

С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко, Е. П. Савина, А. П. Баранов,
Я. В. Кривошеев, В. А. Ядровская

ВЛИЯНИЕ ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ¹³¹I-МЕРКАПТОДОДЕКАБОРАТА У ЖИВОТНЫХ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск (Московская обл.)

Изучено влияние локального облучения экспериментальной меланомы В-16 инфракрасным светом на распределение в организме мышей меченого радиоактивным йодом меркаптододекабората натрия (¹³¹I-BSH). Установлено, что из двух схем облучения (до и после введения соединения) значительное увеличение накопления соединения в опухоли достигается при воздействии инфракрасного света через 1 ч после введения ¹³¹I-BSH. Полученные данные дают основание отнести инфракрасное излучение к модификаторам туморотропных свойств меркаптододекабората натрия с целью повышения эффективности его применения в нейтрон-захватной терапии.

Одним из направлений в решении проблемы избирательного поражения злокачественных новообразований является развитие метода боронейтрон-захватной терапии (БНЗТ) [1, 2]. Для его эффективной реализации необходимо иметь соединения бора, которые при введении в организм, преимущественно накапливались бы в опухоли и оставались в ней на период, достаточный для проведения сеанса БНЗТ. Меркаптододекаборат натрия (BSH), применяемый в настоящее время в мировой клинической практике БНЗТ, не отвечает в полной мере этим требованиям. Для более эффективного проведения БНЗТ требуется повысить тропность данного препарата к опухолевым клеткам. Задача повышения накопления в опухоли BSH может быть решена путем применения различных модификаторов физической и химической природы, поиском которых занимаются ученые многих стран [3 – 5]. Одним из наиболее информативных методов, позволяющих быстро оценить влияние того или иного агента на накопление борсодержащего соединения в опухоли, является использование радиоизотопной метки. Ранее нами была разработана схема синтеза BSH, меченого ¹³¹I-йодом и установлена корреляция между распределением в организме мышей с меланомой В-16 ¹³¹I-BSH и его немеченого аналога [6]. В работе [7] было показано, что в качестве агентов, повышающих накопление бора в опухолевых клетках, могут быть использованы дополнительная глюкозная нагрузка и нагрев зоны опухоли. В задачи настоящей работы входило изучение влияния локального воздействия инфракрасного излучения на распределение в опухоли и окружающих тканях животных-опухоленосителей BSH, меченого радиоактивным йодом (¹³¹I-BSH).

Экспериментальная химическая часть

В работе использовали меченный γ -излучающим изотопом ¹³¹I ($T_{1/2} = 8,05$ суток, $E_{\gamma} = 364$ кэВ) меркаптододекаборат натрия — $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ (BSH). Схема синтеза BSH, меченого ¹³¹I, и его фармакокинетика представлены в работе [6].

Экспериментальная биологическая часть

В исследованиях использовали мышей-самцов линии C₅₇B1/6, массой 20 – 22 г, с имплантированной под кожу бедра меланомой В-16. Содержание ¹³¹I-BSH в опухоли и окружающих тканях (кровь, кожа, мышца) регистрировали через 1, 3, 6 и 24 ч после введения соединения по уровню радиоактивности у декапитированных под наркозом животных. Радиоактивность измеряли с помощью колодезного сцинтилляционного счетчика (“Gamma”, модель NK35, Венгрия) и выражали в процентах на 1 г массы ткани по отношению к введенной активности.

Воздействие непрерывного потока инфракрасного (ИК) излучения на зону опухоли осуществляли с помощью светодиодной матрицы (полупроводниковый источник света на р-п переходе). Максимальная спектральная мощность излучения приходилась на длину волны 0,89 мкм при полуширине полосы 0,03 мкм. Интегральная по спектру мощность излучения составляла $4,10 \pm 0,15$ мВт, что не приводило к возникновению тепловых эффектов.

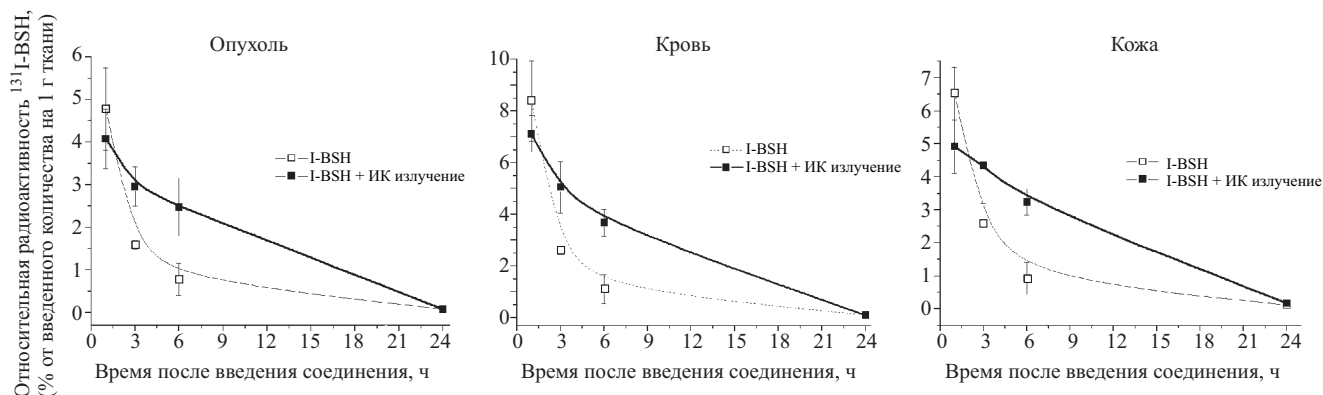
Облучение осуществляли по двум схемам:

- 1) воздействие ИК излучения в течение 10 мин непосредственно перед введением меченого соединения;
- 2) воздействие ИК излучения через 1 ч после введения ¹³¹I-BSH.

На каждую временную точку в качестве исследуемых и контрольных групп использовали не менее шести животных. Для каждой группы рассчитывали несмещенную оценку среднего значения (\bar{x}) и несмещенную оценку стандартного отклонения среднего значения ($S_{\bar{x}}$). Сравнение результатов экспериментальной и контрольных групп проводили методом Колмогорова-Смирнова.

Результаты и их обсуждение

Инфракрасное излучение используется в клинической практике для лечения целого ряда заболеваний: при фотодинамической терапии опухолей, при лечении широкого круга различных воспалительных заболеваний [8]. Механизмы действия ИК излучения в на-



Распределение ^{131}I -BSH в опухоли, крови и коже мышей с меланомой В-16 после воздействия ИК излучения через 1 ч после введения соединения, и без воздействия (контрольная группа)

стоящее время рассматриваются только лишь на уровне гипотез [9], которые охватывают целый ряд первичных реакций, приводящих в итоге к формированию физиологического ответа организма. Можно было ожидать, что локальное воздействие инфракрасного излучения на зону опухоли приведет к увеличению накопления борсодержащего соединения в опухоли, благодаря ответу организма на воздействие, в частности, изменению микроциркуляции и нарушению проницаемости биомембран.

В таблице представлены данные об изменении распределения ^{131}I -BSH в опухоли и окружающих тканях мышей с меланомой В-16 после 10 мин воздействия на зону опухоли непрерывного ИК излучения непосредственно перед введением соединения.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что при предварительном воздействии инфракрасного излучения на зону опухоли характерна тенденция к увеличению содержания ^{131}I -BSH в изучаемых тканях во всем временном интервале исследования. Одновременное повышение накопления борсодержащего соединения в опухоли и окружающих тканях свидетельствует о системном воздействии ИК излучения на организм. Данное обстоятельство приводит к тому, что градиент содержания соединения в опухоли и окружающих тканях не изменяется по сравнению с контролем.

Распределение ^{131}I -BSH в тканях мышей с меланомой В-16 при воздействии на зону опухоли инфракрасного излучения перед введением соединения (% от введенной активности на 1 г ткани, $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Время после введения ^{131}I -BSH, ч	Кровь	Опухоль	Кожа	Мышца
1 ИК + I-BSH	7,81 ± 0,57	3,97 ± 0,31	5,36 ± 0,37	2,29 ± 0,16
I-BSH	6,46 ± 0,15	3,13 ± 0,06	4,59 ± 0,25	1,59 ± 0,10
3 ИК + I-BSH	6,95 ± 0,30	4,24 ± 0,40	5,30 ± 0,46	1,87 ± 0,10
I-BSH	6,51 ± 0,27	3,24 ± 0,16	4,66 ± 0,48	2,36 ± 0,15
6 ИК + I-BSH	4,97 ± 0,45	2,77 ± 0,20	3,33 ± 0,30	1,41 ± 0,07
I-BSH	3,80 ± 0,41	1,97 ± 0,15	2,79 ± 0,16	1,29 ± 0,12
24 ИК + I-BSH	0,30 ± 0,07	0,18 ± 0,04	0,29 ± 0,05	0,10 ± 0,01
I-BSH	0,18 ± 0,04	0,11 ± 0,01	0,18 ± 0,04	0,05 ± 0,01

Значительно большего увеличения накопления ^{131}I -BSH в опухоли удалось достичь при изменении очередности следования ИК излучения и введения соединения (рисунок). Так, для точки 6 ч воздействие ИК излучения (10 мин) на зону опухоли через 1 ч после введения меченого соединения привело к значительному повышению накопления ^{131}I -BSH в опухоли, крови и коже (в 3,2, 3,3 и 3,5 раза соответственно) по сравнению с накоплением без воздействия ИК излучения. Для временной точки 1 ч ИК воздействие проводили через 10 мин после введения ^{131}I -BSH. С другой стороны, следует отметить уменьшение накопления соединения во всех исследуемых тканях через 1 ч после окончания воздействия. В опытах, когда воздействие ИК излучением проводили перед введением ^{131}I -BSH, такого уменьшения не наблюдали. Данный факт может быть связан с тем, что при воздействии ИК излучения в зоне опухоли происходит кратковременное сужение сосудов. С учетом того, что соединение в течение 10 – 15 мин с момента внутрибрюшинного введения интенсивно проникает в кровяное русло, этого может быть достаточно для снижения его поступления в опухоль и окружающие ткани. На более поздних сроках после введения соединения наблюдается обратная картина. Вероятно, в этом случае системный ответ организма на воздействие обуславливает увеличение поступления крови, а вместе с ней и соединения, в зону опухоли. Так же, как и в предыдущем опыте, градиент содержания соединения в опухоли и окружающих тканях практически не изменялся по сравнению с контролем.

Таким образом, представленные выше результаты показывают, что из двух схем воздействия инфракрасного света (до и после введения борсодержащего соединения) значимого увеличения накопления соединения в опухоли удалось достичь при воздействии ИК излучения на зону опухоли через 1 ч после введения соединения. Полученные данные дают основание отнести инфракрасное излучение к модификаторам туморогенных свойств меркаптододекабората натрия. Однако в силу того, что наряду с повышением накопления ^{131}I -BSH в опухоли отмечали увеличение содержания соединения в окружающих тканях, в дальней-

шем для повышения эффективности БНЗТ необходимо исследовать возможные пути снижения его накопления в здоровых тканях.

Работа поддержана грантом РФФИ-К № 04-04-97241

ЛИТЕРАТУРА

1. W. H. Sweet, *J. Neuro-Oncology*, **33**(1–2), 19–26 (1997).
2. M. F. Hawthorne, *Molecular Medicine Today*, April, 174–181 (1998).
3. M. Cemazar, and J. Skrk, and B. Mitrovic, et al., *The British J. Radiology*, **73**, 195–200 (2000).
4. K. Ono, Y. Kinashi, and M. Suzuki, et al., *Jpn. J. Cancer Res*, **91**(8), 853–858 (2000).
5. W. Yang, and R. F. Barth, and R. T. Bartus, et al., *Neurosurgery*, **47**(1), 189–198 (2000).
6. В. А. Ядровская, С. Е. Ульяненко, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(8), 6–7 (2001).
7. С. Н. Корякин, В. А. Ядровская, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(5), 6–7 (2002).
8. Ю. А. Владимиров, *Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека*, В кн.: Эфферентная медицина, ИБМХ РАМН, Москва (1994), сс. 51–67.
9. В. Е. Илларионов, *Основы лазерной терапии*, Респект, Москва (1992).

Поступила 23.12.04

THE EFFECT OF INFRARED RADIATION ON THE PHARMACOKINETICS OF ¹³¹I-MERCAPTODODECABORATE IN ANIMALS WITH MODEL TUMORS

S. N. Koryakin, S. E. Ul'yanenko, E. P. Savina, A. P. Baranov, J. V. Krivosheev, and V. A. Yadrovskaya

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical

Sciences, Obninsk, Kaluga oblast, Russia

The influence of a local IR exposure of the experimental melanoma B-16 zone on the distribution of sodium mercaptododecaborate labeled with radioactive iodine (¹³¹I-BSH) in the organism of mice was studied for two regimes of treatment (before and after the drug administration). It was established that a considerable increase of ¹³¹I-BSH accumulation in the model tumor was reached in the case of IR irradiation 1 h after drug administration. Based on these data, IR radiation can be considered as an effective modifier of ¹³¹I-BSH uptake in tumors, increasing the efficacy of boron-enhanced neutron capture therapy.