

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2007

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

## ПОДХОДЫ К ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОМУ ИЗМЕНЕНИЮ ФАРМАКОКИНЕТИКИ $^{131}\text{I}$ -МЕРКАПТОДОДЕКАБОРАТА НАТРИЯ ПОСРЕДСТВОМ ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Изучено влияние на распределение в меланоме В-16 и окружающих ее здоровых тканях мышцей меченого радиоактивным йодом меркаптододекабората натрия ( $^{131}\text{I}$ -BSH), сосудорасширяющего (дибазол) и сосудосуживающего (мезатон) препаратов. Показано, что введение дибазола приводит к более выраженному увеличению соотношения между накоплением  $^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли и окружающих тканях по сравнению с мезатоном. Совместное применение инфракрасного излучения и дибазола для модификации распределения в тканях меченого борсодержащего соединения показало наличие тенденции к увеличению соотношения между накоплением  $^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли и окружающих тканях по сравнению с воздействием ИК-излучения. Полученные результаты позволяют говорить о перспективности использования комбинации инфракрасного излучения и дибазола для увеличения тропности препаратов для нейтрон-захватной терапии.

Одной из задач современной радионкологии является поиск способов повышения эффективности лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований с целью максимального поражения опухоли при минимальном повреждении нормальных тканей. Перспективным направлением в решении проблемы избирательного поражения опухолей является применение метода борнейтрон-захватной терапии (БНЗТ), интерес к которому в последние годы обусловлен значительным прогрессом в методах визуализации накопления бора в организме, новыми возможностями математического моделирования поглощенных доз, а также синтезом новых перспективных опухолетропных борсодержащих соединений [1]. Однако эти соединения все еще далеки от “идеальных” для задач БНЗТ. Поэтому в настоящее время усилия направлены на поиск путей повышения накопления в опухоли используемых в БНЗТ соединений (гипертермия, электропорация и др.) [2, 3].

Наши исследования ряда модифицирующих агентов [4, 5] показали, что существенное повышение накопления борсодержащего соединения  $^{131}\text{I}$ -меркаптододекабората натрия (BSH) в опухоли достигается при воздействии на зону опухоли инфракрасного излучения. Однако, наряду с повышением накопления соединения в опухоли, отмечали нежелательное увеличение его содержания и в окружающих тканях. Для решения возникшей проблемы могут быть дополнительно использованы препараты, влияющие на скорость кровотока, и следовательно, на поступление борсодержащего соединения в опухоль и окружающие ткани [6]. В связи с этим, целью настоящей работы явилась оценка возможности использования сосудорасширяющих и сосудосуживающих препаратов для

повышения содержания бора в опухоли и увеличения градиента между накоплением бора в опухоли и окружающих тканях как в отдельности, так и в сочетании с инфракрасным излучением.

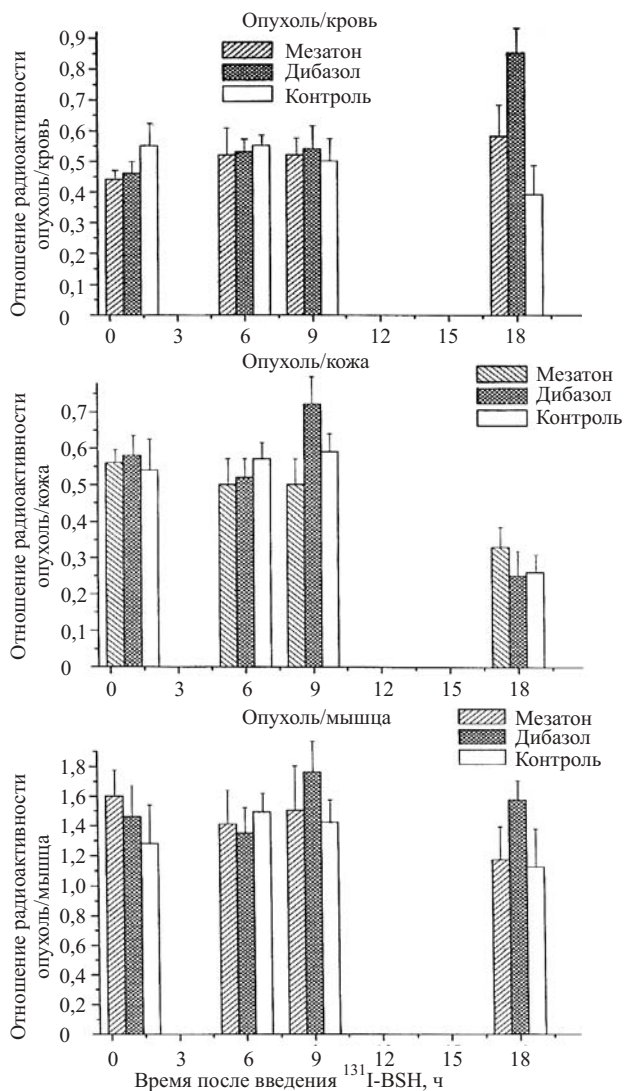
### *Экспериментальная химическая часть*

В работе использовали меченый  $\gamma$ -излучающим изотопом  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 8,05$  суток,  $E_{\gamma} = 364$  кэВ)  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  (BSH), схема синтеза и фармакокинетика которого приведены в работе [7].

### *Экспериментальная биологическая часть*

В исследованиях использовали мышей-самцов линии  $\text{C}_{57}\text{Bl}/6$  массой 20 – 22 г с имплантированной под кожу бедра меланомой В-16, которым внутривенно вводили по 0,2 мл меченого соединения с радиоактивностью  $\sim 0,3$  МБк. Содержание  $^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли и окружающих тканях (кровь, кожа, мышца) регистрировали через 1, 6, 9 и 18 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.

В качестве препаратов, изменяющих скорость кровотока, использовали миотропное сосудорасширяющее средство дибазол и адреномиметическое (сосудосуживающее) средство мезатон. Дибазол вводили внутривенно в дозе 12,5 мг/кг через 10 мин после введения  $^{131}\text{I}$ -BSH, мезатон — 2 мг/кг через 30 мин после  $^{131}\text{I}$ -BSH,

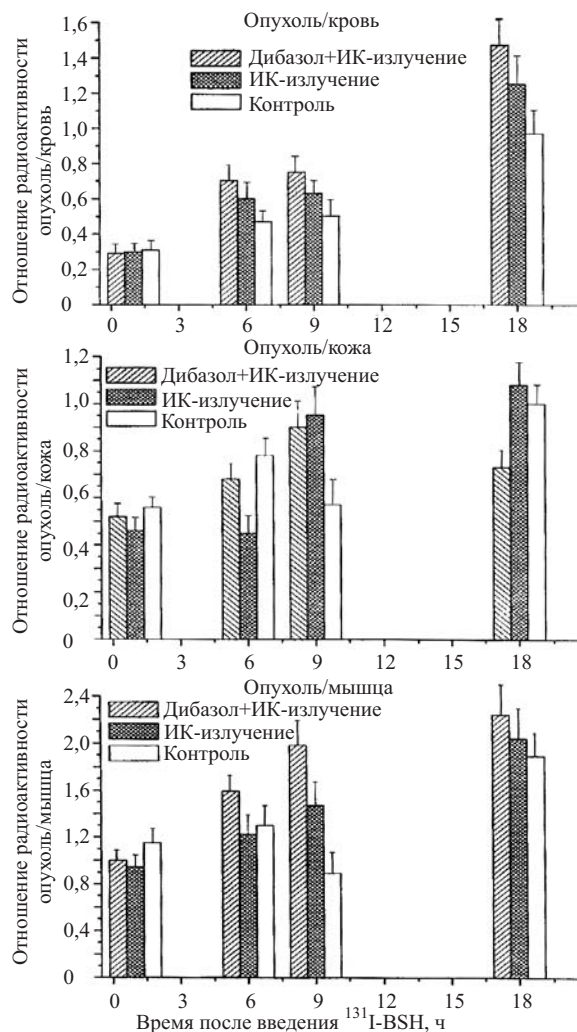


**Рис. 1.** Отношение радиоактивности ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ) в меланоме В-16 и окружающих тканях мышей при введении  $^{131}\text{I}$ -меркаптододескарбората натрия в комбинации с мезатоном и дибазолом

что соответствует одноразовой дозе, показанной при гипертоническом кризе (дибазол), и для повышения артериального давления (мезатон).

Воздействие непрерывного потока инфракрасного излучения (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. При этом локальное воздействие ИК-излучения на зону опухоли осуществляли в течение 10 мин через 1 ч после введения меченого соединения (для временной точки 1 ч ИК-воздействие проводили через 15 мин после введения  $^{131}\text{I}$ -BSH). При комбинированном использовании дибазола и ИК-излучения, введение первого проводили через 10 мин после  $^{131}\text{I}$ -BSH, а локальное воздействие ИК-излучения осуществляли в течение 10 мин через 1 ч после введения меченого соединения.

На каждую временную точку в качестве исследуемых и контрольных групп использовали не менее шести жи-



**Рис. 2.** Отношение радиоактивности ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ ) в меланоме В-16 и окружающих тканях мышей при введении  $^{131}\text{I}$ -меркаптододескарбората натрия в комбинации с инфракрасным излучением и дибазолом

вотных. 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

Изучение влияния дибазола и мезатона на распределение в меланоме В-16 и окружающих тканях мышей  $^{131}\text{I}$ -BSH показало, что дополнительное введение этих препаратов не приводит к существенному изменению накопления меченого соединения в исследуемых тканях (таблица). Вместе с тем, под влиянием мезатона отмечается тенденция к увеличению накопления  $^{131}\text{I}$ -BSH через 9 ч после введения последнего во всех исследуемых тканях. Это указывает на возможность применения мезатона для повышения накопления борсодержащих соединений в опухоли, однако для достижения максимального эффекта необходимо отработать различные схемы введения модификатора, что не входило в задачи данного исследования.

При использовании дибазола в качестве модифицирующего агента отмечается увеличение соотношения между накоплением  $^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли и окружающих тка-

нях (кожа, мышца) через 9 ч после введения  $^{131}\text{I}$ -BSH и — опухоль/кровь через 18 ч (рис. 1). Данное обстоятельство свидетельствует о целесообразности применения дибазола для повышения градиента накопления борсодержащего соединения опухоль/окружающие ткани при проведении БНЗТ. Эта особенность важна в тех случаях, когда в зону лучевого воздействия попадают здоровые ткани с высокой радиочувствительностью. В связи с этим, для дальнейших исследований по целенаправленному изменению накопления в организме борсодержащего соединения был отобран дибазол.

Как отмечалось выше, нами [5] установлено значительное увеличение накопления  $^{131}\text{I}$ -BSH в меланоме В-16 и, к сожалению, в окружающих тканях при дополнительном воздействии на зону опухоли ИК-излучения. Использование данного модификатора при проведении БНЗТ позволило бы значительно повысить поглощенную дозу в опухоли, однако при этом может быть превышен предел толерантности окружающих опухоль здоровых тканей, что является ограничением при реализации лучевой терапии.

Изучение влияния на накопление  $^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли и окружающих тканях одновременно ИК-излучения, повышающего накопление соединения как в опухоли, так и в окружающих тканях, и дибазола, влияющего на градиент опухоль/окружающие ткани, показало, что через 1 ч после введения  $^{131}\text{I}$ -BSH не происходит изменения градиента при воздействии обоих модификаторов (рис. 2). Спустя 6, 9 и 18 ч после введения  $^{131}\text{I}$ -BSH отмечается увеличение градиента опухоль/кровь как при самостоятельном использовании ИК-излучения, так и при его сочетании с дибазолом, причем во втором случае эффект более выражен. Комбинированное действие дибазола и ИК-излучения также позволяет повысить градиент содержания препарата в системе опухоль/мышца. Анализ данных отношения радиоактивности  $^{131}\text{I}$ -BSH опухоль/кожа не выявил каких-либо закономерностей при применении того или иного модификатора. Однако следует отметить увеличение данного показателя более чем в 1,6 раза через 9 ч после введения меченого соединения и воздействия исследуемых агентов.

Таким образом, изучение влияния на накопление в опухоли и окружающих тканях  $^{131}\text{I}$ -BSH двух сердечно-сосудистых препаратов, оказывающих сосудорасширяющее (дибазол) и сосудосуживающее (мезатон) действие, показало, что эффект дибазола на увеличение градиента опухоль/окружающая ткань более выражен по сравнению с мезатоном. Совместное действие ИК-излучения и дибазола для модификации распределения в тка-

**Распределение  $^{131}\text{I}$ -меркаптододэкабората натрия в тканях мышей с меланомой В-16 на фоне введения мезатона и дибазола (% от введенной активности на 1 г ткани,  $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )**

Время после введения $^{131}\text{I}$ -BSH, ч	Модификатор	Кровь	Мышца	Кожа	Опухоль
1	Мезатон	5,92 ± 0,19	1,62 ± 0,04	4,67 ± 0,27	2,60 ± 0,17
	Дибазол	6,67 ± 0,54	2,1 ± 0,17	5,27 ± 0,60	3,07 ± 0,24
	Контроль	5,69 ± 0,08	2,45 ± 0,13	5,83 ± 0,59	3,13 ± 0,16
6	Мезатон	3,78 ± 0,52	1,40 ± 0,06	3,96 ± 0,44	1,98 ± 0,23
	Дибазол	3,80 ± 0,37	1,49 ± 0,20	3,87 ± 0,32	2,01 ± 0,25
	Контроль	3,87 ± 0,45	1,42 ± 0,22	3,69 ± 0,34	2,12 ± 0,24
9	Мезатон	2,37 ± 0,55	0,82 ± 0,18	2,44 ± 0,47	1,23 ± 0,33
	Дибазол	1,89 ± 0,22	0,58 ± 0,06	1,42 ± 0,15	1,02 ± 0,18
	Контроль	1,68 ± 0,15	0,59 ± 0,08	1,43 ± 0,10	0,84 ± 0,07
18	Мезатон	0,24 ± 0,07	0,12 ± 0,02	0,43 ± 0,09	0,14 ± 0,04
	Дибазол	0,13 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,44 ± 0,17	0,11 ± 0,03
	Контроль	0,23 ± 0,04	0,08 ± 0,01	0,34 ± 0,07	0,09 ± 0,01

нях меченого борсодержащего соединения показало наличие тенденции к увеличению соотношения между накоплением  $^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли и окружающих тканях по сравнению с отдельным применением ИК-излучения. Полученные результаты позволяют говорить о перспективности использования различных комбинаций инфракрасного излучения и дибазола для решения одной из важных задач нейтрон-захватной терапии — управления накоплением борсодержащего препарата в опухолевой и окружающих ее тканях.

Работа поддержана Советом по грантам Президента РФ № МК-1038.2005.7

## ЛИТЕРАТУРА

1. R. F. Barth, J. F. Coderre, M. G. Vicente, et al., *Clin. Cancer Res.*, **11**, 3987 – 4002 (2005).
2. M. Cemazar, J. Skrk, B. Mitrovic, et al., *Brit. J. Radiol.*, **73**, 195 – 200 (2000).
3. W. Yang, R. F. Barth, R. T. Bartus, et al., *Neurosurgery*, **47**(1), 189 – 198 (2000).
4. С. Н. Корякин, В. А. Ядровская, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(5), 6 – 7 (2002).
5. С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(12), 9 – 11 (2005).
6. S. Masunaga, K. Ono, M. Suzuki, et al., *Brit. J. Radiol.*, **70**, 391 – 398 (1997).
7. В. А. Ядровская, С. Е. Ульяненко, Е. П. Савина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(8), 6 – 7 (2001).

Поступила 17.11.05

## APPROACHES TO PURPOSEFUL MODIFICATION OF SODIUM $^{131}\text{I}$ -MERCAPTODODECABORATE PHARMACOKINETICS USING INFRARED RADIATION AND VASOACTIVE COMPOUNDS

S. N. Koryakin, S. E. Ul'yanenko, E. P. Savina, Ya. V. Krivosheev, and V. A. Yadrovskaya  
Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk, Kaluga oblast, Russia

The influence of vasorelaxant (dibazole) and vasoconstrictive (mesatone) agents on the distribution of sodium mercaptododecaborate labeled with radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ -BSH) in melanoma B-16 and surrounding tissues of mice has been studied. It is shown that the administration of dibazole results in a more pronounced increase in the ratio of  $^{131}\text{I}$ -BSH concentrations in the tumor and surrounding tissues in comparison to mesatone. Combined use of infrared radiation and dibazole for the modification of  $^{131}\text{I}$ -BSH distribution in tissues showed a tendency to increase in the ratio of  $^{131}\text{I}$ -BSH concentrations in the tumor and tissues in comparison to the case of infrared irradiation and dibazole used alone. The results show good prospects for the combined use of infrared radiation and drugs for increasing the oncotropic properties of agents for boron neutron capture therapy.