

**М.В. Васин, Н.П. Ермакова, В.М. Кримкер**

## **АДРЕНОМИМЕТИКИ КАК КОМПОНЕНТ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

**M.V. Vasin, N.P. Ermakova, V.M. Krimker**

## **Adrenomimetics as Component of Polyradiomodification at Tumour Radiotherapy**

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение влияния адреналина на противоопухолевую эффективность терморадииотерапии при его сочетанном применении с гипергликемией и радиосенсибилизатором саназолом на модели перевитой мышам опухоли Эрлиха.

**Материал и методы:** Опыты проведены на мышах-самцах гибридах (СВАхС57В1/6)F1 с массой тела 25–30 г. Каждому животному в область правого бедра имплантировали внутримышечно  $5 \times 10^5$  клеток карциномы Эрлиха в 0,05 мл изотонического солевого раствора. Когда опухоль достигала  $\sim 1-1,5 \text{ см}^3$ , ее подвергали рентгеновскому облучению (230 кВп, 16 мА, 2 мм Al фильтр) в дозах 10–40 Гр при мощности дозы 4,0 Гр/мин. Через 30 минут после облучения правую лапу животного с опухолью на полчаса помещали в водяную баню при температуре 43 °С. Непосредственно перед воздействием гипертермии мышам внутривенно вводили глюкозу в дозе 5 г/кг в виде 40 %-го раствора, а также раздельно или совместно с глюкозой – адреналин гидрохлорид внутривенно в дозе 0,5–1 мг/кг. В ряде групп за 30 минут до облучения мышам внутривенно вводили саназол в дозе 200 или 400 мг/кг. Определяли время задержки роста опухоли (GDT), время двойного увеличения ее объема (VDT) и время гибели 50 % животных ( $LT_{50}$ ). Проводили расчет фактора изменения дозы (ФИД) испытанных средств модификации. При статистическом анализе применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, критерий Крускал–Уоллиса.

**Результаты:** Облучение опухоли в дозах 10–40 Гр приводило к их регрессии с многократным увеличением времени задержки роста и времени достижения двойного увеличения объема опухоли. При облучении опухоли в дозе 40 Гр отмечали выживаемость 57,7 % мышей-опухоленосителей в течение 120 суток. Воздействие гипертермии на опухоль при 43 °С через 30 минут после ее облучения в течение получаса вызывало увеличение в  $\sim 1,5$  раза GDT и VDT ( $p < 0,05$ ), что соответствовало ФИД 1,2–1,3, но не влияло на  $LT_{50}$  и на динамику гибели животных. Воздействие адреналина самостоятельно или в комбинации с гипергликемией перед гипертермией опухоли приводило к увеличению противоопухолевого эффекта терморадииотерапии с ростом GDT и VDT в  $\sim 2$  раза, а  $LT_{50}$  – в  $\sim 1,5$  раза при выживаемости 33,3 % мышей в течение 120 суток ( $p < 0,05$ ) в условиях 100 % гибели животных контрольной группы, что соответствовало ФИД 1,7–1,8. Добавление в данную схему полирадиоимодификации профилактического применения саназола увеличивало ее эффективность.

**Заключение:** Введение адреналина отдельно или совместно с гипергликемией перед гипертермией опухоли вызывает повышение противоопухолевой активности терморадииотерапии. Дополнительное введение саназола к этой схеме полирадиоимодификации также увеличивает ее эффективность.

**Ключевые слова:** адреналин, адrenomиметики, опухоль Эрлиха, лучевая терапия, терморадииотерапия, гипертермия, гипергликемия, саназол

### ABSTRACT

**Purpose:** The study of adrenaline influence in antitumoral efficiency of thermoradiotherapy in case of its application associated with hyperglycemia and radiation sensitizer Sanazol using mouse model of transplanted Ehrlich carcinoma.

**Material and methods:** The mice of (СВАхС57В1/6)F1 strain and 23–30 g body mass were transplanted with  $5 \times 10^5$  cells of Ehrlich carcinoma/mouse. When tumor has grown to  $\sim 1-1.5 \text{ cm}^3$  the tumor was exposed to X-rays (230 kVp, 16 mA, 2 mm Al filter) of 10–40 Gy at dose rate of 4.0 Gy/min. At minute 30 since the exposure mouse paw with tumor was heated to 43 °C in water bath within 30 minutes. Before hyperthermia mouse was i.v. administered by 40 % solution of glucose in dosage of 5g/kg and/or adrenaline (i.p.) in dosage of 0.5–1.0 mg/kg. In several groups 30 min before exposure mouse was i.p. administered by Sanazol in dosage of 200 and 400 mg/kg. Growth delay time (GDT), volume double time (VDT), time of 50 % mouse mortality ( $LT_{50}$ ) and dose modification factor (DMF) were calculated. Statistical analysis of experimental data was carried out applying Mann–Whitney U-test and Kruskal–Wallis test.

**Results:** Tumor exposure to 10–40 Gy has caused the tumor regression with very large growth delay. After tumor exposure to 40 Gy 57.7 % survival of tumor has occurred in 120 days. The tumor hyperthermia to 43 °C within 30 minutes applied at minute 30 after exposure to 15–20 Gy has caused  $\sim 1.5$  fold rise of GDT and VDT that corresponded to DMF of 1.2–1.3. Adrenaline administration separately or together with hyperglycemia before tumor hyperthermia has caused the increase of antitumoral efficiency of thermoradiotherapy with two fold rise of GDT and VDT as well as  $\sim 1.5$  fold rise of  $LT_{50}$  and 33.3 % survival in 120 days ( $p < 0.05$ ) if compared to 100 % mortality with thermoradiotherapy after exposure to 20 Gy that corresponded to DMF of 1.7–1.8. Addition of Sanazol to this polyradiomodification has increased the treatment efficiency.

**Conclusion:** Adrenaline administration separately or together with hyperglycemia before tumor hyperthermia has caused the increase of antitumoral efficiency of thermoradiotherapy. Addition of Sanazol to this polyradiomodification has increased the treatment efficiency.

**Key words:** adrenaline, adrenomimetics, Ehrlich carcinoma, radiotherapy, thermoradiotherapy, hyperthermia, hyperglycemia, Sanazol