

Создание новой формы метронидазола и ее клиническое применение в схемах комплексного лечения больных раком прямой кишки

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, Д.В. Кузьмичев, С.С. Гордеев
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Владимирович Кузьмичев veritas_dk@mail.ru

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной клиническому использованию радиомодификатора — метронидазола (МЗ) в лечении онкологических больных. Создана новая форма МЗ в составе полимерной композиции и представлен анализ его фармакодинамики в опухоли в зависимости от концентрации его в полимерной композиции и времени нахождения полимерной композиции в прямой кишке. Представлены собственные многолетние результаты хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения операбельного и местно-распространенного рака прямой кишки (РПК) с использованием различных радиомодификаторов. Полученные данные позволяют считать комплексный метод лечения РПК методом выбора. Реализация программы полирадиомодификации позволила снизить частоту лимфогематогенного метастазирования, существенно снизить развитие локорегионарных рецидивов и значительно улучшить показатели безрецидивной выживаемости больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное и комплексное лечение, радиомодификаторы, полирадиомодификация, полимерная композиция, метронидазол, гипертермия

Development of a new metronidazole delivery form and its clinical use in complex treatment of rectal cancer

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, N.D. Oltarzhevskaya, D.V. Kuzmichev, S.S. Gordeyev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A review of russian and foreign literature concerning clinical use of metronidazole as a radiosensitizer in oncologic treatment. New delivery form of metronidazole has been developed using a polymeric composition. Dose- and time-dependent pharmacodynamics has been analyzed. Personal long-term results of complex treatment of localized and locally-advanced rectal cancer using different radiosensitizers has been presented. The data allows to consider complex treatment as a method of choice for these patients. Using polyradiomodification allowed to decrease lymphohematogenic metastasing rate, decrease locoregional recurrence rate and improve disease-free survival.

Key words: rectal cancer, combined and complex treatment, radiosensitizers, polyradiomodification, polymeric composition, metronidazole, hyperthermia

Определение понятия

Радиомодификаторы — это агенты (химические, физические), способные изменять (ослаблять или усиливать) радиочувствительность клеток, тканей организма. Средства, вызывающие повышение радиочувствительности клеток и тканей организма, увеличивающие эффективность лучевой терапии (ЛТ), особенно радиорезистентных опухолей, получили название радиосенсибилизаторов. Использование нескольких радиомодификаторов с различными механизмами действия служат основой создания программы полирадиомодификации, с целью дальнейшего повышения эффективности ЛТ [1]. В случае усиления лучевого поражения возможны 3 варианта результатов применения нескольких радиомодифицирующих агентов в процессе ЛТ: 1) аддитивность, когда результат совместного действия радиомодифицирующего агента и облучения равен сумме эффектов каждого из них; 2) синергизм, когда результат совместного действия радиомодифицирующего агента и облучения превосходит эффект, ожидаемый от аддитивного действия; 3) потенцирование, когда действие облучения, как

и при синергизме, усиливается радиомодифицирующим агентом, который сам по себе (в отличие от синергизма) наблюдаемого эффекта не вызывает.

Согласно приказу Минздрава России от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» выделяют следующие радиомодификаторы, применяющиеся при ЛТ злокачественных новообразований:

01. Радиомодификатор — гипербарическая оксигенация
02. Радиомодификатор — электронакцепторные соединения
03. Радиомодификатор — гипертермия
04. Радиомодификатор — гипергликемия
05. Радиомодификатор — гипоксия
06. Радиомодификатор — гипотермия
07. Радиомодификатор — лекарственные препараты
08. Радиомодификатор — иммуномодуляторы
09. Радиомодификатор — радиофармпрепараты
10. АОК — антиоксидантный комплекс
11. Сочетание радиомодификаторов

Наиболее универсальным радиосенсибилизатором является кислород. Любые биологические объекты в бескислородной среде имеют минимальную радиочувствительность. С увеличением парциального давления (напряжения) кислорода в среде их радиочувствительность увеличивается, подчиняясь определенной закономерности. Этот феномен получил название кислородного эффекта. Английский радиолог Грей (L.H. Gray) в 1953 г. впервые предложил для избирательного усиления действия облучения на ткань злокачественных опухолей использовать облучение в условиях дыхания чистым кислородом при атмосферном давлении или под давлением до 3×10^5 Па (около 3 атм) в специальной барокамере. Разработанные им методы получили соответственно названия оксигенорадиотерапия и оксигенбарорадиотерапия (облучение в условиях гипербарической оксигенации). Однако оказалось, что даже при дыхании кислородом под давлением 4×10^5 Па (около 4 атм) до 30 % опухолевых клеток не насыщаются кислородом до такой степени, как это нужно для повышения их радиочувствительности. Поэтому с начала 70-х годов разрабатываются методы повышения радиочувствительности гипоксических клеток опухолей с помощью химических радиосенсибилизаторов. Для этого используют соединения, обладающие электронакцепторными свойствами. Имитируя действие кислорода (его сродство к электрону), такие соединения избирательно повышают радиочувствительность клетки в гипоксических условиях. Соединения, проявляющие электронакцепторные свойства, представляют большой практический интерес, так как в отличие от кислорода они медленнее вступают в реакцию и поэтому проникают в более отдаленные аноксические зоны опухоли. Ряд производных нитроимидазола (метронидазол, мизанидазол и др.) проявляют значительную радиосенсибилизирующую эффективность в отношении большого числа опухолей мышей и крыс.

История клинического применения электронакцепторных соединений

Одним из первых таких соединений был метронидазол (МЗ) — сухое вещество, легко проникающее в ткани, объем его распределения — 70–95 % массы тела; в незначительной степени (до 20 %) связывается с белками плазмы крови; биотрансформируется в печени путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Первые клинические испытания МЗ были начаты одновременно в Канаде у 25 больных и в Великобритании у 6 [2]. Им предшествовало тщательное исследование фармакологии и фармакокинетики МЗ у человека, которое показало, что радиосенсибилизатор обладает низкой токсичностью, широким распределением в тканях и относительно длительным периодом полураспада [3]. Радиомодифицирующие свойства МЗ зависят не только от его фармакологических свойств, но и от концентрации последнего в крови и опухоли в момент воздействия

на нее ионизирующего излучения [4]. Концентрация препарата в крови и опухоли зависит от его фармакологической формы и способа введения [5].

N.F. LaRusso в 1977 г. провел исследование радиосенсибилизирующих свойств МЗ и установил, что усиление лучевых повреждений происходит при содержании последнего в крови не ниже 180–200 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в крови при приеме препарата *per os* необходима доза 6–8 г/м², т. е. 24–32 таблетки по 250 мг на один квадратный метр. Площадь поверхности тела у среднего человека больше 1,7 м². На 1 прием, таким образом, требуется как минимум 36–48 таблеток. После приема такого количества таблеток тошнота и рвота возникнет у всех пациентов, поскольку стандартная разовая доза, при которой уже возможны такие осложнения, превышена в 40–50 раз [6].

A.B. Karim в 1978 г. опубликовал информацию о лечении 31 пациента, страдавшего раком головы и шеи III–IV стадии, с применением МЗ, который давали ежедневно по 5 г в 3 приема. Последнюю дозу (1 г) за 2 ч до облучения. У большинства больных отмечены признаки интоксикации — тошнота, рвота, головная боль, которые купировались медикаментозной терапией. Полная регрессия опухоли наблюдалась у 47 % больных, в то время как при проведении ЛТ без МЗ этот показатель составлял не более 30 % [7].

В конце 70-х — начале 80-х годов XX в. в СССР были начаты исследования электронакцепторных радиомодификаторов и внедрение их в клиническую практику. Одну из первых работ по применению МЗ в клинике опубликовали Ю.Х. Саркисян и соавт. (1981). МЗ применяли орально в виде взвеси в дозе 5–10 г на прием за 2 ч до 1, 3, 5 фракций облучения на 1-м этапе лечения. Через 1,5–2 ч после приема МЗ у части больных непосредственно перед облучением брали биопсию из опухоли и определяли содержание препарата в ткани спектрофотометрическим методом по методике, предложенной Charman et al. Эти исследования показали, что при данной схеме приема концентрация препарата в опухоли достигает требуемых величин и находится в пределах 200–240 мкг на 1 г ткани. При введении пациентам 5 г МЗ содержание его в опухоли значительно ниже необходимого уровня [8].

М.С. Абдельлатиф в 1982 г. применил МЗ в лучевом комбинированном лечении рака прямой кишки (РПК) у 114 больных, 63 из них составили контрольную группу. МЗ применяли в дозе 3,5 г/м² за 3 ч до облучения в виде взвеси с фруктовыми или овощными соками перед 1, 3, 5 сеансами облучения, которое проводили ежедневно по 5 Гр до общей суммарной дозы 30 Гр. В группе пациентов, облученных на фоне приема МЗ, отмечено усиление радиопоражаемости опухоли, которое выразилось в увеличении индекса повреждения и достоверном снижении активности с повышением доли патологических митозов.

У 27,4% больных этой группы отмечены признаки интоксикации, выразившиеся тошнотой, головокружением, сильной слабостью, рвотой, которые проявились через 5–6 ч после приема МЗ [9].

Одной из фундаментальных работ явилась публикация Г.Д. Байсоголова и соавт. (1983), в которой сообщалось об изучении эффективности МЗ при лучевом и комбинированном лечении опухолей желудка, шейки матки, мягких тканей лица, придаточных пазух носа. МЗ назначали в дозе 5–8 г/м² и вводили его разными способами: орально, ректально, комбинированно (1/2 — орально, 2/3 — ректально). Облучение проводили крупными фракциями. Концентрацию в сыворотке крови авторы определяли спектрофотометрическим методом в спиртовых вытяжках. Было отмечено, что интоксикационные проявления МЗ в значительной степени зависят от способа введения препарата. Оптимальным оказался комбинированный способ введения [10].

Фармакологическое действие на организм МЗ как радиосенсибилизатора и его фармакокинетику изучал Б.М. Зельвин и соавт. (1984). МЗ применяли у больных раком гортани, пищевода. Доза составляла 145 мг/кг. Было выяснено, что максимальная концентрация МЗ в крови пациентов определяется через 4 ч, а не через 2 ч, как полагали ранее. При пероральном приеме концентрация составляла 262 ± 22 мкг/мл, что вполне достаточно для радиосенсибилизирующего эффекта. В работе также определен процент кумуляции МЗ в организме, который составил 20% в сутки [11].

С.Л. Дарьялова и соавт. в 1986 г. проанализировали большой клинический материал о результатах лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. На основании изучения разнообразных схем лечения при различных стадиях заболевания, подвергшихся облучению в различных режимах фракционирования доз на фоне радиомодификаторов и без них, авторы сделали следующие выводы:

- минимальной дозой МЗ при оральном введении, необходимой и достаточной для достижения эффекта радиосенсибилизации, является доза 5–8 г/м²;
- эффект радиосенсибилизации может быть получен при концентрации МЗ в крови минимум 150–200 мкг/мл;
- при такой концентрации в крови токсические явления отмечаются у 2/3 пациентов;
- при комбинированном воздействии на опухоль ионизирующего облучения и МЗ эффект лечения пропорционален объему опухоли [12].

Опыт использования МЗ в отделении онкопроктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Исследование по применению МЗ в качестве радиомодификатора в комбинированном лечении больных РПК были начаты в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в конце 80-х годов. Одной из первых работ по клиническому применению МЗ является работа

З.Ш. Херхеулидзе (1983). Исследование посвящено применению радиомодификатора МЗ для повышения эффективности ЛТ местно-распространенного неоперабельного РПК. В исследование было включено 16 пациентов. Суммарная доза ЛТ составила 44 Гр, 2 первые и 2 последние фракции проводились на фоне приема МЗ в дозе 5 г/м². МЗ назначали перорально натощак, за 3 ч до сеанса ЛТ. С целью снижения нейротоксических проявлений МЗ проводилась сопроводительная инфузионная терапия. Автором были сделаны следующие выводы: используемая доза МЗ, определяемая по пику концентрации в крови, соответствует минимальным цифрам, в связи с чем дозу МЗ рекомендуется увеличить, у всех больных наблюдались диспепсические проявления, регрессия опухоли отмечена у 62% пациентов, годовичная и 2-годовичная выживаемость у столь тяжелой группы больных составила 89,3 и 47,6% соответственно [13].

С целью повышения эффективности лучевого компонента в комбинированном лечении больных РПК в отделении онкопроктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН А.И. Кожушковым в 1988 г. проведено исследование по совместному применению МЗ и локальной сверхвысокочастотной гипертермии (СВЧ-ГТ). Клиническая часть работы основана на результатах лечения 20 больных местно-распространенным РПК, которым проведена термолучевая терапия на фоне предварительного приема МЗ. Локальную гипертермию (ГТ) проводили крупными фракциями до суммарной очаговой дозы 32 Гр, МЗ вводили орально в дозе 6 г/м², сеанс локальной ГТ проводили через 4 ч с последующей ЛТ. МЗ измельчали до консистенции порошка и заключали в желатиновые капсулы. Для предотвращения интоксикационных проявлений пациентам проводили сопроводительную противорвотную, десенсибилизирующую терапию. Проведенный анализ исследования показал, что у всех больных была отмечена специфическая токсичность действия МЗ, разной степени выраженности, регрессия опухоли наблюдалась у 75% больных, что позволило выполнить различные по объему хирургические вмешательства. Частота локорегионарных рецидивов составила 13%, 2-годовичная выживаемость составила 80%. Таким образом, полученные результаты проведенного исследования показали эффективность совместного использования электронакцепторного соединения МЗ и локальной ГТ в процессе ЛТ. Однако высокая нейротоксичность, возникающая при использовании данной методики лечения, а также невозможность обеспечить длительную экспозицию препарата в опухоли за счет быстрой его элиминации привело к тому, что в последние годы интерес к применению МЗ в качестве радиомодификатора существенно снизился [14].

Принципиально новый подход для адресного подведения радиосенсибилизирующих доз МЗ к опухоли был предложен нами совместно с сотрудниками ООО «НПО Текстильпрогресс» (Н.Д. Олтаржевская и соавт.)

и заключался в аппликационном (внутриректальном) способе подведения МЗ к опухоли прямой кишки в составе полимерной композиции (патент РФ № 2352359 от 20.04.2009 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях» (рис. 1).



Рис. 1. Полимерная композиция с МЗ

В созданной полимерной композиции МЗ представлен в виде новой лечебной формы — гидрогеля на основе биополимера альгината натрия с вязкостью $2,63 \text{ Па} \cdot \text{с}$ с добавлением 2%-ного раствора диметилсульфоксида (ДМСО) (универсальный транспортер). В состав полимерной композиции входят: 1) МЗ — сухое вещество в порошке; 2) альгинат натрия — составляет основу композиции, тиксотропностью 75–98 % и является продуктом переработки бурых морских водорослей, представляющий собой блок-полимер Д-маннуровой и L-гиалуроновой кислот. Альгинат натрия связывает МЗ во взвешенном состоянии, из которого осуществляется постоянная диффузия его в опухоль. Альгинат натрия является основой разрешенных для клинического применения ректальных свечей альгинатола, обладающих противовоспалительным, репаративным, обезболивающим и гемостатическим действием; 3) 2%-ный раствор ДМСО — способствует проникновению МЗ в ткани опухоли (универсальный транспортер). Предложенные реологические свойства полимерной композиции обеспечивают адресное поступление непосредственно к очагу поражения высокой концентрации лекарственных препаратов (в том числе и МЗ) и их пролонгированное поступление в опухоль, происходящее за счет набухания и биодеструкции полимерной основы, определяемой как свойствами самого полимера, так и первоначальной вязкостью системы.

Фармакодинамика МЗ в тканях опухоли

Динамика распределения МЗ в тканях и органах была детально изучена А.Н. Григорьевым (1986), который пришел к следующим выводам: концентрация МЗ

в опухоли зависит от ее вида и выраженный радиосенсибилизирующий эффект наблюдается только при крупнофракционном облучении. Выделяется МЗ почками (60–80 % дозы) [15].

Для использования МЗ в составе полимерной композиции и включения его в программу полирадиомодификации необходимо было ответить на 2 принципиальных вопроса:

1. Возможно ли обеспечить необходимый уровень радиосенсибилизации в опухоли при данном способе его подведения?

2. Как долго достигаемый уровень радиосенсибилизации может сохраняться в опухолевой ткани?

Для решения этих задач и обоснования включения МЗ в схему неoadъювантной ЛТ в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН проведено количественное изучение препарата в тканях опухоли в зависимости от:

1) концентрации МЗ в составе композиции в дозах 6; 8; 10 г/м²;

2) экспозиции полимерной композиции в прямой кишке (1–10 ч).

Полимерную композицию вводили в прямую кишку с помощью шприца Жане и специальной насадки, состоящей из резиновой трубки и металлического наконечника, который проводили выше верхнего полюса опухоли. Количество вводимого в кишку гидрогеля у всех больных составляло 200 мл. На рис. 2 представлен способ введения.

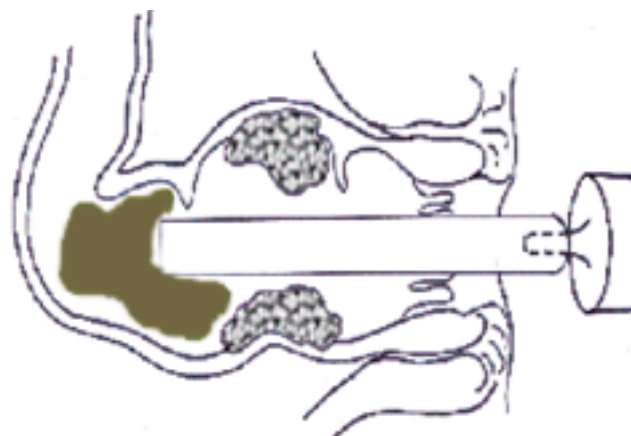


Рис. 2. Способ введения МЗ в составе полимерной композиции *per rectum*

Спектрофотометрическим методом изучено (А.Т. Градюшко) 165 образцов опухолевых тканей у 37 больных РПК при различной концентрации МЗ в полимерной композиции и концентрации МЗ в зависимости от времени его нахождения в прямой кишке. После удаления препарата кишка с опухолью тщательно отмывалась от остатков МЗ под проточной водой. Учитывая неоднородность кровоснабжения опухоли (причина различной степени насыщения МЗ отдельных ее участков), производили забор материала с 5 участков опухоли (3 с глубоких участков опухоли

Изучение накопления МЗ в опухоли показало, что через 3 ч (рис. 3) после внутривенного введения полимерной композиции достигается радиосенсибилизирующий уровень МЗ в опухоли независимо от его концентрации в полимерной смеси (6 г/м²; 8 г/м²; 10 г/м²).



Исходя из полученных данных, в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН созданы новые варианты комплексного лечения больных локализованным и местно-распространенным РПК с включением в схему предоперационного облучения 2 радиосенсибилизаторов гипоксической фракции опухолевых клеток: локальной СВЧ-ГТ и МЗ, вводимого внутривенно, в составе полимерной композиции и системной цитотоксической терапии.

В комплексном лечении больных локализованным РПК наряду с 2 радиомодификаторами (локальная СВЧ-ГТ и внутривенное введение МЗ) использованы лечебные дозы капецитабина (кселоды) в течение 2 нед с последующей операцией через 2–3 нед (положительное решение по патенту РФ «Способ лечения рака прямой кишки» от 06.07.2012). На рис. 5 представлена оригинальная схема лечения.

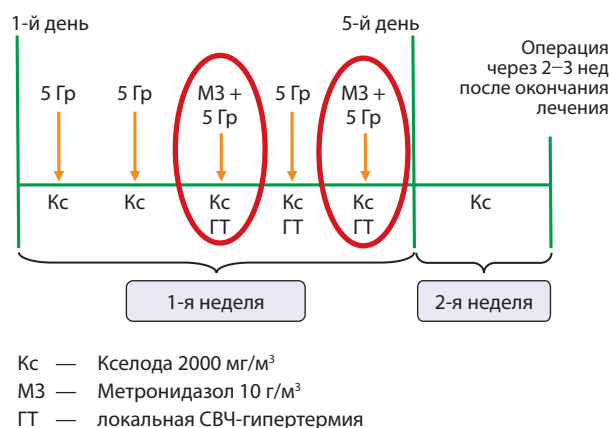
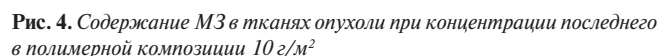


Рис. 5. Схема химиолучевой терапии РПК с использованием капецитабина, локальной ГТ и МЗ



Данная программа комплексного лечения больных РПК применяется в отделении онкопроктологии с 2004 г. в аспекте проспективного исследования. Эффективность данной программы лечения подтверждена анализом отдаленных результатов лечения 188 пациентов. Частота рецидивов у пациентов, оперированных до 2004 г., составила при использовании одной предоперационной ЛТ 6,7% и в группе хирургического лечения 13,7%. На рис. 6 представлены отдаленные результаты лечения в 3 анализируемых группах больных.

Как видно из рис. 6, отмечено достоверное снижение как частоты локорегионарных рецидивов при комплексном методе лечения, так и отдаленных метастазов. Благодаря этому при комплексном лечении достигнуто достоверное улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с комбинированным лечением (92,2 против 67,4 %) и хирургическим (59,8 %) (рис. 7).

При лечении местно-распространенного первично-неоперабельного РПК создана следующая программа комплексного лечения (патент РФ № 2414936 от 27.03.2011) (рис. 8).

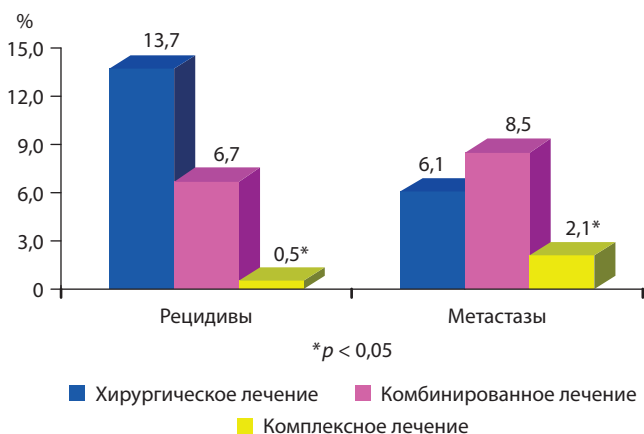


Рис. 6. Отдаленные результаты лечения больных РПК

В проспективное нерандомизированное исследование II фазы было включено 64 пациента, проходивших лечение в отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с сентября 2007 г. по январь 2011 г. МЗ (10 г/м²) в составе полимерной композиции вводился дважды за время лечения перед сеансом локальной ГТ.

Созданная программа лечения местно-распространенного первично-неоперабельного РПК показала высокую эффективность и позволила выполнить операции в объеме R0 у 92,2 % пациентов, при этом токсичность оставалась на приемлемом уровне, побочные эффекты III–IV степени отмечены у 20,3 % больных.

Эффективность лечения подтверждена также высокой частотой лечебного патоморфоза III–IV степени — 57,8 %. При медиане наблюдения 24,9 мес у 12,5 % развился рецидив РПК, у 15,6 % — метастазы. Двухлетняя общая выживаемость составила 91 %, безрецидивная — 83 %.

Проведение комплексного лечения позволило 61 % пациентов выполнить сфинктеросохраняющие опе-

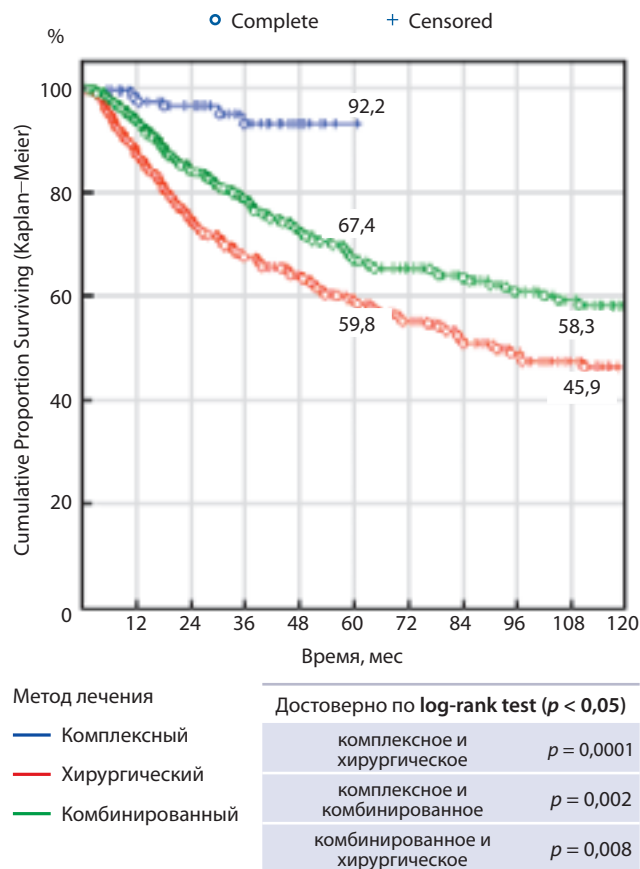


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость больных РПК в зависимости от метода лечения

рации без ущерба онкологическому радикализму: 2-летняя общая выживаемость в группе сфинктеросохраняющего лечения составила 93,2 %, в группе брюшно-промежностной экстирпации — 85,6 % (log-rank test p = 0,157), 2-летняя безрецидивная выживаемость — 88 и 71,9 % соответственно (log-rank test p = 0,064) (рис. 9, 10).

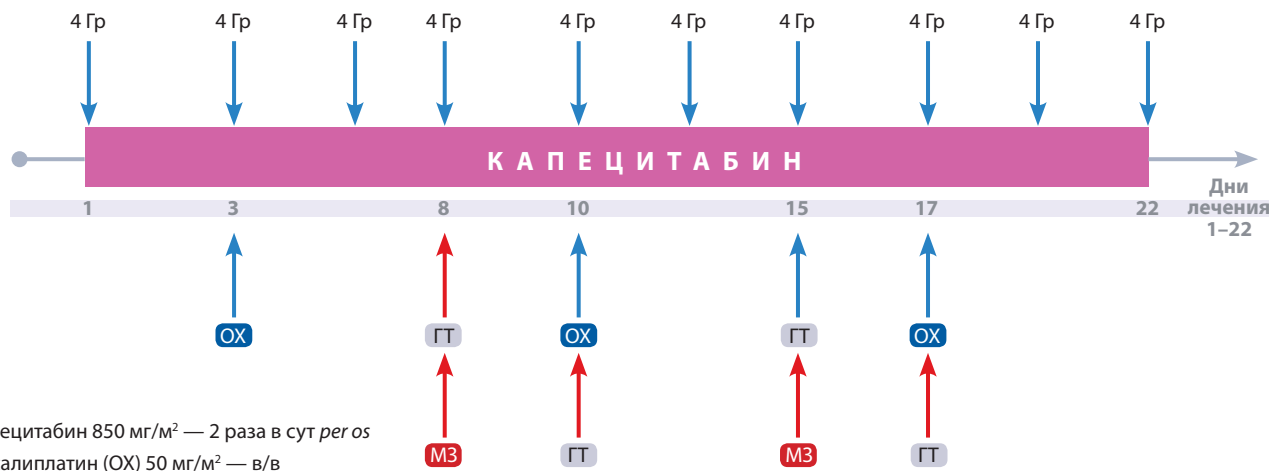


Рис. 8. Схема лечения больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК

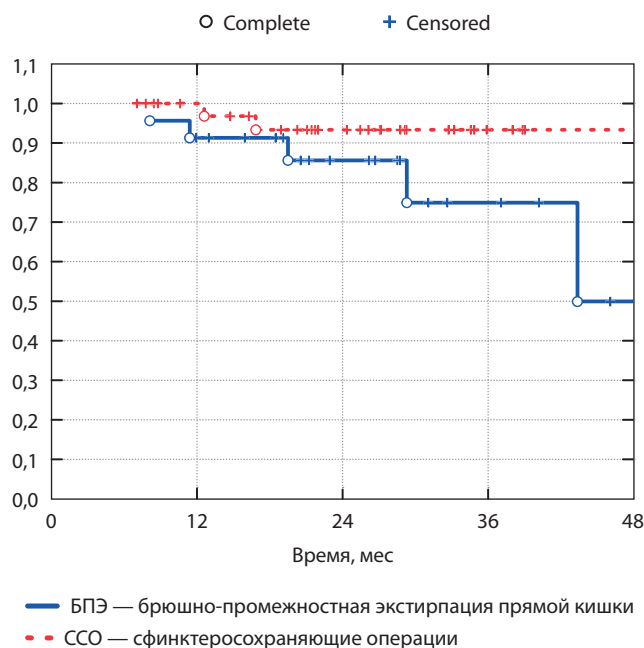


Рис. 9. Общая выживаемость больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК в зависимости от вида хирургического лечения

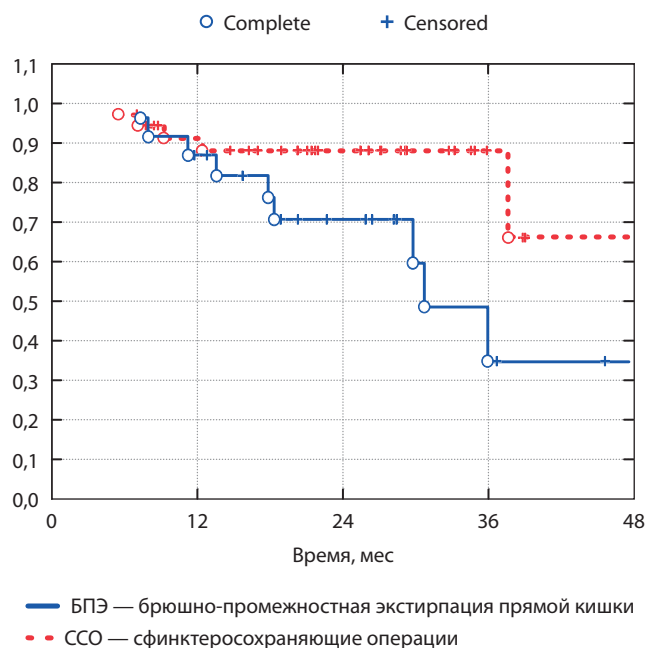


Рис. 10. Безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным первично-неоперабельным РПК в зависимости от вида хирургического лечения

В основу созданных новых вариантов комплексного лечения больных локализованным и местно-распространенным РПК положены данные о синергизме процессов радиосенсибилизации и гибели гипоксических опухолевых клеток при совместном применении локальной СВЧ-ГТ и МЗ в процессе ЛТ и эффекта хемосенсибилизации при использовании системной цитотоксической терапии.

С целью уменьшения токсических и нейротоксических проявлений действия МЗ разработана сопроводительная терапия.

Таким образом, МЗ является одновременно радиосенсибилизатором, хемосенсибилизатором и цитостатиком, а его радиомодифицирующие свойства прямо пропорциональны концентрации препарата в опухоли.

Для радиосенсибилизирующего эффекта необходимая концентрация МЗ в созданной полимерной композиции должна составлять 10 г/м² в 200 мл, причем радиосенсибилизирующая доза в опухоли при этом сохраняется в течение 8 ч за счет нахождения полимерной композиции в прямой кишке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. В кн.: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127.
2. Urtasun R.C., Band P., Chapman J.D. et al. Phase I study of high-dose metronidazole: a specific in vivo and in vitro radiosensitizer of hypoxic cells. *Radiology* 1975;117(1):129–33.
3. Urtasun R.C., Sturmwind J., Rabin H. et al. "High-dose" metronidazole: a preliminary pharmacological study prior to its investigational use in clinical radiotherapy trials. *Br J Radiol* 1974;47(557):297–9.
4. Chapman J.D., Reuvers A.P., Borsa J. et al. Nitroheterocyclic drugs as selective radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Cancer Chemother Rep* 1974;58(4):559–70.
5. Pettersen E.O. Toxic and radiosensitizing effect of the 2-nitroimidazole misonidazole (Ro-01-0582) on murine CFU *in vivo*. *Br J Cancer Suppl* 1978 Jun;3:107–10.
6. LaRusso N.F., Tomasz M., Muller M. et al. Interaction of metronidazole with nucleic acids in vitro. *Mol Pharmacol* 1977;13(5):872–82.
7. Karim A.B. Prolonged metronidazole administration with protracted radiotherapy: a pilot study on response of advanced tumor. *Br J Cancer* 1978;3:299–301.
8. Саркисян Ю.Х., Антонова А.М., Воронина С.С. и др. Опыт использования трихолола в комплексной лучевой терапии рака прямой кишки. *Мед радиол* 1981;8:7–11.
9. Абдельлатиф М.С. Комбинированное и лучевое лечение больных раком прямой кишки с применением интенсивного облучения и радиосенсибилизатора метронидазола. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1982.
10. Байсоголов Г.Д., Бердов Б.А., Конопляников А.Г. и др. Непосредственные результаты лучевого и комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями с использованием

метронидазола. Мед радиол 1983; 2:7–12.
 11. Зельвин Б.М., Поляков П.Ю., Зими́на Е.С. и др. Фармакокинетика и действие на организм метронидазола при использовании его в качестве радиосенсибилизатора. Мед радиол 1984; 6:38–44.
 12. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол

при лучевом лечении злокачественных новообразований. Мед радиол 1986; 7:6–13.
 13. Голдобенко Г.В., Кныш В.И., Кондратьева А.П. и др. Лучевое лечение местно-распространенного рака прямой кишки с использованием радиосенсибилизатора — метронидазола. В кн.: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 27–28.

14. Кожушков А.И. Лучевое и комбинированное лечение местно-распространенных форм рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации. М., 1988. С. 26–30.
 15. Григорьев А.Н. Распределение и радиосенсибилизирующая эффективность метронидазола в тканях животных и человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 1986.