

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 5-ЙОД-2'-ДЕЗОКСИУРИДИНА

Е.Ю. Григорьева, Е.Ю. Колдаева

*ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: grigelen@rambler.ru*

На примере меланомы В-16 показана возможность использования меченого радиоактивным йодом 5-йод-2'-дезоксинуридина для ранней (48 ч) индивидуальной неинвазивной оценки эффективности лучевого воздействия (рентгеновское, тепловых нейтронов и комбинированного воздействия тепловых нейтронов с <sup>10</sup>BSh) путем измерения скорости выведения радиоактивной метки из опухоли и нахождения количественной зависимости между этим параметром и параметрами изменения роста опухоли, доли «выжившего» после облучения опухоли ее объема или степенью подавления синтеза ДНК опухолевых клеток.

Ключевые слова: ЙДУР, количественный мониторинг лучевой терапии, меланома В-16.

### QUANTITATIVE MONITORING OF ANTICANCER THERAPY WITH 5-IODO-2'-DEOXYURIDINE

*E.Yu. Grigorieva, E.Yu. Koldaeva  
N.N. Blokhin Russian Research Cancer Centre, RAMS, Russia  
24, Kashirskoye shosse Street, 115478-Moscow  
e-mail: grigelen@rambler.ru*

On an example of melanoma-16 it was shown feasibility of using radioiodine-labeled 5-iodo-2'-deoxyuridine (IdUrd) for early (48h) individual noninvasive radiotherapy response (x-ray, thermal neutrons and the combined effect of thermal neutrons and <sup>10</sup>BSh) by measuring the rate of removal of radioactive label from a tumor and finding the relationship between this parameter and parameters of tumor growth change, portion of "survived" tumor volume after radiation therapy or the degree of DNA synthesis suppression of tumor cells.

Key words: IdUrd, quantitative monitoring therapy, melanoma B-16.

В настоящее время в клинической практике не существует раннего, простого, нетравматичного метода получения надежных количественных параметров, характеризующих ответ опухоли на воздействие, и способного обеспечить оптимальное индивидуальное планирование и контроль за проведением лечения.

**Целью исследования** явилась разработка системы индивидуального прогностического количественного мониторинга эффективности лучевого воздействия на опухоль с использованием параметров выведения меченого 5-йод-2'-дезоксинуридина (ЙДУР).

5-йод-2'-дезоксинуридин, будучи аналогом тимидина, вместо него встраивается избирательно в ДНК пролиферирующих клеток во время S-фазы и выходит из этих клеток только после их гибели. Кроме того, использование ЙДУР, меченого гамма-излучающими изотопами йода, дает возможность следить за его количественными изменениями в организме с помощью внешних детекторов.

### Материалы и методы

Эксперименты по оценке ответа опухоли на облучение выполнены на мышцах-самцах линии С57 ВL/6, средней массой 20 г. Возраст животных 2–3 мес. Опухолевой моделью служила перевивная меланома В-16. Суспензию опухолевых клеток перевивали внутримышечно в правую заднюю лапку животного в объеме 0,1 мл, который содержал 3,5–4 млн клеток меланомы. По достижении опухоли объема 700–900 мм<sup>3</sup> (10–11-й день после перевивки) проводили ее локальное облучение.

В исследованиях применяли меченый ЙДУР. Для радиоактивной маркировки использовали гамма-излучающие изотопы <sup>125</sup>I и <sup>131</sup>I. Периоды полураспада <sup>125</sup>I (60 дней) и <sup>131</sup>I (8 дней) в дальнейшем учитывались при обработке результатов. Количество введенного внутривенно ЙДУР на мышшь составляло 7,1–7,3 мкг в объеме 0,2 мл. Общая величина радиоактивности в расчете на одно животное

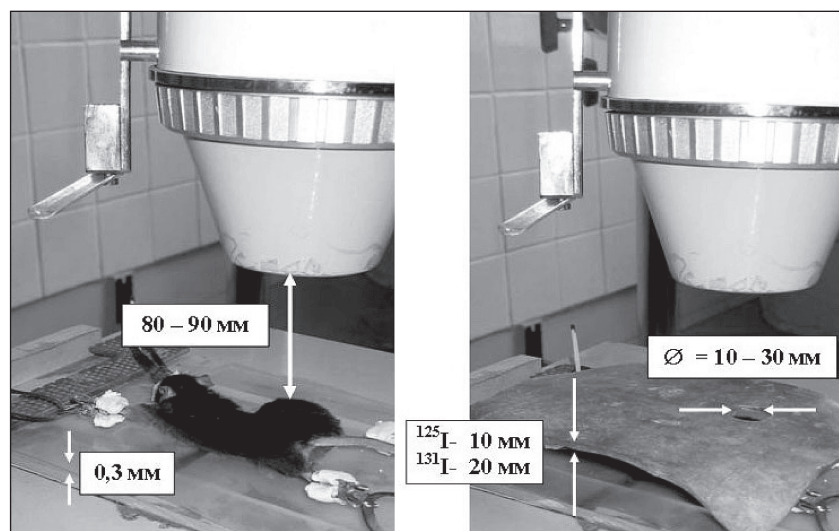


Рис. 1. Радиометрия зоны опухоли после введения ЙДУР, меченного радиоактивным йодом

не превышала 0,7–0,9 МБк. Для снижения включения  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  в щитовидную железу и уменьшения тканевого потребления меченого йодида, образующегося в процессе метаболизма радиоактивного ЙДУР, за 3 дня до введения препарата и до конца эксперимента питьевую воду животным заменяли на 1 % раствор  $\text{NaI}$ .

Локальное облучение опухоли проводили тремя видами излучения: рентгеновским (мощность дозы 3,7 Гр в мин,  $V=200$  кВ,  $I=18$  мА, фильтр 2мм  $\text{Al}$ ), тепловыми нейтронами (мощность флюенса тепловых нейтронов –  $1,2 \times 10^8$  н/см<sup>2</sup> сек) и тепловыми нейтронами в сочетании с меркаптоундекагидродекаборатом натрия ( $^{10}\text{BSH}$ ) (3–5 мкг  $^{10}\text{B}$ /г опухоли), предварительно введенным в организм мышей.

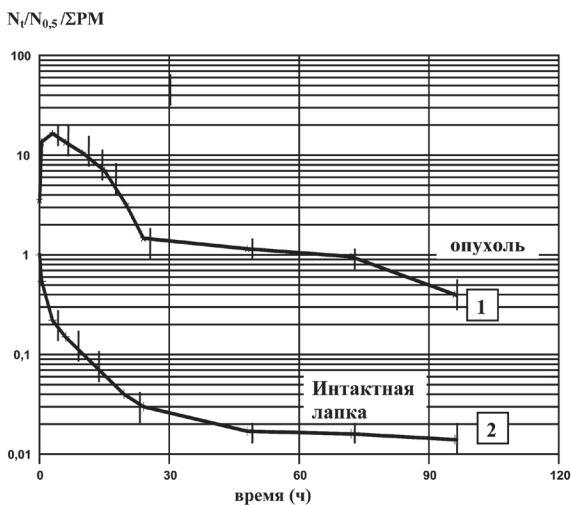
Радиометрию зоны опухоли и аналогичного участка интактной лапки животного проводили *in vivo* с помощью детектора со сцинтилляционным кристаллом  $\text{NaI}[\text{TL}]$ , многоканального анализатора типа BZ-27 (фирма «Бертольд»), используя набор свинцовых экранов с отверстиями различных диаметров и столика для фиксации животных (рис. 1). Оценка изменения радиоактивности в зоне опухоли в разное время после введения радиоактивного ЙДУР проведена для индивидуальных животных. За 24 ч до облучения опухоли мышам вводили  $^{131}\text{I}$ -ЙДУР и проводили радиометрию *in vivo* над зоной опухоли в течение 0,25–120 ч в канале  $^{131}\text{I}$ . Полученные радиометрические данные характеризовали кон-

трольное состояние опухоли (уровень синтеза ДНК). Через 3 ч после локального облучения опухоли этим же животным вводили  $^{125}\text{I}$ -ЙДУР и проводили радиометрию *in vivo* в течение 0,25–96 ч в канале  $^{125}\text{I}$ . В этом случае радиометрические данные характеризовали изменения, принесенные в опухоль облучением.

### Результаты и обсуждение

Особенности метаболизма ЙДУР указывают на то, что в первые 70–80 ч после инъекции этого соединения (рис. 2) мы имеем дело с суперпозицией двух основных процессов: выведения продуктов трансформации ЙДУР (главным образом йодида) и включения ЙДУР в опухолевые клетки, в первую очередь в ее ДНК. Дальнейший медленный спад кривой (80 ч и далее) является следствием суммы нескольких процессов: «вымывания» радиоактивных метаболитов, репарации ДНК с последующим дейодированием использованного ЙДУР, клеточной смерти, приводящей к катаболизму ДНК с соответствующим высвобождением радиоактивной метки (РМ), которая практически не реутилизируется опухолью [1, 3, 5, 7, 8].

Таким образом, уровень включения ЙДУР в опухолевые клетки отражает процесс синтеза ДНК, а его изменение после облучения опухоли по отношению к данным, полученным до облучения, является показателем изменения активности синтеза ДНК опухолевых клеток.



Время после введения <sup>125</sup> I-ЙДУР (ч)	0	0,5	3	6	12	24	48	72	96
$N_t/N_{0,5} / \Sigma PM$									
Опухоль / интакт. зона	3,6	25,3	75,0	89,8	112,0	94,1	67,7	60,0	28,6

Рис. 2. Изменение уровня радиоактивности над зоной опухоли (1) и аналогичной зоной интактной лапки (2) у мышей линии C57Bl/6 с привитой меланомой В-16 после введения <sup>125</sup>I-ЙДУР;  $N_t/N_{0,5} / \Sigma PM$  – отношение радиоактивности (имп/мин), измеренной в момент времени t к радиоактивности через 0,5 мин после введения <sup>125</sup>I-ЙДУР и приведенное к общему количеству введенной РМ

Для того чтобы дать количественную оценку этого изменения после противоопухолевого воздействия, необходимо из регистрируемого суммарного процесса вычесть вклад образовавшегося свободного радиоактивного йодида, т.е. разделить основные процессы (выведение йодида и включение ЙДУР в опухолевые клетки), и определить параметры последнего.

Одним из возможных решений этого вопроса является применение метода моделирования. Для этого необходимо по отдельным точкам реконструировать ход всей кривой или интересующего нас участка и подобрать аппроксимирующую функцию с наиболее близким приближением. Далее выделить параметры, характеризующие отдельные процессы, и использовать полученные параметры моделей для предсказания изменения уровня ЙДУР в ДНК опухолевых клеток.

Математический анализ кривых выхода РМ ЙДУР ( $N_t/N_{0,25}$  от t) из опухоли как для контроля, так и для различных режимов облучения пока-

зал, что эти кривые в интервале от 0,25 до 72 ч аппроксимируются с высокой степенью соответствия ( $r^2=96-98$  при 95 % достоверности) функцией вида

$$Y = A \times e^{-ax} + B \times e^{-bx}$$

Оценка параметров моделей для приближения экспериментальных данных производилась с помощью нелинейного метода наименьших квадратов. Ход кривой определялся по 8–10 значениям на каждую из 11–12 пар зависимых величин.

В фармакокинетических исследованиях при оценке степени изменения количества препарата в тканях используется такой параметр, как площадь под фармакокинетической кривой. При этом часто берется площадь не под всей кривой от нуля до бесконечности, а только площадь под частью этой кривой до некоторого времени t. Мы сочли возможным в качестве условной количественной характеристики двух указанных выше процессов использовать площадь под кривой выведения.

Математическая величина площади (S) равна интегралу аппроксимирующей функции или, в нашем случае, сумме двух интегралов экспоненциальных функций в интервале от 0,25 ч до 72 ч:

$$S(\Sigma) = \int_{0,25}^{72} A \times e^{-at} dt + \int_{0,25}^{72} B \times e^{-bt} dt = S(1) + S(2),$$

где  $S(\Sigma)$  – площадь под суммарной кривой  $N_t / N_{0,25}$  отражает совокупный процесс выведения РМ;

$S^{ЙДУР}(1) = A/a \times (e^{-a \times 0,25} - e^{-a \times 72})$  – площадь под медленной экспонентой (количество выводимой РМ ЙДУР, включенного в ДНК опухолевых клеток в интервале времени от 15 мин до 72 ч. В это время ЙДУР связан с ДНК опухоли и удерживается при медленном клиренсе до 4 сут);

$S^{NaI}(2) = B/b \times (e^{-b \times 0,25} - e^{-b \times 72})$  – площадь под быстрой экспонентой (количество выходящего из зоны опухоли свободного йодида).

Следует отметить, что при радиометрии внешним детектором практически невозможно регистрировать уровень радиоактивности только опухоли, поскольку на результаты радиометрии влияет также РМ, содержащаяся в органах и тканях, непосредственно находящихся в

Таблица 1

**Относительное изменение площади [W 2(d/0)] под быстрой экспонентой при рентгеновском облучении опухоли**

W 2(d/0)%	2 Гр	10 Гр	20 Гр	40 Гр
Йодид меланома В-16	98,7 ± 4,3	84,3 ± 3,8	77,9 ± 2,1	75,4 ± 1,5
ЙДУР меланома В-16	97 ± 3,6	83 ± 2,5	78,9 ± 2,0	76 ± 2,8

зоне «видимости» детектора (кожа, бедренная кость), и РМ прилегающей к опухоли ткани. При нормировании значений радиометрических данных к их контрольному значению влияние этого фактора будет сказываться в меньшей степени, чем для абсолютных значений. Кроме того, нахождение относительных значений позволяет оценить влияние доз облучения на индивидуальную реакцию опухоли. Учитывая вышесказанное, вместо абсолютной величины площади под кривой выхода РМ мы использовали относительное изменение площади, условно обозначив его коэффициентом W. Коэффициент W рассчитывается как:

1.  $W1(d/0) = S(1)_d / S(1)_0$  – отношение площади под первой экспонентой при облучении опухоли различными дозами  $[S(1)_d]$  к соответствующей площади контроля  $[S(1)_0]$ .

2.  $W2(d/0) = S(2)_d / S(2)_0$  – отношение площади под второй экспонентой при облучении опухоли различными дозами  $[S(2)_d]$  к соответствующей площади контроля  $[S(2)_0]$ .

Контролем служат результаты радиометрии РМ  $^{131}\text{I}$ , полученные у животных до облучения опухоли. Постоблученный параметр – РМ  $^{125}\text{I}$ .

Таким образом, коэффициент W характеризует относительное изменение площади после радиационного воздействия. В ходе исследований было установлено, что параметры быстрых экспонент кривых выведения РМ ЙДУР и свободного йодида для одних и тех же доз облучения идентичны (табл. 1).

Наибольший интерес представляет участок, описываемый медленной экспонентой, поскольку именно он отражает динамику радиоактивности в опухоли, связанную с ДНК, а соответствующая площадь – количество ЙДУР, включенного в ДНК опухолевых клеток. Если наша гипотеза верна и уровень изменения количества ЙДУР в ДНК опухолевых клеток модельно можно представить через изменение площади под первой экспонентой кривой

$N_t/N_{0,25}$  от t, то необходимо выполнение двух основных условий:

1. Значение подинтегральной функции не должно существенно меняться в интервале от 0,25 до 70 ч, поскольку не должно существенно меняться количество ЙДУР, включенного в ДНК, на протяжении первых 40–80 ч после введения ЙДУР;

2. Должна существовать зависимость величины коэффициента  $W1(d/0)$  ЙДУР от дозы облучения опухоли, аналогичная зависимости уровня синтеза ДНК от дозы облучения.

Рассмотрим, соблюдаются ли эти условия в нашем случае.

1. Из формулы Лагранжа известно, что функция является постоянной на определенном интервале, если ее первая производная на этом интервале равна 0.

Значение скорости убывания функции медленной экспоненты  $Y = A \times e^{-at}$  равно приращению этой функции  $dy/dt = -A \times a \times e^{-at} = -Y \times a$ , т.е. пропорционально «A», и тем ниже, чем ниже «a».

На медленном участке кривых, характеризующих выведения ЙДУР ( $N_t/N_{0,25}$  от t) из опухоли как у необлученных животных, так и при всех режимах облучения, значения «a» для аппроксимирующих функций находятся в диапазоне от 0,006 до 0,01. Из этого следует, что для временного участка t от 0,25 до 72 ч значение  $e^{-at}$  будет приближаться к 1 и скорость убывания функции будет приближаться к постоянной величине  $A \times a$ , оставаясь меньше ее.

Вычислив максимальное приращение ( $A=20$  в контрольных группах,  $a=0,01$ ), получили значение первой производной  $dy/dt = 0,2$ . Таким образом, можно считать скорость убывания несущественной и рассматривать значение подинтегральной функции медленной экспоненты в заданном временном интервале как приближающееся к постоянной величине.

2. Что касается выполнения второго условия, то здесь прослеживается четкая закономерность

**Влияние дозы облучения на коэффициент относительного изменения площади под медленной экспонентой W1(d/0)**

Меланома В-16					
Рентгеновское облучение		Облучение тепловыми нейтронами		<sup>10</sup> BSh + нейтронное облучение	
Доза, Гр	W1(d/0), %	Доза, Гр	W1(d/0), %	Доза, Гр	W1(d/0), %
2	78,4 ± 4,1	0,51	84,66 ± 4,9	0,21	62,41 ± 3,1
		1,19	68,20 ± 3,0	0,79	51,32 ± 3,2
10	53,9 ± 3,4	2,04	49,25 ± 3,2	1,09	49,78 ± 1,3
		2,93	41,28 ± 3,8	1,55	44,60 ± 1,4
20	39,6 ± 3,1	5,44	31,47 ± 1,7	2,76	32,23 ± 2,1
		8,94	27,79 ± 2,0	5,39	12,38 ± 1,2
40	19,9 ± 1,04			6,07	12,15 ± 1,3
				9,62	11,80 ± 0,9

снижения коэффициента W1(d/0) ЙДУР при увеличении подводимой к опухоли дозы. В табл. 2 приведены значения доз и соответствующие им значения коэффициентов W1(d/0), усредненных по 5 экспериментам для рентгеновского облучения, облучения тепловыми нейтронами и комбинации облучения тепловыми нейтронами с введением соединения <sup>10</sup>BSh.

Таким образом, предложенный нами коэффициент W1(d/0) отвечает двум основным

требованиям, предъявляемым к модельным параметрам, характеризующим уровень изменения синтеза ДНК в опухоли. Данные, полученные в результате in vivo измерений, практически идентичны результатам, полученным из выделенной ДНК опухолевых клеток, т.е. значения коэффициентов W1(d/0) для рентгеновского излучения соответствуют содержанию <sup>125</sup>I-ЙДУР в выделенной опухолевой ДНК. Разница между параметрами W1(d/0) и количеством ЙДУР в выделенной ДНК для каждой дозы воздействия представляет собой количество вступившего в обменные процессы «связанного» йодида, который большей частью представлен кислоторастворимой фракцией йодированного белка плазмы [2, 4, 6] (рис. 3).

Основываясь на проведенном анализе полученных экспериментальных данных, можно сказать, что предложенный нами параметр W1(d/0) связан с количеством ЙДУР, включенного в ДНК опухолевых клеток, отражает степень изменения пролиферативной активности злокачественного новообразования и может рассматриваться как условная характеристика подавления синтеза ДНК индивидуальной опухоли, а зависимость W1(d/0) от дозы – как зависимость ДОЗА – ЭФФЕКТ.

Поскольку вычисление коэффициента W1 для экспресс-ответа индивидуальной опухоли на противоопухолевое воздействие достаточно громоздко, целесообразно найти связь между этим коэффициентом и параметрами, характеризующими суммарный процесс, регистрируемый нами с помощью внешнего детектора.

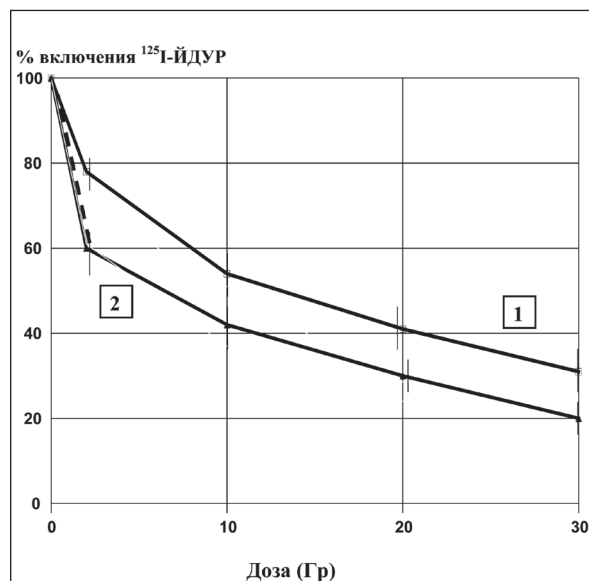


Рис. 3. Зависимость уровня включения <sup>125</sup>I-ЙДУР в ДНК меланомы В-16 от дозы рентгеновского облучения : значение параметра W1(d/0) – 1, выделенная ДНК опухолевых клеток – 2 (48 ч после введения <sup>125</sup>I-ЙДУР)

В заданном временном интервале количество РМ, измеряемой в зоне опухоли, может быть выражено как площадь под кривой  $N_t/N_0$ , то есть

$$S = \int_{t_1}^{t_2} N(t) dt. \quad (1)$$

Зависимость  $N$  от  $t$  ( $N = N_t/N_0$ ) в интервале времени 0,25 ч – 48 ч носит экспоненциальный характер, который сохраняется при всех изученных видах облучения опухоли: рентгеновском, облучении тепловыми нейтронами и при сочетанном действии тепловых нейтронов с борсодержащим препаратом. В таком случае  $N(t)$  можно выразить через ее производную по времени  $[N']$  и угловой коэффициент кривой  $[tg(\alpha)]$ , поскольку в полулогарифмическом масштабе экспонента представляет собой прямую линию с углом наклона к оси абсцисс, равным  $\alpha$ :

$$\begin{aligned} tg(\alpha) &= dY/dt = d \ln N(t)/dt = \\ &= 1/N \times dN(t)/dt = 1/N \times N'(t). \end{aligned} \quad (2)$$

Полученный параметр функционально связан с количеством РМ в зоне опухоли и, кроме того, просто и легко вычисляется в процессе радиометрии по формуле

$$tg(\alpha) = [\ln N(t_1) - \ln N(t_2)] / (t_1 - t_2),$$

где  $N(t_1)$  и  $N(t_2)$  – величина измеряемой радиоактивности для времени 0,25 и соответственно 24 или 48 ч. Далее, взяв отношения угловых коэффициентов кривых выведения РМ у животных с облученной опухолью к их контрольным значениям до облучения  $[tg(\alpha) \text{ выведения РМ } ^{125}\text{I-ЙДУР} / tg(\alpha) \text{ выведения РМ } ^{131}\text{I-ЙДУР}]$  и обозначив его через  $K$ , мы получаем параметр, который отражает уровень изменения включения ЙДУР в опухоль при воздействии на нее.

$$K = \frac{[\ln N(t_1) - \ln N(t_2)] \text{ (} ^{125}\text{I-ЙДУР)}}{[\ln N(t_1) - \ln N(t_2)] \text{ (} ^{131}\text{I-ЙДУР)}}. \quad (3)$$

С другой стороны, поскольку зависимость  $N(t)$  в интервале времени 0,25 ч – 72 ч носит экспоненциальный характер, то

$$N(t)_d = A \times e^{-at} \text{ (} ^{125}\text{I-ЙДУР)}$$

и  $N(t)_0 = A \times e^{-at} \text{ (} ^{131}\text{I-ЙДУР)}$ ,  
а отношение угловых коэффициентов

$$K = a_d/a_0.$$

Тогда, исходя из того, что:

$$S^{\text{ЙДУР}}(1) = A/a \times (e^{-a \times 0,25} - e^{-a \times 72})$$

$$\text{и } W1(d/0) = S(1)_d / S(1)_0$$

и обозначив  $t = 0,25$  ч – через 0,  $a$   $t = 72$  ч – через  $T$ , мы получаем

$$W1(d/0) = \frac{A_d \times a_0}{A_0 \times a_d} \times \frac{(1 - e^{-ad \times T})}{(1 - e^{-a_0 \times T})}. \quad (4)$$

Так как  $T$  велико, то различие между  $e^{-ad \times T}$  и  $e^{-a_0 \times T}$  мало, вследствие чего

$$(1 - e^{-ad \times T}) / (1 - e^{-a_0 \times T}) \approx 1.$$

Приняв эти условия, получаем

$$W1(d/0) = \frac{A_d \times a_0}{A_0 \times a_d} = (A_d / A_0) \times (1/K). \quad (5)$$

Таким образом, нами определена количественная взаимосвязь параметра  $W1(d/0)$ , отражающего степень изменения пролиферативной активности злокачественной опухоли с коэффициентом  $K$ . Все параметры уравнения рассчитываются непосредственно по результатам радиометрии с помощью внешних детекторов в первые двое суток после введения ЙДУР. Кроме того, независимость параметров уравнения 5 от типа облучения позволяет сделать вывод о возможности применения коэффициента  $K$  при любом противоопухолевом воздействии, поскольку фактически отражает сохранившийся уровень синтеза ДНК опухолевых клеток.

Ниже приведена сводная таблица определения по коэффициенту  $K$  ряда показателей индивидуального ответа опухоли на облучение: процент включения ЙДУР в ДНК опухолевых клеток; степень подавления синтеза ДНК; долю объема опухоли, клетки которого сохранили после облучения способность к пролиферации; ожидаемую задержку роста опухоли (табл. 3). Данные приведены для меланомы В-16 при рентгеновском облучении, облучении тепловыми нейтронами и облучении тепловыми нейтронами в присутствии введенного  $^{10}\text{BSH}$ . Значения доз в данной таблице приведены для удобства при сравнении интересующих параметров, положим, различных типов облучения. Так, при дозе, равной 2 Гр при рентгеновском

**Показатели индивидуального ответа опухоли на облучение,  
определенные по параметру К**

К	W1(d/0), %	Подавление синтеза ДНК, %	Меланома В-16								
			Рентгеновское облучение			Тепловые нейтроны			<sup>10</sup> BSh + тепловые нейтроны		
			Доза, Гр	М, %	Т (зад.), сут	Доза, Гр	М, %	Т (зад.), сут	Доза, Гр	М, %	Т (зад.), сут
1	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0
1,1	81,4	34,6	2,1	88,3	2,0	0,6	85,6	2,0	0,2	92,0	3,1
1,2	70,1	45,9	3,2	82,5	2,5	1,0	78,7	2,5	0,4	87,7	3,5
1,3	60,3	55,7	4,8	75,0	3,1	1,4	69,9	3,1	0,6	82,0	3,7
1,4	51,9	64,1	7,0	65,9	3,9	2,1	59,5	3,9	0,8	74,8	4,0
1,5	44,7	71,3	9,8	55,5	4,9	2,9	48,1	4,9	1,1	66,1	4,5
1,6	38,5	77,5	13,6	44,3	6,2	4,0	36,4	6,2	1,6	56,3	5,0
1,7	33,1	82,9	18,3	33,3	7,8	5,5	25,4	7,8	2,2	45,8	5,8
1,8	28,5	87,5	24,4	23,1	9,8	7,3	16,2	9,8	2,9	35,3	6,2
1,9	24,5	91,5	32,0	14,7	12,3	9,5	9,2	12,3	3,8	25,5	7,8
2	21,1	94,9	41,4	8,4	15,4	12,3	4,6	15,4	4,9	17,0	9,8
2,1	18,2	97,8	52,8	4,2	19,4	15,7	2,0	19,4	6,3	10,4	12,3
2,2	15,6	100,4	66,6	1,8	24,4	19,9	0,7	24,4	7,9	5,8	15,4
2,3	13,5	102,5	83,2	0,7	30,7	24,8	0,2	30,7	9,9	2,9	19,4
2,4	11,6	104,4	102,9	0,2	38,5	30,7	0,0	38,5	12,2	1,2	24,4
2,5	10,0	106,0	126,2	0,1	48,4	37,7	0,0	48,4	14,9	0,5	30,7

облучении, объем опухоли, клетки которого сохранили после облучения способность к пролиферации (М), составляет 88 %, при облучении тепловыми нейтронами – 59,5 %, при облучении тепловыми нейтронами в присутствии введенного <sup>10</sup>BSh – около 46 %. При этом К соответственно равен 1,1; 1,4; 1,7. Диапазон значений величины параметра К является отражением биологической сущности действия облучения на опухолевые клетки и определяется уровнем подавления синтеза ДНК.

#### **Заключение**

На примере меланомы В-16 показана воз-

можность неинвазивного получения ответа индивидуальной опухоли для каждого из трех видов ионизирующего излучения (рентгеновского, тепловых нейтронов и комбинированного воздействия тепловых нейтронов с <sup>10</sup>BSh), когда по известному значению параметра К может быть определена ожидаемая величина задержки роста опухоли (Т<sub>(3)</sub>), время удвоения размера опухоли (Т<sub>(дор.)</sub>), доля «выжившего» после облучения опухоли (М) или вычислена через W1(d/0) степень подавления синтеза ДНК опухолевых клеток.

То есть в результате проведенного комплекса исследований разработана система индивиду-

ального количественного прогноза эффективности терапевтического воздействия на опухоль с использованием параметров выведения <sup>125</sup>ИДУР, меченного гамма-излучающими радиоактивными изотопами, в течение первых двух суток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Clifton K.H., Yatvin M.B. Cell population growth and cell loss in the MTG-B mouse mammary carcinoma // *Cancer Res.* 1970. Vol. 30. P. 658–664.
2. DeGroot L.J. Kinetic analysis of iodine metabolism // *Clin. Endocrinol.* 1966. Vol. 26. P. 149.
3. Dethlefsen L.A. Reutilization of <sup>131</sup>I-5-Iodo-2'-deoxyuridine as compared to 3-H-thymidine in mouse duodenum and mammary tumour // *J. Natl. Cancer Inst.* 1970. Vol. 44. P. 827–840.
4. Hampton E., Eidinoff M. Administration of 5-iododeoxyuridine-<sup>131</sup>I-131 in the mouse and rat // *Cancer Res.* 1961. Vol. 21. P. 345–352.
5. Hofer K.G., Hughes W.L. Incorporation of <sup>125</sup>I-iododeoxyuridine into the DNA of L1210 leukemia cells during tumour development // *Cancer Res.* 1970. Vol. 30. P. 236–243.
6. Klecker Jr R., Jenkins J., Kinsella T., Fine R. Clinical pharmacology of 5-iododeoxyuridine and 5-iodouracil and endogenous pyrimidine modulation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985. Vol. 38. P. 45–51.
7. Prusoff W.H., Jaffe J., Gunther H. Studies in the mouse of the pharmacology of 5-iododeoxyuridine, an analogue of thymidine // *Biochem. Pharmacol.* 1960. Vol. 3. P. 110–121.
8. Tjuvajev J., Muraki A., Ginos J. et al. Iododeoxyuridine uptake and retention as a measure of tumor growth // *Nucl. Med.* 1993. Vol. 34. P. 1152–1162.

Поступила 26.02.09