

L.A. Ostrovskaya, D.B. Korman, N.P. Dementjeva, M.M. Fomina, N.V. Bluchterova

ALKYLNITROSOUREAS IN ANTITUMOR CHEMOTHERAPY IN RUSSIA

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow

ABSTRACT

The review of the experimental and clinical researches of alkylnitrosoureas (ANU) as antitumor drugs is represented. The relationships between antitumor effect of the drugs on the one hand and their structures , doses and the schedules of its application on the other hand are discussed . Characteristics of the ANU pharmacological activity as well as data about its pharmacokinetics, cellular and cytogenetic mechanisms of action are described. The results of the treatment of patients with different types of tumors by ANU are also presented.

Key words: antitumor chemotherapy, alkylnitrosoureas, experimental and clinical researches

Л.А. Островская, Д.Б. Корман, Н.П. Дементьева, М.М. Фомина, Н.В. Блюхтерова

ПРЕПАРАТЫ КЛАССА НИТРОЗОАЛКИЛМОЧЕВИН В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Работа посвящена столетнему юбилею Л.Ф. Ларионова, одного из основоположников отечественной противоопухолевой химиотерапии

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор экспериментальных и клинических данных по изучению противоопухолевых препаратов класса нитрозоалкилмочевин (НАМ). Анализируются вопросы, связанные с исследованием зависимости эффекта от строения препаратов, дозы, режима применения, обсуждаются особенности фармакологического действия НАМ, их фармакокинетика, клеточный и цитогенетический механизм действия. Рассматривается опыт клинического применения НАМ для лечения больных с различными новообразованиями в режимах моно- и полихимиотерапии.

Ключевые слова: противоопухолевая химиотерапия, нитрозоалкилмочевины, экспериментальные и клинические исследования.

Интенсивное развитие противоопухолевой химиотерапии как самостоятельного научного и медицинского направления исследований приходится в нашей стране на 60-е г. В этот период, в частности, в Институте химической физики РАН были обнаружены противоопухолевые свойства нитрозоалкилмочевин (НАМ) и начато систематическое изучение этих соединений, составляющих в настоящее время один из основных классов средств для лечения онкологических заболеваний.

Эти исследования базируются на развитых академиком Н.М. Эмануэлем представлениях о широких возможностях приложения методов химической кинетики к изучению закономерностей опухолевого роста и оценки эффективности медикаментозных воздействий [44].

Теоретической предпосылкой открытия противоопухолевой активности НАМ послужила выдвинутая чл.-корр. РАН И.А. Рапопортом и профессором Е.М. Вермелем концепция о высокой вероятности обнаружения новых антибластных средств среди биологически активных соединений, в первую очередь, среди химических мутагенов [6; 25; 37].

Работы в этом приоритетном направлении привели к созданию нового оригинального противоопухолевого препарата нитрозометилмочевины (НММ) и разработке физико-химических основ биологического действия НАМ [45].

Значительная эффективность НММ и ее аналогов, предложенных в этот период в США (кармустин, ломустин, семустин), при лечении больных злокачественными новообразованиями стимулировала

развитие экспериментальных и клинических исследований препаратов данной группы.

Среди сотен вновь синтезированных производных нитрозомочевины, модифицированных углеводами, природными аминокислотами, алифатическими, ароматическими и гетероциклическими соединениями, изучаемых в России, США, Японии, Франции, широкое медицинское применение получили 7 лекарственных средств; для клинической апробации отобраны еще 6 препаратов. Завершено углубленное доклиническое исследование двух весьма эффективных потенциальных противоопухолевых агентов, предложенных ИБХФ РАН [41; 45; 56].

Таким образом, класс НАМ представлен в современной химиотерапии опухолей 15 препаратами, глубоко и разносторонне изученными экспериментально (табл.1).

Молекулярные механизмы биологического действия НАМ обусловлены выраженной реакционной способностью продуктов их биodeградации к алкилированию и карбомилированию макромокул. Эти реакции могут приводить к модификации структуры ДНК, повреждению аппаратов транскрипции и трансляции, блокированию систем репарации и лежат в основе противоопухолевого эффекта НАМ [10].

Обобщая экспериментальные исследования противоопухолевых свойств и клеточных механизмов действия НАМ, отметим ряд фундаментальных особенностей, присущих данному классу соединений и отличающих его от большинства известных препаратов:

- широта спектра терапевтического действия в отношении экспериментальных опухолевых моделей;
- способность проникать через гемато-энцефалический барьер и связанная с этим активность при опухолях центральной нервной системы;
- циклонеспецифичность действия, выражающаяся в индуцировании необратимых летальных повреждений как в пролиферирующих, так и в покоящихся клетках;
- отсутствие перекрестной устойчивости и возможность совместного применения (одновременного или последовательного) с препаратами других групп, в том числе с алкилирующими агентами.

Широта спектра действия свойственна большинству НАМ и охватывает все основные гистологические типы новообразований животных, включая спонтанные и индуцированные опухоли (табл.2).

Кинетический подход к оценке противоопухолевой активности НАМ позволяет классифициро-

Таблица 1

Препараты группы нитрозомочевин, обладающие противоопухолевым действием

Условное название препарата	Химическое рациональное название	Страна
Производные нитрозомочевины, разрешенные для медицинского применения		
НММ Нитрозометилмочевина	1-нитро-1-метилмочевина	Россия
BCNU Кармустин	1,2-бис(1-хлорэтил)-1-нитрозомочевина	США
CCNU Ломустин	1-(2-хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина	США
MeCCNU Семустин	1-(2-хлорэтил)-3-(4-метил)-циклогексил-1-нитрозомочевина	США
Стептозотоцин	2(3-метил-3-нитроуреидо)-2-деокси-D-глюкопираноз	США
ACNU Нимустин	1-(2-хлорэтил)-3-(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил-1-нитрозомочевина	Япония
Араноза	1-метил-3-(6-L-арабинопиранозил)-1-нитрозомочевина	Россия
Производные нитрозомочевины, находящиеся в стадии клинического изучения		
Нитруллин	9-(2-хлорэтил)-7,9-нитрозо-2-гомоцитруллин	Россия
Хлорозотоцин	2[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-2-деокси-D-глюкопираноз	США
PCNU	1-(2-хлорэтил)-3-(2,6-дезоксипиперидил)-1-нитрозомочевина	США
GANU	1-(2-хлорэтил)-3-(B-D-глюкопиранозил)-1-нитрозомочевина	Япония
RFCNU	1-(2-хлорэтил)-3-рибофуранозилпилиден-2',3'-паранитробензоат-5)-1-нитрозомочевина	Франция
RPCNU	1-(2-хлорэтил)-3-(рибопиранозилтриацетат-2'-3'-4)-1-нитрозомочевина	Франция
Производные нитрозомочевины, прошедшие углубленное доклиническое изучение		
Диметинур	1,3-диметил-1-нитрозомочевина	Россия
АДЭКО	1-метил-3-(B-D-клилозил)-1-нитрозомочевина	Россия

Таблица 2

Эффективность ряда нитрозоалкилмочевин в отношении экспериментальных опухолевых моделей

Препарат	Число чувствительных к препарату видов опухолей животных
HMM	30
BCNU	50
CCNU	17
Me CCNU	13

вать препараты по степени ингибирования роста опухолей и установить различия в спектре их действия в отношении экспериментальных моделей [27].

К числу опухолей, наиболее чувствительных к алкилзамещенным нитрозомочевинам, относятся первые генерации спонтанного рака молочной железы [26]. HMM и диметинур, как видно из рис. 1, наиболее эффективно тормозят развитие этих солидных опухолей. Вместе с тем, определенные опухолевые штаммы, например, лейкоз L 1210, проявляют повышенную чувствительность к хлорэтилзамещенным производным нитрозомочевин кармустину, семустину и ломустину (рис.2) [28].

Необходимо подчеркнуть, что к числу опухолей, чувствительных к хлорэтилзамещенным производным, относятся штаммы с повышенной чувствительностью к алкилирующим агентам. Опухоли же, чувствительные к HMM, известны своей относительной резистентностью к различным видам химиотерапии [45].

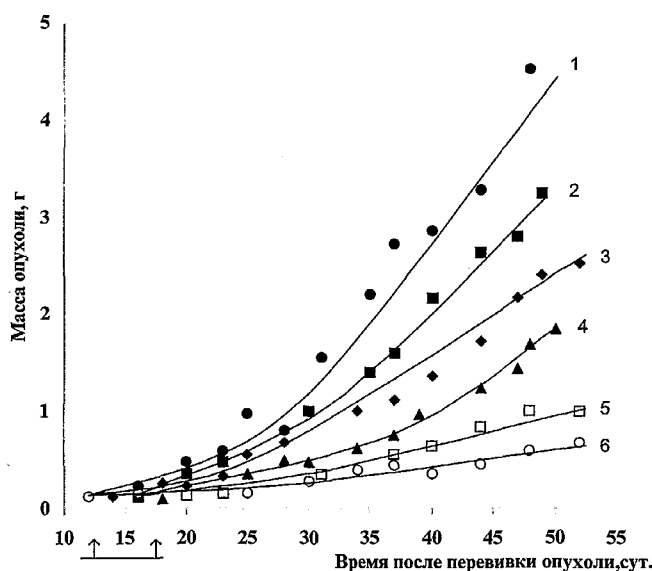


Рис. 1. Изменение массы опухоли при развитии аденокарциномы молочной железы у мышей C_3H (1-я генерация спонтанной опухоли) в контроле и при воздействии нитрозоалкилмочевин:

1 – контроль; 2 – CCNU; 3 – BCNU; 4 – MeCCNU; 5 – диметинур; 6 – HMM.
Введение препаратов в/б в эквитоксических дозах ($0,67 LD_{10}$) на 12-е и 18-е сутки после перевивки опухоли

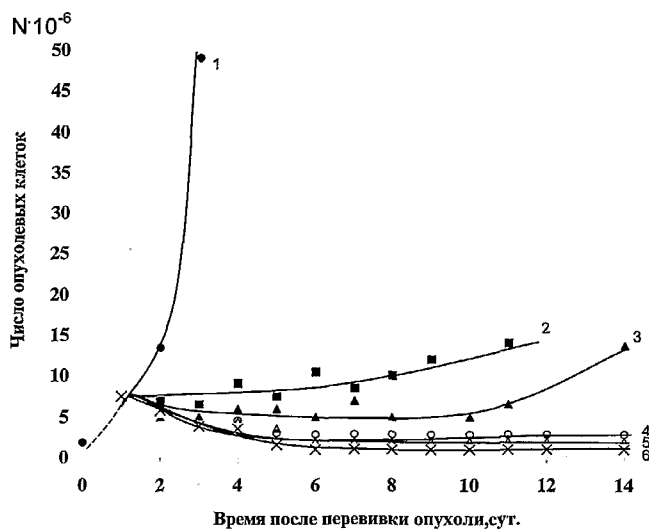


Рис. 2. Влияние нитрозоалкилмочевин на развитие лейкоза L1210 (мыши BDF1):

1 – контроль; 2 – HMM; 3 – 1-метил-1-нитрозобипурет; 4 – CCNU; 5 – MeCCNU; 6 – BCNU.

Введение препарата в/б в эквитоксических дозах ($0,67 LD_{10}$) на 1-е и 6-е сутки после прививки опухоли

Особую прогностическую значимость для последующего клинического применения препаратов имеют результаты, свидетельствующие о высокой чувствительности ксенографтов некоторых опухолей человека, в частности, меланом, к НАМ [29].

Изыскание химиотерапевтических препаратов, эффективных при опухолях мозга, остается одной из актуальных задач экспериментальной онкологии. Препараты такого ряда необходимы для лечения больных с первичными опухолями центральной нервной системы и в терапии метастатических поражений мозга. Нитрозомочевины составляют уникальную группу препаратов, проявляющих определенную эффективность при лечении больных с менингеальными опухолями [54].

Согласно существующим представлениям эффективность НАМ при опухолях мозга обусловлена их способностью проникать через гемато-энцефалический барьер благодаря липофильным свойствам соединений. На важность соотношения между липофильными характеристиками препаратов и обогащенностью опухолевой ткани липидной составляющей в реализации противоопухолевого эффекта НАМ указывают исследования причин высокой чувствительности карциномы легких Льюис к MeCCNU [59] и интрацеребральной саркомы 9L к PCNU [58].

Экспериментально доказана эффективность НАМ в отношении 13 штаммов нейrogenных опухолей, в том числе полученных вирусной и химической индукцией (табл.3).

Высокую активность в ингибировании развития интрацеребральных опухолей проявляют препараты нового поколения АДЭКО и диметинур [17; 30].

Фармакокинетическое исследование диметинур показало, что высокая чувствительность интрацеребральной глиомы к препарату обусловлена пре-

Таблица 3

Интрацеребральные опухоли животных, чувствительные к нитрозомочевинам (НММ, диметинур, АДЭКО, кармустин, семустин, ломустин)

Мыши	Крысы	Хомячки
Эпендимо-бластома	Саркома 9L	Глиома, индуцированная вирусом саркомы Рауса
Глиома 261	Глиосаркома	—
Глиома 26	Астроцитомы, индуцированная НММ	Астроцитомы, индуцированная SV-40
Глиома, индуцированная вирусом саркомы Рауса	Астроцитомы, индуцированная ASV Глиома 35 Глиома 2211	—

имущественным накоплением его в ткани новообразования (рис.3). Одновременное обнаружение диметинур в крови, тканях мозга и внутримозговой опухоли является экспериментальным доказательством проникновения препарата через гемато-энцефалический барьер [30].

Представляется уместным отметить, что НАМ проявляют максимальную терапевтическую эффективность как при парентеральном, так и при пероральном применении в высоких разовых дозах, вводимых однократно, либо с достаточно длительными

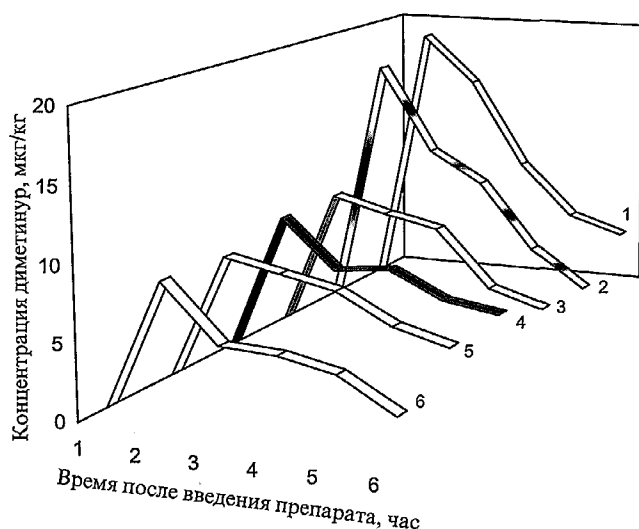


Рис. 3. Изменения концентрации диметинура в органах крыс с интрацеребральной глиомой 2211.

1 — внутричерепная опухоль; 2 — мозг; 3 — кровь; 4 — почки; 5 — печень; 6 — легкие. Введение препарата — перорально однократно в дозе 100 мг/кг на 7-е сутки после перевивки опухоли.

ми интервалами между отдельными инъекциями [56]. Оптимальность такого режима для НАМ подтверждена опытом их клинического применения [45].

Одна из характерных особенностей фармакологического действия нитрозомочевин, отличающих их от большинства известных цитостатиков — циклонеспецифичность действия (рис. 4), т.е. способность вызывать летальное повреждение как пролиферирующих клеток (преимущественно при переходе из пресинтетической фазы — G_1 в фазу синтеза ДНК — S и в ранней S- фазе), так и клеток, находящиеся в пролиферативном покое (фаза G_0) [45; 46]. Это свойство препаратов имеет принципиальное значение для их использования в терапии солидных опухолей с низкой фракцией делящихся клеток и значительным пулом покоящихся, проявляющих устойчивость к воздействию других химиотерапевтических средств.

Вероятно, именно высокой чувствительностью покоящихся клеток к НАМ объясняется активность препаратов при медленно растущих опухолях с низким пролиферативным пулом, моделирующих в условиях эксперимента развитие солидных новообразований человека (первые генерации спонтанной опухоли молочной железы). Установлена обратная корреляция между исходным пролиферативным пулом опухоли, характеризующимся по включению меченого тимидина, и чувствительностью опухоли к НММ [47]. Наибольшая активность препарата наблюдается в случаях, когда опухоль имеет исходно низкий показатель индекса метки (рис. 5).

По-видимому, теми же факторами обусловлена высокая эффективность НАМ в отношении далеко зашедших опухолей при введении препаратов в поздние сроки развития процесса (рис. 6).

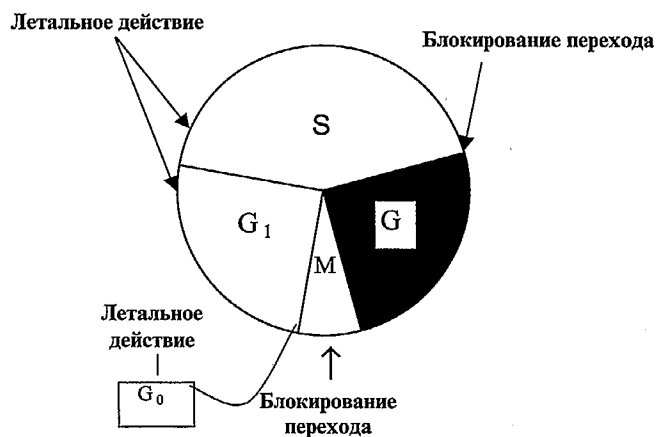


Рис. 4. Влияние нитроалкилмочевин на клеточный цикл и жизнеспособность опухолевых клеток (схема)

Распределение чувствительности по циклу: к летальному действию препаратов наиболее чувствительны клетки в период перехода из пресинтетической фазы G_1 в фазу синтеза ДНК S, в ранней фазе S и в фазе пролиферативного покоя G_0 . к блокирующему пролиферацию "цитостатическому" действию наиболее чувствительны клетки в фазе S и при переходе из фазы G_2 в митоз M

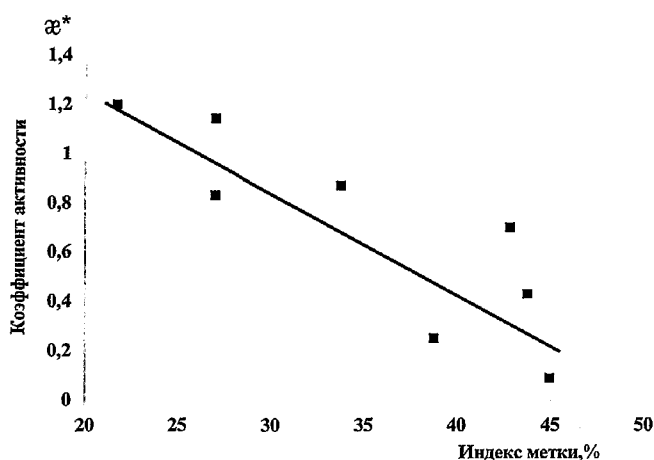


Рис. 5. Корреляционная связь между противоопухолевой активностью НММ в отношении опухолей молочных желез (мыши линии СВА) и исходным пролиферативным статусом опухолей:

Противоопухолевая активность препарата оценивалась с помощью кинетического критерия – коэффициента активности α^* , пролиферативный статус опухоли характеризовался индексом метки, определяемым по включению меченого тимидина делящимися клетками

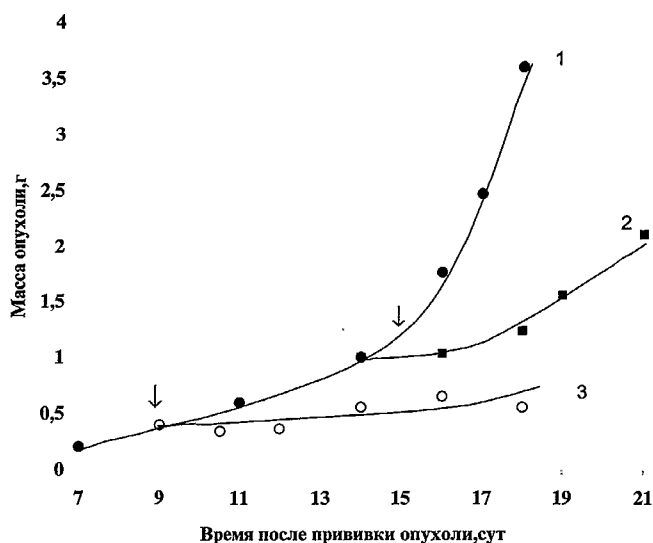


Рис. 6. Влияние препарата диметинур при различных режимах применения на кинетику развития лейкоза Р388 в солидной форме на мышах BDF₁:

1 – контроль;
2 – введение диметинура на 14-е сутки (стрелка) после прививки опухоли (коэффициент активности $\alpha^* = 0,68$);
3 – введение диметинура на 9-е сутки (стрелка) после прививки опухоли ($\alpha^* = 0,57$). Препарат вводился перорально однократно в дозе 100 мг/кг

В реализации терапевтического действия НАМ важную роль играет не только цитолетальный эффект, который, судя по значениям выжившей фракции опухолевых клеток (табл. 4), может для отдельных производных различаться на несколько порядков. Весьма существенен и так называемый “цитостатический” эффект, определяющий скорость роста и репопуляции выжившей фракции клеток, ответственной за рецидивирование опухоли после лечения. Вклад этих двух факторов в конечный терапевтический эффект для отдельных нитрозопроизводных может весьма ощутимо различаться (см. табл. 4) [48].

На различиях в двух этих клеточных эффектах основана, в частности, возможность совместного применения различных нитрозомочевин [23].

Так, например, совместное применение диметинура и ломустина приводит к усилению их ростингибирующего действия при лучшей переносимости

комбинированного воздействия животными по сравнению с индивидуальным применением каждого из препаратов (табл. 5).

Клетки выжившей фракции имеют, как правило, значительно более длительный цикл, чем исходные, что обусловлено глубоким и длительным угнетением синтеза ДНК (рис. 7) [31].

Судьба популяции выживших опухолевых клеток, репродуктивными потенциями которых определяется эффективность лечения, в значительной мере обусловлена повреждающим действием НАМ на структуру хромосом клеток опухоли. Кинетический подход к исследованию генотоксических эффек-

Таблица 4

Характеристика летального и цитостатического эффектов нитрозоалкилмочевин в отношении опухолевых клеток при экспериментальных лейкозах [48]

Штамм	Препарат	Выжившая фракция	Вклад в ростингибирующий эффект	
			Летальное действие, %	Цитостатическое действие, %
Лейкоз L-1210	НММ	$3,0 \times 10^{-3}$	60	40
	Диметинур	$9,2 \times 10^{-2}$	60	40
	АДЭКО	$1,3 \times 10^{-5}$	95	5
	Семустин	$1,8 \times 10^{-4}$	95	5
	Ломустин	$6,2 \times 10^{-1}$	5	95
Лейкоз La	НММ	$5,0 \times 10^{-7}$	100	0
	АДЭКО	$1,8 \times 10^{-7}$	100	0

Таблица 5

Эффективность комбинации диметинура и ломустина при пероральном применении (карциносаркома Уокер крыс)

Препараты	Доза, мг/кг/сутки (схема введения)	Выживаемость, % (25-е сутки развития опухоли)	Торможение роста опухоли, % (ТРО, %)*
Диметинур	80 (2-е и 7-е сутки)	70	70
Ломустин	38 (2-е и 7-е сутки)	85	70
Диметинур +	80 (2-е сутки) +	100	85
Ломустин +	38 (7-е сутки) +	100	85
Диметинур	80 (2-е сутки)		

Примечания:

* Индекс ТРО, % вычислялся из соотношения различий между размерами опухолей у леченных (Т) и контрольных (С) животных, как:

ТРО, % = $(C - T) / T \times 100 \%$.

В контроле к 25-м суткам все животные погибают с опухолями массой 50 г

тов противоопухолевых препаратов позволяет установить характер, продолжительность мутагенного действия и количественно оценить его отдаленные последствия для клеток опухоли и “критических тканей” организма (костный мозг).

При исследовании зависимостей “структура-эффект” и “доза-эффект” в ряду препаратов, представляющих класс НАМ, обнаружена индукция длительно существующих повреждений хромосом, сохраняющихся в опухоли спустя длительное время после воздействия при отсутствии клеток с абер-

рациями хромосом в костном мозге (рис. 8).

Уровень опухолевых клеток с остаточными повреждениями хромосом положительно коррелирует с ростиингибирующей активностью препаратов и является одним из факторов, определяющих чувствительность опухоли к НАМ (рис. 9)[32; 40-42].

С точки зрения рационального подбора лекарств для совместного применения появление класса соединений, подобных НАМ, обладающих перечисленными выше особенностями фармакологического действия, открывает новые возможности для комбин-

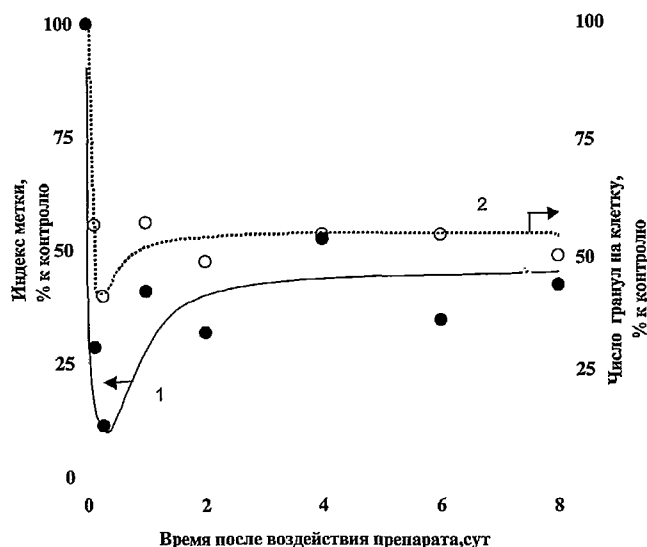


Рис. 7. Ингибирование синтеза ДНК в клетках опухоли молочных желез мышей линии C_3H под влиянием НММ:

1 — индекс метки (% к контролю);

2 — число меченых гранул на клетку (% к контролю).

Радиоавтографический метод исследования синтеза ДНК — по включению меченого тимидина. Препарат вводился однократно внутривенно в дозе 80 мг/кг

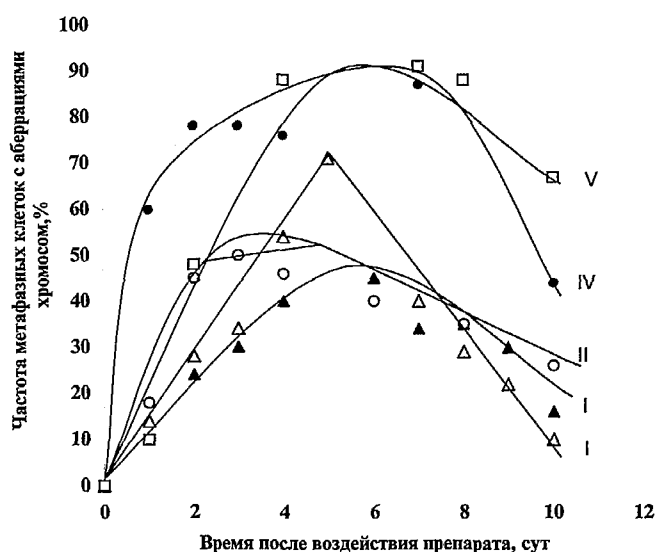


Рис. 8. Частота метафазных клеток с аберрациями хромосом в популяции клеток асцитной опухоли Эрлиха (мыши SHK) при воздействии ряда нитрозоалкилмочевин:

I — CCNU; II — диметинур; III — НММ; IV — АДЭКО; V — BCNU. Препараты вводились в/б однократно в эквитоксических дозах (0,67 LD₁₀)

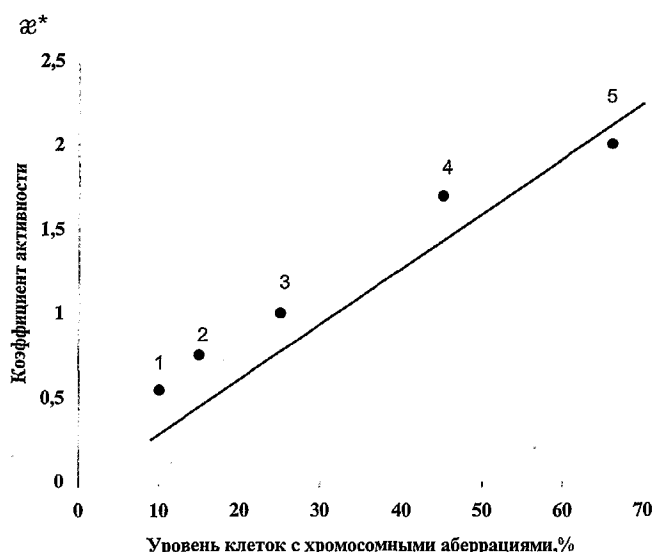


Рис. 9. Корреляционная связь между противоопухолевой активностью и цитогенетическим эффектом нитрозоалкилмочевин (опухоль Эрлиха):

Изменение коэффициента противоопухолевой активности α^* в зависимости от уровня клеток с хромосомными aberrациями на 10-е сутки после однократного воздействия препаратов в эквитоксических дозах.

1 – CCNU; 2 – диметинур; 3 – НММ; 4 – АДЭКО; 5 – BCNU

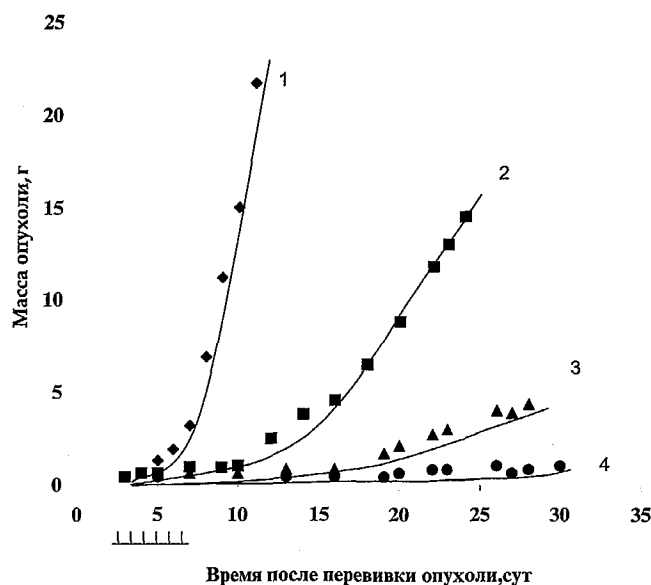


Рис. 10. Эффективность ингибирования карциномы Уокера крыс при совместном применении нитрозометилмочевин и циклофосфана.

1 – контроль, 2 – НММ, 20 мг/кг/сутки ($\alpha^* = 0,55$); 3 – циклофосфан, 20 мг/кг/сутки ($\alpha^* = 0,73$), 4 – НММ, 10 мг/кг/сутки + циклофосфан, 10 мг/кг/сутки, ($\alpha^* = 0,90$).

Препараты вводились в/б, шестикратно, начиная с 3-х суток после перевивки опухоли

рованного лечения больных с далеко зашедшим, распространенным опухолевым процессом и рефрактерностью к большинству химиотерапевтических агентов. В связи с этим представляется естественным, что НАМ заняли одно из ведущих мест в современной полихимиотерапии и активно изучаются в качестве компонентов многих терапевтических схем.

Из достаточно внушительного списка соединений, приведенного в табл. 6 и включающего практически все наиболее широко используемые цитостатики, видно, что нитрозомочевин, очевидно, благодаря особенностям механизма их действия, способен потенцировать эффект большинства противоопухолевых препаратов – алкилирующих агентов, антиметаболитов, антибиотиков [23].

Некоторые из обоснованных экспериментально схем комбинированной терапии, такие, например, как сочетания НММ с циклофосфаном (рис. 10), НММ с таксотером (рис. 11) или НММ с циклофосфаном и адриамицином, применяются в клинической практике [33; 49; 57].

Современные представления о роли НАМ в клинической химиотерапии опухолей основаны на опыте широкого медицинского применения препаратов этого класса в течение почти 30 лет [50].

Результаты экспериментальных исследований, проведенных в ИХФ РАН в первой половине 60-х гг., явились основанием для клинического изучения НММ, которое было начато в 1966 г. Во время I фазы клинических испытаний НММ в отделении химиотерапии Московской Городской клинической больницы №1 (клиническая база Института химической физики АН СССР) впервые была обнаружена высо-

кая эффективность НММ в клинике, что позволило перейти ко II фазе клинических испытаний [7].

Клинические испытания НММ по II фазе проводились в ряде клиник (РОНЦ РАМН, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, МНИОИ им. П.А. Герцена, 1-й Московский медицинский институт, Московский Городской и областной онкологические диспансеры) и в 1972 г. завершились рекомендацией Фармкомитета МЗ СССР к медицинскому применению и промышленному производству препарата [45].

В последующие годы, вплоть до последнего времени, клиническое изучение НММ не прекращалось и было направлено в основном на разработку новых схем комбинированной химиотерапии, включающих в качестве одного из компонентов НММ. Проведение этих исследований, а также практическое применение НММ были возможны благодаря организации в Институте химической физики АН СССР крупнолабораторной наработки НММ, что и обеспечивало препаратом клиники, заинтересованные в изучении и применении НММ. В 70-80-х гг. НММ продолжали интенсивно исследовать в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в МНИОИ им. П.А. Герцена, в отделении химиотерапии ОНЦ АМН СССР, в Московской городской клинической больнице № 40 и других клиниках. Всего за это время лечение НММ получили более 15 тысяч больных различными злокачественными опухолями.

В настоящее время можно считать твердо установленной высокую эффективность НММ при лимфогранулематозе, мелкоклеточном раке легкого, неходжкинской лимфоме и меланоме. При других опу-

Таблица 6

Сочетания нитрозоалкилмочевин с другими противоопухолевыми препаратами, обладающие терапевтическим синергизмом в отношении экспериментальных опухолей

НММ	BCNU	CCNU	MeCCNU
Циклофосфан	Циклофосфан	Циклофосфан	Циклофосфан
Сарколизин	Ифосфамид	ВТIC	Цитозар
Метотрексат	Метотрексат	Цитозар	6-Меркаптопурин
6-Меркаптопурин	Цитозар	6-Меркаптопурин	5-Фторурацил
Блеомицин	6-Меркаптопурин	Винкристин	Адриамицин
Циклофосфан+ адриамицин	5-Фторурацил	Цитозар + винкристин + преднизолон	Циклофосфан + метотрексат
Циклофосфан + 5-фторурацил	Винкристин		Циклофосфан + адриамицин
Таксотер	L-Аспарагиназа		Циклофосфан + цитозар
	Цитозар + DTIC		Циклофосфан + Цитозар + 6-тиогуанин
	Цитозар + DTIC +метотрексат		Цитозар + винкристин + преднизолон
	Амфотерицин		Циклофосфан + винкристин + преднизолон
	Твин 80		
	Витамин А		
	Витамин А + кофеин		
	Хлорпромазин + кофеин		
	Оксимочевина + кофеин		

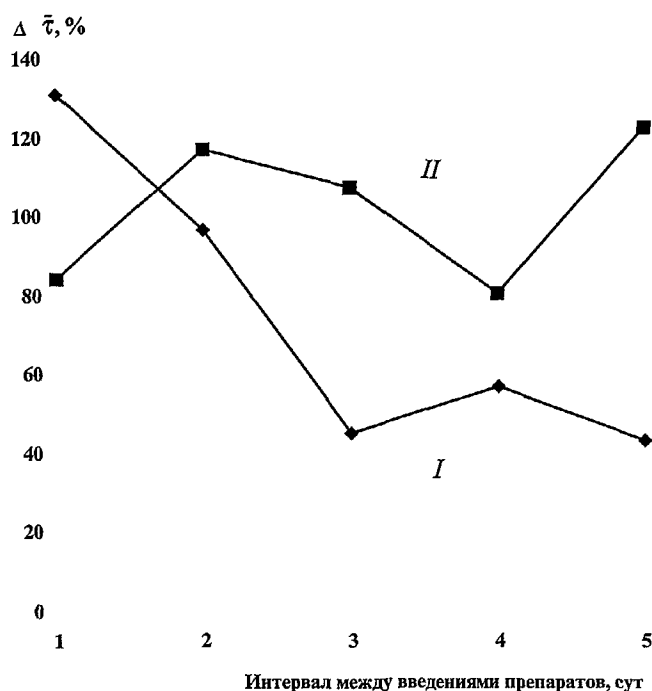


Рис. 11. Эффективность комбинации таксотера и НММ в зависимости от режима применения на модели лейкоза P388:

I- последовательность введения препаратов: Таксотер-НММ;
II- последовательность введения препаратов: НММ-Таксотер.
Разовая доза каждого из препаратов – 50 мг/кг.
По оси абсцисс – интервал между введениями, сут.
По оси ординат – увеличение средней продолжительности жизни леченых животных по сравнению с контролем, %

хотя НММ применялась, как правило, в виде монокимиотерапии во время первичного клинического изучения у сравнительно небольшого числа больных и поэтому немногочисленные данные об эффективности применения препарата при других опухолях (в том числе опухолях головного мозга) можно рассматривать только как ориентировочные.

В табл. 7 обобщены сводные данные разных исследований, иллюстрирующие результаты применения НММ при этих опухолях.

Результаты использования НММ при лимфогранулематозе (ЛГМ) дают основания отнести препарат к числу наиболее эффективных средств для лекарственного лечения этого заболевания. Монокимиотерапия с помощью НММ привела к выраженному объективному улучшению у 79% больных, в том числе в 25% случаев были достигнуты полные ремиссии [8]. Следует подчеркнуть, что эти результаты были получены у больных с генерализованным процессом, с поражением многочисленных групп периферических и висцеральных лимфоузлов, разных органов, с выраженными симптомами интоксикации. Важными особенностями действия НММ при ЛГМ является быстрый положительный эффект, который у ранее нелеченных больных обычно проявляется уже после первой-второй инъекции, и эффективность при поражении различных органов, включая печень, кожу, кости, ЦНС. Особого внимания заслуживает одинаковая эффективность

НММ у больных, ранее не получавших химиотерапии, и у больных, многократно леченных различными препаратами и облучением и ставших к ним резистентными (табл. 8). Очевидно, что это можно рассматривать как указание на отсутствие перекрестной резистентности при ЛГМ между НММ и другими препаратами [7; 21; 38].

Изучен ряд схем комбинированной химиотерапии ЛГМ, одним из компонентов которых является НММ (табл.9). Как видно из таблицы, для комбинированной химиотерапии, включающей НММ, использовали сочетание НММ с винбластином (винкристином), натуланом и преднизолоном, комбинацию НММ с циклофосфаном, НММ с проспидином, НММ с доксорубицином [9; 11; 21; 22; 38]. Объективный эффект от применения этих комбинаций в разных исследованиях составлял 50 – 85 %, в том числе 20-50 % полных ремиссий с длительностью в среднем 1,5 – 3 года. У ряда больных полные ремиссии длились более 5 – 10 лет (табл. 10). Эти результаты представляются весьма значительными, так как большинство больных имели III-IV стадии ЛГМ и до применения комбинированной терапии с НММ уже получали стандартное химио-лучевое лечение.

В мультицентрическом сравнительном рандомизированном исследовании сравнивались 3 схемы комбинированной химиотерапии ЛГМ – стандартная МОРР и 2 схемы, в которых мустарген был заменен на НММ или CCNU. Установлено, что эффективность этих схем практически одинакова – полные и частичные ремиссии отмечены в 83,0 %, 83,7 % и 88,3 % случаев соответственно. Длитель-

ность ремиссий и частота рецидивов в первые 3,5 года после лечения также не различались [18].

Как показал анализ выживаемости больных ЛГМ, лечившихся в отделении химиотерапии МГКБ №40, продолжительность жизни после лечения НММ может быть весьма высокой. Из 101 больного более 5 лет прожили 38 человек (37,7 %), в том числе 26 больных (25,7 %) жили более 5 лет без признаков опухоли [18].

Эффективность НММ при лимфосаркомах была отмечена еще во время I фазы клинического изучения, когда наблюдали по одному случаю длительной полной ремиссии после монотерапии НММ больных лимфосаркомой тонкого кишечника и яичка [5]. В последующие годы были изучены несколько схем комбинированной терапии неходжкинских лимфом (см. табл.9). Как правило, эти схемы применялись в качестве терапии 2-3-й линии, тем не менее примерно у трети больных были получены полные ремиссии, длительностью до 2 лет (см. табл. 7) [11].

Эффективность НММ при раке легкого, в основном мелкоклеочном раке (МРЛ), изучена в ряде клинических исследований. Объективный эффект, вплоть до полных регрессий опухолей, отмечен при монотерапии МРЛ с помощью НММ у 46 %-75 % больных [3; 4; 15; 16; 19; 34]. При сравнении активности НММ с активностью эмбихина и циклофосфана показано, что НММ и эмбихин обладают при этой опухоли одинаковой эффективностью (25 % и 24 % полных и частичных регрессий соответственно) и превышают эффективность циклофосфана (16 %) [36].

При изучении комбинированной химиотерапии МРЛ, включающей НММ (см. табл. 9), установле-

Таблица 7

Эффективность комбинированной химиотерапии, включающей НММ

Опухоль	Число больных	Результаты лечения *			
		Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Без эффекта
Лимфограну-Лематоз	112	61 (54,5 %)	21 (18,8 %)	12 (10,7 %)	18 (16,0 %)
Неходжкинская лимфома	92	22 (23,9 %)	40 (43,5 %)	20 (21,7 %)	10 (10,9 %)
Мелкоклеточный рак легкого	157	7 (4,4 %)	34 (21,7 %)	52 (33,1 %)	64 (40,8 %)
Меланома кожи	290	40 (13,8 %)	55 (19,0 %)	81 (27,9 %)	114 (39,3 %)

* В скобках - %.

Таблица 8

Эффективность монохимиотерапии нитрозометилмочевинной у ранее леченных и нелеченных больных лимфогранулематозом

Группа	Число больных	Число больных, леченных НММ с объективным эффектом*
Нелеченные больные	11	8 (73 %)
Леченные больные	18	13 (72 %)

* В скобках - %.

Таблица 9

Сочетания НММ с другими противоопухолевыми препаратами

Опухоль	Сочетания препаратов
Лимфогрануле-матоз	НММ + натулан + винкристин (винбластин) + преднизолон НММ + циклофосфан + винкристин + преднизолон НММ + блеомицин + винбластин + преднизолон НММ + проспидин + преднизолон НММ + циклофосфан НММ + доксорубицин
Неходжкинская лимфома	НММ + циклофосфан НММ + циклофосфан + винкристин + преднизолон НММ + циклофосфан + доксорубицин + преднизолон НММ + циклофосфан + винкристин + метотрексат + преднизолон
Мелкоклеточный рак легкого	НММ + циклофосфан НММ + циклофосфан + винкристин + преднизолон НММ + циклофосфан + винкристин + CCNU НММ + циклофосфан + доксорубицин НММ + циклофосфан + метотрексат
Меланома кожи	НММ + дактиномицин + винкристин НММ + проспидин НММ + проспидин + винкристин НММ + блеомицин + винкристин НММ + CCNU

Таблица 10

Отдаленные результаты лечения больных лимфогранулематозом, получавших комбинированную химиотерапию, включающую НММ

Непосредственные результаты лечения	Число больных	Медиана выживаемости, мес
Полная регрессия	61	92
Частичная регрессия	21	33
Без объективного эффекта	30	6

на достаточно высокая эффективность таких комбинаций (см. табл.7). При сравнении результатов применения при МРЛ сочетания циклофосфана с НММ или CCNU обнаружены определенные преимущества первой комбинации – объективный эффект получен в 30 % случаев, средняя продолжительность жизни больных была 7,5 мес, тогда как сочетание циклофосфана с CCNU привело к объективному улучшению только у 9 % больных при средней продолжительности их жизни 5,2 мес [1; 35; 36].

В МНИОИ им. П.А.Герцена исследована эффективность сочетания НММ с циклофосфаном, винкристином и CCNU. Регрессия опухоли более чем на 50% была отмечена у 5 из 23 больных (22 %), при этом в одном случае получена полная ремиссия длительностью более 8 лет. В этом исследовании впервые было применено сочетание 2 нитрозомочевин, что оправдывается различиями в механизмах действия НММ и хлорэтильных производных НММ. При изучении комбинации НММ с адриамицином и циклофосфаном также обнаружена достаточно высокая эффективность – среди 26 леченых больных объективный эффект по-

лучен в 35 % случаев, из них у 5 больных достигнуты ремиссии длительностью до 14 месяцев [4; 15].

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН изучена эффективность НММ при химиолучевом лечении больных МРЛ. У больных локализованным МРЛ показано что сочетание НММ с циклофосфаном и метотрексатом и лучевой терапией весьма эффективно – объективный эффект отмечен в 72 % случаев, полные ремиссии получены у 22 % больных, средняя продолжительность жизни пациентов с полной ремиссией была 2,5 года [36]. Получаемые при таком лечении ремиссии могут быть весьма длительными – описан случай полной ремиссии, продолжающейся 17 лет [5].

Комбинированная химиотерапия, включающая НММ, может быть эффективным методом лечения “второй линии” больных МРЛ, резистентных к комбинации адриамицина с циклофосфаном и метотрексатом. Частичная регрессия опухоли с длительностью ремиссий 2-4 мес отмечена у 6 (17 %) из 35 больных. При комбинированной терапии, включающей CCNU, у аналогичных больных эффект наблюдался только у 1 из 15 больных (7 %) [36].

Важной особенностью НММ является эффективность при меланоме кожи – монокимиотерапия НММ 30 больных генерализованной меланомой сопровождалась объективным эффектом у 9 больных, из них у 3 опухоли исчезли полностью. Полные ремиссии у этих больных длились от 6 мес до 3 лет; средняя продолжительность частичных ремиссий была 7 мес. НММ оказалась эффективной при метастазах меланомы в кожу, подкожную клетчатку, лимфатические узлы, легкие. Метастазы меланомы в печень и кости оказались не чувствительными к НММ [13; 14]. В другом исследовании объективный эффект при монотерапии НММ отмечен у 4 из 21 больного диссеминированной меланомой [9].

При сравнительном рандомизированном исследовании эффективности НММ и ДТИК отмечены некоторые преимущества НММ – хотя объективный эффект был практически одинаковым в обеих группах (у 6 из 30 больных, получавших НММ, и у 4 из 32 больных в группе ДТИК), однако полные ремиссии достигнуты только в группе НММ у 2 больных [53]. Показано также, что НММ может оказаться эффективной при резистентности к ДТИК. Применение НММ привело к частичной регрессии метастазов в легкие у 2 из 26 больных, лечившихся ДТИК без эффекта (продолжительность ремиссий 4 и 5 мес). При резистентности к НММ применение ДТИК оказалось неэффективным.

Значительной эффективностью при меланоме обладает сочетание НММ с винкристином и дактиномицином. По данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, применение этой схемы химиотерапии привело к полной ремиссии у 10 (10,9 %) и частичной – у 22 (24 %) из 92 больных [2].

В мультицентрическом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность при диссеминированной меланоме 3 схем комбинированной химиотерапии – сочетание НММ, винкристин и дактиномицин; добавление к этой схеме ДТИК; замена НММ на CCNU. Установлено, что добавление ДТИК к сочетанию НММ с винкристином и дакарбазином не увеличило эффективности лечения. Замена НММ на CCNU уменьшила частоту полных ремиссий (с 11,4 % до 6,3 %), частичных ремиссий (с 18,2 % до 12,5 %) и существенно сократила среднюю продолжительность жизни больных (с 30,4 до 20,5 мес) [13; 24].

В другом мультицентрическом исследовании, включавшем 114 больных диссеминированной меланомой, показано, что при применении комбинации НММ, винкристина и дактиномицина число

полных ремиссий было вдвое больше, чем при применении одного ДТИК (13,7 % и 7,1 %) [3; 24]. Полные ремиссии, получаемые с помощью этой схемы, могут быть весьма длительными – по данным ВОНЦ, из 19 больных с полными ремиссиями 15 прожили более 3 лет, в том числе 12 жили без признаков заболевания более 5 лет (табл.11) [3].

Близкой эффективностью обладает сочетание НММ с проспидином – при лечении 50 больных полные ремиссии отмечены у 16 %, частичные у 10 % при их длительности до 37 месяцев [12-14]. Примерно такую же эффективность имеет при меланоме сочетание НММ с блеомицином [39].

При внутриартериальной инфузии НММ с платидиазом у больных с рецидивами и метастазами меланомы кожи нижней конечности отмечена весьма значительная эффективность – полные ремиссии наблюдались в 22 % случаев, частичные – в 55 %. Однако внутриартериальные инфузии этих препаратов сопровождалась значительной локальной токсичностью по типу токсико-аллергического дерматита [43].

НММ, как уже отмечалось, способна легко проникать через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим можно ожидать, что препарат проявит эффективность при опухолях мозга. Специальных исследований по оценке активности НММ при первичных опухолях мозга не проводилось, однако имеются данные об успешном применении НММ при метастазах опухолей в головной и спинной мозг, чувствительных к препарату. Показана эффективность комбинированной химиотерапии, включающей НММ, при ЛГМ с поражением ЦНС (головного и спинного мозга с двигательными и сенсорными расстройствами и нарушением функции тазовых органов). Сообщалось о 4 таких больных с полными ремиссиями с длительностью ремиссий до 4 лет [9].

НММ может оказаться эффективным при метастатическом поражении ЦНС у больных МРЛ. В частности, сообщалось о достижении с помощью комбинации НММ с циклофосфаном объективной ремиссии с почти полным исчезновением симптомов метастазов в головной мозг у 2 больных МРЛ [20].

Описаны 2 случая существенного эффекта при метастатическом поражении головного мозга при меланоме, причем выраженное клиническое улучшение, наступившее у одного больного, продолжалось более 10 мес, во время которых он смог вернуться к прежней работе [16]. Сообщалось о полной ремиссии при применении НММ у одного из 6 больных с метастазами меланомы в головной мозг, причем лечение этого больного было начато при явлениях

Таблица 11

Отдаленные результаты лечения больных диссеминированной меланомой кожи при полной регрессии опухоли после применения комбинированной химиотерапии, включающей НММ

Число леченых больных	Число больных с полной регрессией опухоли	Число больных, живших без признаков опухоли		
		3 года	5 лет	6 лет
177	9 (10,8%)	4	6	6

церебральной комы. После первого цикла лечения больной вышел из комы, после второго исчезла гемиплегия; при сканировании мозга отмечено полное исчезновение метастаза [52].

Имеется сообщение об успешном применении сочетания НММ с циклофосфаном при метастазах рака молочной железы в мозг, а также в 2 случаях первичных опухолей головного мозга [51].

Представляется весьма перспективным дальнейшее изучение возможностей применения НММ в комбинированной химиотерапии опухолей.

Как показывают полученные сравнительно недавно экспериментальные данные весьма эффективным может оказаться сочетание НММ с некоторыми новыми препаратами, в частности, с таксанами [33]. Получены первые данные об эффективности этой комбинации в клинике. В отделении химиотерапии МГКБ № 40 при лечении сочетанием НММ с таксотером больной с метастазом плоскоклеточного рака легкого в трахею (имплантационный метастаз после лобэктомии) получена полная регрессия метастаза, доказанная повторным эндоскопическим исследованием с биопсией.

Побочные явления, возникающие при применении НММ, характерны для всех производных НАМ (табл.12). Непосредственная токсичность препарата проявляется тошнотой и рвотой, которые хорошо предупреждаются применением современных антиэметических средств (зофран, новабан, латран). НММ обладает дозозависимым миелодепрессивным действием, которое проявляется лейко- и тромбоцитопенией при введении препарата в цикловой суммарной дозе более 3 г. При меньших дозах, используемых в комбинированной химиотерапии, угнетение гемопоэза наблюдается относительно редко (10-20 % больных), в большинстве случаев оно бывает II степени, реже – III, как правило, не сопровождается осложнениями и самостоятельно купируется через 3-6 дней. Отсроченной миелодепрессии НММ не вызывает. Инъекции НММ, особенно повторные в одну и ту же вену, могут приводить к развитию флебитов и облитерации вен. Для профилактики рекомендуется медленное введение препарата, а после окончания инъекции “промывание” вены 20 мл физиологического раствора.

Производные нитрозомочевины относятся к соединениям с высокой канцерогенной активностью, и поэтому постоянно обсуждается вопрос о вероятности развития вторых опухолей у больных, леченных этими препаратами. Пока нет данных, указывающих на реальность таких последствий при применении НММ. Специальный анализ данных о 26 больных ЛГМ, длительно живущих после лечения НММ (проживших после начала лечения НММ от 7 до 22 лет, причём, из них более 10 лет прожили 14 человек, более 15 лет – 3 человека), показал, что вторая опухоль (острый лейкоз) развился за это время у одного больного (через 10 лет после лечения НММ), что не превышает обычной частоты развития второй опухоли у больных ЛГМ, получавших химио-лучевое лечение опухолей [22].

В заключение следует отметить, что клиническая проверка подтвердила большинство из экспериментально прогнозируемых особенностей действия

Таблица 12
Побочные явления, наблюдающиеся при применении нитрозометилмочевины

Характер токсической реакции	Больные, %
Тошнота	95,6
Рвота	95,8
Диарея	29,0
Лейкопения	21,8
Тромбоцитопения	19,2
Лимфоцитопения	25,7
Эозинофилия	18,5
Облитерация вен, флебиты	9,5

нитрозомочевин.

Как уже говорилось, основными показаниями к применению НАМ являются злокачественные лимфомы, мелкоклеточный рак легкого, диссеминированная меланома, опухоли мозга. По мере углубления клинического изучения препаратов показания к их применению расширяются [16; 55].

Таким образом, можно считать экспериментально обоснованной и клинически доказанной необходимость использования НАМ для лекарственного лечения онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассекритова И.В., Переводчикова Н.И., Батинов И.Н. и др. Сравнительное изучение эффективности N-нитрозометилмочевины и CCNU в сочетании с циклофосфаном при иноперабельном раке легкого // Вестн. АМН СССР. – 1978. – № 9. – С. 97-90.
2. Астрахан В.И., Трапезников Н.Н., Мороз Л.В. и др. Лечение диссеминированной меланомы кожи комбинацией винкристина, нитрозометилмочевины и актиномицина Д. – Сб. “Опухоли опорно-двигательного аппарата”, вып. 4. – М., 1973. – С. 176-178.
3. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – М.: Медицина, 1984. – 302 с.
4. Борисов В.И., Дементьева Н.П. Применение нитрозометилмочевины в химиотерапии мелкоклеточного рака легкого // Сов. мед. – 1984. – № 12. – С. 47-49.
5. Бычков М.Б. Случай из практики // Совр. Онкология. – 2002. – № 1. – С. 38.
6. Вермель Е.М. // Вопросы онкологии. – 1964. – Т. X, № 11. – С. 117.
7. Вермель Е.М., Корман Н.П., Милонов Б.В. и др. Клиническое изучение N-нитрозометилмочевины // Вopr. онкол. – 1970. – № 5. – С. 31-37.
8. Вермель А.Е., Корман Н.П., Магазина Г.Е. и др. N-нитрозометил-мочевина в химиотерапии лимфогранулематоза // Вopr. онкол. – 1974. – № 3. – С. 8-14.
9. Гершанович М.Л., Кондратьев В.Б., Архипов А.И. Производные нитрозомочевины в моно-и полихимиотерапии некоторых солидных опухолей и злокачественных лимфом. – Сб. “Нитрозомочевины – современное состояние и перспективы развития” – Тб., 1986. – С. 13-16.
10. Горбачева Л.Б., Кукушкина Г.В. // Экспериментальная онкология. – 1981. – Т. 3, № 6. – С. 21.
11. Дементьева Н.П., Корман Д.Б. Нитрозометилмочевина в полихимиотерапии злокачественных опухолей // Сов.мед. – 1977. – № 8. – С. 72-77.
12. Дементьева Н.П., Возный Э.К., Королева Л.А. Комби-

- нированная химиотерапия диссеминированной меланомы кожи // *Вопр. онкол.* – 1977 – № 11. – С. 48–53.
13. Деметьева Н.П., Королева Л.А. Химиотерапия генерализованной меланомы кожи // *Сов. мед.* – 1981. – № 10. – С. 103–106.
 14. Деметьева Н.П., Королева Л.А. Нитрозометилмочевина в лечении больных диссеминированной меланомой кожи // *Вопр. Онкол.* – 1984. – № 7 – С. 51–54.
 15. Деметьева Н.П. Химиотерапия рака легкого // *Сов. мед.* – 1984. – № 11. – С. 55–61.
 16. Деметьева Н.П. Нитрозометилмочевина в клинической химиотерапии злокачественных опухолей // *Вопр. онкол.* – 1988. – № 1. – С. 8–17.
 17. Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А., Афанасьев В.А. / Химиотерапия опухолей в СССР. – М.: ВОНЦ АМН СССР, 1988. – Т. 52. – С. 145.
 18. Каверзнева М.М., Лорие Ю.И., Переводчикова Н.И. Изучение эффективности схем цикловой полихимиотерапии с включением препаратов нитрозомочевины у больных генерализованными формами лимфогранулематоза // *Вестн. АМН СССР* – 1979. – № 9. – С. 77–83.
 19. Корман Н.П., Вермель Е.М., Милонов Б.В. и др. Применение N-нитрозо-метил мочевины у больных раком легкого // *Вопр. онкол.* – 1971 – № 1. – С. 35–40.
 20. Корман Н.П., Мороз Л.В. Химиотерапия метастазов рака легкого в головной мозг // *Вопр. онкол.* – 1975. – № 3. – С. 98–99.
 21. Корман Д.Б., Деметьева Н.П., Снимщиков В.А. Применение нитрозометилмочевины для лечения больных лимфогранулематозом (непосредственные и отдаленные результаты). – Сб. “Труды участников конференции по противоопухолевой химиотерапии”. – М.: 1996. – С. 72.
 22. Корман Д.Б. К вопросу о вероятности канцерогенного риска применения нитрозометилмочевины для лечения онкологических больных (клиническая оценка) // *Вопр. онкол.* – 2000. – № 3. – С. 274–277.
 23. Крутова Т.В., Островская Л.А. // *Эксперим. онкология.* – 1986. – Т. 8, № 5. – С. 47.
 24. Мороз Л.В., Ассекритова, Бразникова Е.И. и др. Комбинированная химиотерапия диссеминированной меланомы // *Вестн. АМН СССР.* – 1978. – № 5. – С. 9–19.
 25. Островская Л.А., Дронова Л.М., Вермель Е.М. и др. Противоопухолевое действие производных нитрозомочевины в эксперименте. – Сб. “Материалы конференции по вопросам лекарственной терапии в онкологической клинике”. – Л.: 1964 – С. 119.
 26. Островская Л.А., Вермель Е.М. // *Вопросы онкологии.* – 1975. – Т. XX1, № 10. – С. 77.
 27. Островская Л.А., Серебряный А.М., Рапопорт И.А. // *Известия АН СССР (сер. биол.)* – 1977. – № 2. – С. 264.
 28. Островская Л.А., Соколова И.С., Горбачева Л.Б. // *Вопросы онкологии.* – 1977. – Т. XXIII, № 3. – С. 59.
 29. Островская Л.А., Ульянова Н.М., Фомина М.М. и др. / *Известия РАН (сер. биол.)*. – 1995.
 30. Островская Л.А., Рыкова В.А., Конрадов А.А. и др. // *Эксперим. онкология.* – 1989. – Т. 11, № 2. – С. 57.
 31. Островская Л.А., Франкфурт О.С. // *Вопросы онкологии.* – 1977. – Т. XXIII, № 2. – С. 88.
 32. Островская Л.А., Фомина М.М., Богословская Е.П. // *Эксперим. онкология.* – 1988. – Т. 10, № 6. – С. 44.
 33. Островская Л.А., Корман Д.Б., Блюхтерова Н.В. и др. Таксотер и нитрозометилмочевина – экспериментальная оценка совместного применения // *Вопр. Онкол.* – 1999. – № 4. – С. 429–433.
 34. Переводчикова Н.И., Бычков М.Б., Корман Н.П. Лечение больных с недифференцированными формами рака легкого N-нитрозометил-мочевиной // *Вестн. АМН СССР.* – 1972. – № 10. – С. 75–81.
 35. Переводчикова Н.И., Корман Н.П., Бычков М.Б. Лечение больных раком легкого комбинацией нитрозометилмочевины и циклофосфана // *Вопр. онкол.* – 1975. – № 8. – С. 21–25.
 36. Переводчикова Н.И., Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого. – М.: Медицина, 1984. – 214 с.
 37. Рапопорт И.А. // *Докл. АН СССР.* – 1962. – Т. 146, № 6. – С. 1418.
 38. Раевский И.Г., Вермель Н.П., Корман Н.П. и др. Сочетанная химиотерапия лимфогранулематоза // *Вопр. онкол.* – 1977. – № 6. – С. 15–20.
 39. Танаев В.Г., Гершинович М.Л. Химиотерапия диссеминированной меланомы кожи комбинацией нитрозометилмочевины, винкристина, пепломицина или блеомицина // *Вопр. онкол.* – 1991. – № 2. – С. 162–167.
 40. Фомина М.М., Богословская Е.П., Конрадов А.А., Островская Л.А. // *Эксперим. онкология.* – 1986. – Т. 8, № 3. – С. 70.
 41. Фомина М.М., Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А. // *Известия АН (сер. биол.)*. – 1991. – № 3. – С. 436.
 42. Фомина М.М., Богословская Е.П., Островская Л.А. // *Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей.* – Черногловка. – 1987. – Т. 2. – С. 43.
 43. Шатихин В.А., Горбунова В.А., Долгунов Б.Н. и др. Эффективность и токсичность внутриартериальной инфузии платидиама и нитрозометилмочевины при диссеминированной меланоме кожи конечностей // *Сов. Медицина.* – 1990. – № 1. – С. 116–118.
 44. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука. – 1977. – 419 с.
 45. Эмануэль Н.М., Корман Д.Б., Островская Л.А. и др. Нитрозоалкилмочевины – новый класс противоопухолевых препаратов. – М.: Наука, 1978. – 294 с.
 46. Деметьева Н.П. Нитрозометилмочевина в клинической химиотерапии злокачественных опухолей // *Вопр. онкол.* – 1988. – № 1. – С. 8–17.
 47. Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А., Афанасьев В.А. / Химиотерапия опухолей в СССР. – М.: ВОНЦ АМН СССР, 1988. – Т. 52. – С. 145.
 48. Каверзнева М.М., Лорие Ю.И., Переводчикова Н.И. Изучение эффективности схем цикловой полихимиотерапии с включением препаратов нитрозомочевины у больных генерализованными формами лимфогранулематоза // *Вестн. АМН СССР.* – 1979. – № 9. – С. 77–83.
 49. Emanuel N.M., Ostrovskaya L.A. // *Antitumor Antibiotics.* – Marchior Della Montedison. – 1977. – P. 263.
 50. Emanuel N.M., Vermel T.M., Ostrovskaya L.A., Korman N.P. // *Cancer Chemotherapy Reports.* – 1974. – part 1. – Vol. 58, № 2. – P. 135.
 51. Kolarich K. Combination chemotherapy with 1-methylnitrosourea and cyclophosphamide in solid tumors // *Z. Krebsforsch.* – 1977. – № 89. – P. 311–319.
 52. Kolarich K., Roth A., Fuss V., Combination chemotherapy with 1-methylnitrosourea and cyclophosphamide in metastatic melanoma // *Tumori.* – 1978. – Vol. 64. – P. 89–94.
 53. Kolarich K., Roth A., Tomek R. Randomized study of 1-methyl-1-nitrosourea (MNU) versus DTIC in patients with metastatic melanoma. In: Nitrosoureas in Cancer Treatment, JUSERM symposium № 19, Eds. Serrou et al. – Elsevier, 1981. – 377 p.
 54. Levin V.A., Wilson C.B. // *Cancer Treatment Reports.* – 1976. – Vol. 60, № 6. – P. 719.
 55. Mitchell E.P., Shein P.S. // *Cancer Treatment Reports.* – 1986. – Vol. 70. – P. 31.
 56. Ostrovskaya L.A. // *Dimethynur Drugs of the future.* – 1989. – Vol. 14, № 11. – P. 1038.
 57. Ostrovskaya L.A. // *Abstracts of the Seventh International Symposium on the Biological Characterisation of Human Tumors.* – Budapest, 1977. – № 57. – P. 110.
 58. Rahman A., Luc Ph.V.T., Shein Ph.S., Wooley P.V. // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44, № 1. – P. 149.
 59. Schmid F.A., Otter G.M., Perri G.C. et. al. // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43, № 3. – P. 976.