

*Т.Г.Харюк, Р.В.Сенютович, В.В.Гусак, А.О.Гонца,  
Д.А.Чумак, С.М.Яценко, В.В.Станкевич*

## ДО ПИТАННЯ ДЕПОНУВАННЯ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ ПРИ ВНУТРІШНЬОТКАНИННОМУ ЕЛЕКТРОФОРЕЗІ

Кафедра онкології, променевої діагностики, променевої терапії та  
радіаційної медицини (зав. – проф. Р.В. Сенютович)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** На 20 щурах лінії Вістар вивчена фармакокінетика введеного внутрішньоочередово 5-фторурацилу в дозі 15 мг/кг маси тіла. Через одну годину після введення концентрація препарату склала: в крові –  $1,52 \pm 0,22 \mu\text{мл}$ , в легенях –  $20,3 \pm 1,78 \mu\text{г}$ , м'язах грудної клітки –  $24,8 \pm 1,72 \mu\text{г}$ . При гальванізації грудної клітки протягом 60 хв концентрація 5-фторурацилу в тканині легень і грудних м'язах зростала відповідно до  $34,1 \pm 1,34 \mu\text{г}$  і  $37,2 \pm 1,44 \mu\text{г}$  ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** 5-фторурацил, електрофорез, легені.

**Вступ.** Ефективність дії цитостатиків на пухлину залежить від їх концентрації, чим вона вища в ділянці ураження, тим кращий терапевтичний ефект. У зв'язку з цим проблема вмісту лікарських препаратів в пухлині є актуальною для сучасної онкології. З цією ціллю нами використано внутрішньотканинний електрофорез.

В останні роки внутрішньотканинний електрофорез цитостатиків застосовується для лікування раку молочної залози та органів голови і ший. Механізми лікувальної дії цитостатиків в умовах електричного струму залишаються не розробленими.

Зазначається [1,2], що концентрація міченого 5-фторурацилу під впливом гальванізації збільшується в підшлунковій залозі в два рази.

**Мета дослідження.** Вивчити зміни концентрації 5-фторурацилу в тканинах при внутрішньотканинному електрофорезі.

**Матеріали і методи.** Робота виконана на 20 безпородних щурах масою 180-200 г. Тварини знаходились у віварії за звичайних умов утримання. Концентрацію цитостатиків досліджували в крові, легенях, м'язах грудної клітки і шкірі. Щурам внутрішньоочередово вводили тіопентал нагрію (25 мг/кг маси) і 5-фторурацил (15 мг/кг маси). Вибривали шерсть з передньої і задньої поверхні правої половини грудної клітки. На передню поверхню грудної клітки і спину накладали електроди розміром 2 x 2 см ( $4 \text{ см}^2$ ), фіксували їх з допомогою джгута і протягом 60 хв проводили електрофорез силою струму  $0,05-0,1 \text{ мА/см}^2$ .

Тварин забивали шляхом декапітації. В окремі флакони забирали наважку тканин легень, шкіри і м'язів передньої половини грудної клітки.

Контрольну групу склали 20 здорових тварин, які внутрішньоочередово отримували цитостатики без гальванізації і знаходились на звичайному харчуванні. В тканинах визначали концентрацію 5-фторурацилу [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Одержані результати досліджень наведені в таблиці. За даними літератури [4] концентрація 5-фторурацилу в крові різко спадає через 10 хв після введення, що відображає швидкий рівень його метаболізму.

**Таблиця**

**Концентрація 5-фторурацилу в тканинах щурів через 60 хв після електрофорезу (M±m)**

Тканина	Концентрація 5-фторурацилу	
	Контроль (n=20)	Дослід (n=20)
<i>Кров</i>	1,52 ± 0,22 γ/мл	1,52 ± 0,22 γ/мл (p>0,05)
<i>Шкіра</i>	18 ± 0,37 γ/г	23 ± 0,34 γ/г (p<0,05)
<i>Легені</i>	23 ± 1,78 γ/г	34 ± 1,34 γ/г (p<0,05)
<i>М'язи</i>	24 ± 1,72 γ/г	37 ± 1,44 γ/г (p<0,05)

Після внутрішньоочеревинного введення болюсної дози 5-фторурацилу, рівень його в плазмі складав  $10^{-3}$ - $10^{-1}$  γ/мл. Практично препарат зникає з плазми крові через 1 год. У зв'язку з цим вважають, що призначення менших разових і більших сумарних доз, але шляхом постійного введення препарату, є більш ефективним [5].

Щодо концентрації препарату в органах, то він затримується там більше години. Так, в цереброспінальній рідині концентрація його складає 6-8 γ/мл і знижується впродовж 9 год [6].

Проведені дослідження підтверджують низький рівень концентрації 5-фторурацилу в крові через 1 год після внутрішньоочеревинного введення (1,52±0,22 γ/мл). Експериментальні дослідження показують також, що концентрація 5-фторурацилу в легенях, грудних м'язах, шкірі грудної клітки через 1 год залишається достатньо високою, складаючи від 18 до 24 γ/г тканини.

Одержані дані свідчать про можливість збільшення концентрації 5-фторурацилу в м'яких тканинах і органах, які знаходяться у зоні гальванізації. В легенях концентрація препарату зросла до 34 γ/г, в м'язах до 37 γ/г, в шкірі до 23 γ/г, або на 22-50%.

Причину зростання концентрації 5-фторурацилу під дією електричного струму слід вбачати в збільшенні проникливості клітинних мембран. Факти депонування різних речовин під дією постійного струму відомі, однак, механізми цього процесу ще до кінця не розкриті.

#### **Висновки.**

1. При внутрішньоочеревинному введенні 5-фторурацилу в дозі 15 мг/кг концентрація його в крові через 60 хв складає 1, 52 γ/мл, в легенях – 23 γ/г, м'язах грудної клітки – 24 γ/г, шкірі – 18 γ/г тканини.

2. При гальванізації грудної клітки протягом 60 хв (внутрішньотканинний електрофорез) концентрація 5-фторурацилу зростає в органах, що знаходяться в зоні гальванізації: в легенях – на 50 %, м'язах – на 55 %, в шкірі – на 22 %, в порівнянні з контрольною групою щурів.

**Література.** 1. Булкіна З.П. Протипухлинні препарати. – К.: Наук. думка, 1991. – С. 304. 2. Сешотович Р.В., Харюк Т.Г., Гусак В.В. і ін. Сучасні напрямки у лікуванні місцево-поширеного раку молочної залози // В зб.: Проблеми онкології, промислової діагностики, промислової терапії та радіаційної медицини на Буковині. вип.

П. Чернівці, 1996. – С. 13-16. 3. *Смолянская А.З., Агаджанова А.Н.* Простой метод определения концентрации 5-фторурацила в биологических жидкостях. // *Вопр. онкологии.* – 1996. – № 21. – С. 71-73. 4. *Bourke R.S., West C.R., Chhera G., Tiwer D.B.* Kinetics of entry and distribution of 5-fluoracil in cerebrospinal fluid and brain following intravenous injection in a primate. // *Cancer Res.* – 1973. – 33. – P. 1735. 5. *Calabro-Jines P.M., Byfield I.E., Ward I.P., Sharp T.R.* Time-dose relationships for 5-fluoracil cytotoxicity against human epithelial cancer cells in vivo // *Cancer Res.* – 1982. – 42. – P. 4413. 6. *Freile R.J., Bacer J.H., Burokes T.R. et al.* Pharmacokinetics of 5-fluoracil administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion. // *Cancer Res.* – 1980. – 40. – P. 2223.

## THE POSSIBILITY OF DEPOSITION OF 5-FU IN ORGANS AND TISSUES BY INTERSTITIAL ELECTROPHORESIS

*T.G. Chariuk, R.V. Senjutowych, V.V. Husak, A.O. Gontsa,  
D.A. Chumak, S.M. Yacenko, V.V. Stankevych*

**Abstract.** Pharmacokinetics of injected 5-Fu intraperitoneally in the dose of 15 mg/kg of the animal body weight was studied on 20 wistar line rats. One hour after the administration the concentration of the preparation was  $1,52 \pm 0,22$   $\mu$ /ml in the blood,  $20,3 \pm 1,78$   $\mu$ /g in the lungs,  $24,8$   $\mu$ /g in the thoracic muscles.

After galvanization of the thorax during 60 minutes the concentration of 5-Fu in the lung tissue and thoracic muscles increased by 20 – 54 %.

**Key words:** 5-Phthoruracilum, electrophores, lung.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)