // *Chemotherapy.* 2008. Vol. 20, N 2. P. 253–262.
116. Zhang Y. H., Yue Z. J., Zhang H. et al. // *Pharm. Biopharm. Eur.* 2010. Vol. 76, N 3. P. 371–375.

D. P. VEEVNIK

PROBLEMS AND PROSPECTS OF INTRAOPERATIVE CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT BRAIN TUMORS

Summary

The paper presents an analytical review of the literature on contemporary trends in the treatment of malignant brain tumor intraoperative chemotherapy, about existing arsenal of chemotherapy drugs, their effectiveness, the methods of delivery, side effects. Perspective directions of use of drugs associated with their local delivery and prolonged effect. Provides information about the drug Gliadel, the only solution in the U.S. and western Europe for intraoperative local chemotherapy neoplasms of the brain: its efficacy, tolerability, and possible side effects. Describes preclinical drug temozolomide on bioresorbable carriers in animals and transplanted cultures of tumor glial cells. The results demonstrate the relative safety and effectiveness of chemotherapy that enables its further advance into clinical practice.