

Влияние отечественного противоопухолевого соединения из класса нитрозоалкилмочевин хлонизола на общую выживаемость лабораторных грызунов с интракраниальными опухолями: метаанализ результатов доклинических исследований

Я.Г. Муразов*, А.Н. Стуков, Ю.Г. Змитриченко, Г.В. Точильников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: yaroslav84@yandex.ru

Резюме. Потребность в новых, эффективных и доступных средствах лекарственной терапии первичных и метастатических опухолей головного мозга остается неудовлетворенной. Поисковые доклинические исследования хлонизола (2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола) показали многообещающие результаты при лечении экспериментальных интракраниальных опухолей. Цель исследования — применить метааналитический подход для получения обобщенной величины эффекта хлонизола в отношении общей выживаемости (ОВ) у грызунов с трансплантированными опухолями головного мозга. Данные для метаанализа были получены из внутренней базы данных лаборатории из отчетов о доклинических исследованиях хлонизола. Исследованиями, соответствующими критериям включения, были параллельные доклинические испытания на грызунах (мышах, крысах) с интракраниально трансплантированными опухолями. Противоопухолевую активность хлонизола сравнивали с активным контролем (ломустин или темозоломидом). Все цитостатики вводили в максимально переносимой дозе (МПД). Продолжительность исследований составляла не менее 90 дней. Основным оцениваемым исходом была ОВ и отношение риска смерти (hazard ratio, HR). Для метаанализа HR были выбраны модель случайных эффектов и метод обратной дисперсии для вычисления общего размера эффекта. Анализ включал 7 исследований и суммарно 132 грызуна. Исследования были проведены в период с 2016 по 2022 г. В качестве интракраниальных трансплантатов у мышей использовали карциному Эрлиха, саркому 180 и HER2-положительную опухоль молочной железы, полученную от самки трансгенной мыши FVB/N HER-2/neu. Глиому 35 трансплантировали крысам. По сравнению с активным контролем пероральное или внутрибрюшинное введение хлонизола в МПД 20 мг/кг значительно снижало риск смерти на 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,24–0,56; $P<0,00001$) у животных с интракраниальными опухолями. Направленность эффекта в пользу хлонизола была стабильной во всех исследованиях, несмотря на использование разных животных и трансплантатов, путей введения хлонизола и препаратов сравнения. Между исследованиями не наблюдалось значимой гетерогенности ($Tau^2=0,03$; $Chi^2=6,52$; $df=6$; $P=0,33$; $I^2=8\%$). По сравнению с ломустин и темозоломидом лечение хлонизолом в МПД обеспечивало существенное преимущество в ОВ животных с интракраниальными опухолями. Полученные результаты могут служить обоснованием для дальнейшего изучения хлонизола в качестве химиотерапевтического средства при первичных и метастатических опухолях головного мозга.

Ключевые слова: 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол, ломустин, темозоломид, опухоли головного мозга, химиотерапия, грызуны

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г., Точильников Г.В. Влияние отечественного противоопухолевого соединения из класса нитрозоалкилмочевин хлонизола на общую выживаемость лабораторных грызунов с интракраниальными опухолями: метаанализ результатов доклинических исследований. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-05>.

The effect of the domestic antitumor compound chlonisol from the class of nitrosoalkylureas on the overall survival of laboratory rodents with intracranial tumors: a meta-analysis of preclinical studies

Ya.G. Murazov*, A.N. Stukov, Iu.G. Zmitrichenko, G.V. Tochilnikov

FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

*E-mail: yaroslav84@yandex.ru

Abstract. The need for new, effective, and affordable drugs for the treatment of primary and metastatic brain tumors remains unsatisfactory. Exploratory preclinical studies of chlonisol (2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol) showed promising results in the treatment of experimental intracranial tumors. The aim is to apply a meta-analytical approach to estimate the combined effect size of chlonisol on overall survival (OS) in rodents with brain tumor transplants. Data for the meta-analysis were obtained from the laboratory's internal database from reports of preclinical studies of chlonisol. Eligible studies were parallel preclinical trials in rodents (mice, rats) with intracranially transplanted tumors. Antitumor activity of chlonisol was compared with active control treatment (lomustine or temozolomide). All cytostatics were administered at the maximum tolerated dose (MTD). The duration of the studies was at least 90 days. The main outcome was OS-HR (hazard ratio). We applied the inverse variance technique for the meta-analysis of HRs. In HR analysis we adopted a random effects model. The analysis included seven trials with 132 rodents. Studies were conducted between 2016 and 2022. As a murine intracranial grafts we used Ehrlich's carcinoma, Sarcoma 180 and the HER2-positive mammary tumor derived from a female FVB/N HER-2/neu transgenic mouse. Glioma 35 was transplanted into rats. Compared with active control, oral or intraperitoneal administration of chlonisol at MTD of 20 mg/kg, significantly reduced the risk of death by 63% (HR=0.37; 95% CI: 0.24–0.56; $P<0.00001$) in animals with intracranial tumors. The direction in favor of chlonisol was stable across studies despite the use of different animals and transplants, the routes of administration of chlonisol, and control treatment. No significant heterogeneity was observed between the studies ($\text{Tau}^2=0.03$; $\text{Chi}^2=6.52$; $\text{df}=6$; $P=0.33$; $I^2=8\%$). Compared with lomustine and temozolomide, chlonisol treatment in MTD provides an important advantage in OS in animals with intracranial tumors. Our results may serve as a basis for further study of chlonisol as a chemotherapy agent for primary and metastatic brain tumors.

Keywords: 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol, lomustine, temozolomide, brain tumor, chemotherapy, rodents

Acknowledgements. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

For citation: Murazov Ya.G., Stukov A.N., Zmitrichenko Iu.G., Tochilnikov G.V. The effect of the domestic antitumor compound chlonisol from the class of nitrosoalkylureas on the overall survival of laboratory rodents with intracranial tumors: a meta-analysis of preclinical studies. *Laboratory Animals for Science*. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-05>.

Введение

Первичные опухоли головного мозга (ГМ) у взрослых встречаются нечасто и составляют около 3% от всех видов злокачественных новообразований. При этом именно опухоли ГМ приводят к наибольшему количеству лет потерянной жизни среди всех видов рака [1]. Опухоли ГМ являются наиболее распространенным типом солидных опухолей у детей и основной причиной смерти от рака в этой популяции [2]. Метастазы в ГМ встречаются в 10 раз чаще, чем первичные опухоли [3]. Наиболее часто метастазы в централь-

ной нервной системе наблюдаются при опухолях легкого, молочной железы и меланоме [4]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первичными опухолями ГМ за последние 10 лет практически не изменилась, несмотря на внедрение новых методов лечения и прогресс в понимании биологии роста опухолей данной локализации. Поиск эффективных и доступных средств лекарственной терапии первичных опухолей и метастазов в ГМ остается актуальной задачей современной онкофармакологии.

Объектом представленного исследования является отечественное противоопухолевое со-

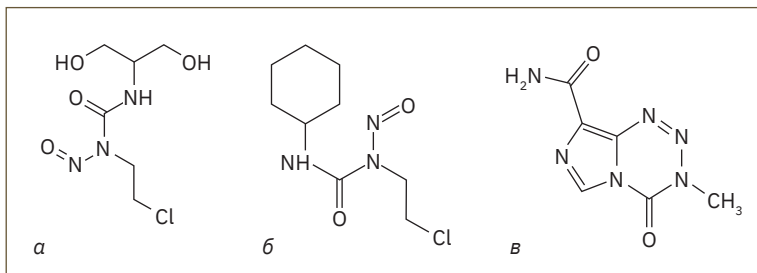


Рис. 1. Химическая структура изучаемых противоопухолевых агентов: а — хлонизол, 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол; б — ломустин, 1-(2-хлорэтил)-3 циклогексил-1-нитрозомочевина; в — темозоломид, 3,4-дигидро-3-метил-4-оксоимидазо[5,1-d]-1,2,3,5-тетразин-8-карбоксамид

единение 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол). Хлонизол относится к классу нитрозоалкилмочевин (НАМ) (рис. 1). Молекулярные механизмы действия НАМ связаны с алкилированием и карбамоилированием макромолекул продуктами биodeградации соединений. По уровню цитогенетической активности хлонизол превосходит все другие исследованные ранее препараты класса НАМ [5].

Метаанализ — это статистический анализ, обобщающий результаты нескольких сопоставимых исследований, изучающих одну и ту же проблему (обычно эффективность методов лечения, профилактики, диагностики). Объединение исследований обеспечивает большую выборку для анализа и большую статистическую мощность. Метаанализ в здравоохранении стал активно применяться в течение последних двух десятилетий в ответ на необходимость критической оценки результатов клинических исследований. Метаанализ позволяет практикующим врачам и пациентам принимать информированные решения об оказании медицинской помощи и проведении того или иного вмешательства [6]. Идея обобщенной статистической оценки доклинических исследований (ДКИ) сравнительно новая. Цели и задачи метаанализа ДКИ кардинально отличаются от таковых для метаанализа результатов клинических исследований [7]. Во-первых, систематические обзоры и метаанализы ДКИ являются гипотезогенерирующими и преследуют исследовательские (exploratory) цели, они позволяют включать все имеющиеся данные по интересующему вопросу. Во-вторых, метаанализ ДКИ позволяет повысить трансляционность результатов для последующих клинических исследований, обеспечивает объективность результатов при соблюдении принципов 3Rs (replacement, reduction, refinement) и снижает общие затраты на проведение ДКИ. В-третьих, важная задача метаанализа ДКИ состоит в том, чтобы выявить источники возможных систематических ошибок для дальнейшей подготовки дизайна клинических исследований и повышения качества их выполнения. И наконец, для метаанализа ДКИ не совсем важна общая оценка размера эффекта вмешательства, куда важнее оценить направленность эффекта, включая его «устой-

чивость», а также выявить возможные источники гетерогенности между исследованиями [8].

Цель метаанализа в настоящем исследовании — представить обобщенную статистическую оценку эффектов хлонизола в отношении ОВ мышей и крыс с интракраниально трансплантированными опухолями в сравнении с известными средствами химиотерапии.

Материал и методы

Поиск и отбор исследований. Критерии включения ДКИ в метаанализ. Данные для метаанализа были получены из внутренней базы данных научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Критерии включения исследований в метаанализ были следующие:

- 1) изучение противоопухолевой активности хлонизола на мышах или крысах;
- 2) интракраниальная трансплантация сингенных или линейно-неспецифичных штаммов по методике, описанной в работе [9];
- 3) наличие группы сравнения с активным препаратом;
- 4) введение хлонизола и препаратов сравнения в максимально переносимой дозе (МПД);
- 5) длительность исследования не менее 90 дней;
- 6) в качестве конечной точки исследование включало оценку ОВ.

Протоколы всех исследований были рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом. Уход и все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей.

Оценка риска систематической ошибки. Оценка риска систематической ошибки отдельных исследований в отношении исходов эффективности проводили два соавтора с помощью модифицированного вопросника Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематических ошибок (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias) [10]. Общий риск систематической ошибки оценивали по следующим доменам.

- Систематическая ошибка отбора (selection bias) — генерация рандомизационной последовательности; исходные характеристики; сокрытие рандомизационной последовательности.
- Систематическая ошибка, связанная с ходом исследования (performance bias) — случайное размещение животных; маскирование/сокрытие вмешательства.
- Систематическая ошибка выявления исходов (detection bias) — случайная оценка эффекта; «ослепление» лиц, оценивающих эффект.

Характеристика включенных ДКИ						
Животные: вид, линия/сток, пол	Трансплантируемый интракраниально штамм	N, опыт/контроль	Доза, кратность и путь введения		Медиана ОБ опыт против (vs) контроля, дни	HR (95% ДИ); логранк-тест
			хлонизол	препарат сравнения		
Мыши SHR, самки	Карцинома Эрлиха	10/10	20 мг/кг per os однократно через 24 ч после трансплантации	Ломустин (50 мг/кг) per os однократно через 24 ч после трансплантации	15,5 vs 11,5	0,24 (0,08–0,73); P<0,0001
Мыши BALB/c, самцы	Карцинома Эрлиха	11/11	20 мг/кг в/б однократно через 24 ч после трансплантации	То же	16,0 vs 12,0	0,26 (0,09–0,72); P<0,0001
Мыши 178/SN, самцы	Карцинома Эрлиха	8/8	20 мг/кг в/б однократно через 72 ч после трансплантации	Темозоломид (50 мг/кг) per os пятикратно, первое введение через 72 ч после трансплантации	19,0 vs 16,0	0,40 (0,13–1,18); P=0,0222
Мыши BALB/c, самки	Саркома 180	10/10	20 мг/кг в/б однократно через 24 ч после трансплантации	Ломустин (50 мг/кг) в/б однократно через 24 ч после трансплантации	26,0 vs 13,0	0,16 (0,05–0,54); P<0,0001
Мыши FVB/N, самцы	HER2+ опухоль молочной железы	10/10	20 мг/кг в/б однократно через 72 ч после трансплантации	Темозоломид (50 мг/кг) per os пятикратно, первое введение через 72 ч после трансплантации	55,0 vs 43,0	0,36 (0,13–0,99); P=0,0175
Мыши FVB/N, самцы	HER2+ опухоль молочной железы	9/9	То же	Ломустин (50 мг/кг) per os однократно через 72 ч после трансплантации	40,0 vs 31,0	0,89 (0,35–2,25); P=0,7848
Крысы Wistar, самцы	Глиома 35	8/8	20 мг/кг в/б однократно через 24 ч после трансплантации	Ломустин (50 мг/кг) в/б однократно через 24 ч после трансплантации	71,0 vs 45,5	0,48 (0,14–1,69); P=0,2425

Примечание. N — число животных; в/б — внутривенно.

- Систематическая ошибка пропуска данных (attrition bias) — пропуски данных об исходах.
- Систематическая ошибка представления результатов (reporting bias) — полнота представления результатов исследования.
- Прочее (others) — наличие конфликта интересов.

Общее смещение считалось низким, если все домены имели низкий риск смещения, и высоким, если по крайней мере один домен имел высокий риск смещения или несколько доменов вызывали опасения. Разногласия в оценке решались путем обсуждения.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли в программах GraphPad Prism версии 8.0.1 и Review Manager (RevMan) версии 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Интегральные показатели ОБ представлены в виде отношения рисков (Hazard Ratio, HR) и границ его 95% доверительного интервала — 95% ДИ. Для метаанализа была выбрана модель случайных эффектов с применением метода обратной дисперсии, так как в исследованиях использовали различные

виды животных, линии/стоки мышей, разными были препараты сравнения, отличались пути введения хлонизола и препаратов сравнения. Результаты метаанализа представляли в виде блочограммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 .

Результаты и обсуждение

Результаты поиска. Всего в базе данных лаборатории было найдено 7 исследований, в которых оценивали ОБ животных, получавших хлонизол и препараты сравнения — ломустин и темозоломид (см. рис. 1). ДКИ были проведены в период с 2016 по 2022 г., в общей сложности было включено 132 животных. В качестве интракраниального трансплантата у мышей использовали карциному Эрлиха, саркому 180, HER2-положительную опухоль молочной железы, полученную от трансгенной по гену HER2 мышисамки FVB/N. Крысам перевивали интракраниально глиому 35 (см. таблицу). ОБ определяли

как время с момента рандомизации до гибели животного от любой причины. Результаты этих исследований были обработаны с помощью статистического анализа.

Оценка риска систематической ошибки. Все 7 исследований вызывают определенную озабоченность относительно оценки общего риска смещения. В частности, для всех протоколов характерно отсутствие случайного размещения животных, отсутствие маскирования/сокрытия вмешательства, а также «ослепления» лиц, оценивающих эффект. Кроме того, в двух исследованиях с трансплантируемой HER2+ опухолью отсутствовало сокрытие рандомизационной последовательности. Определенные опасения связаны с отсутствием достаточной информации относительно случайной оценки эффекта во всех исследованиях и наличием сокрытия рандомизационной последовательности (рис. 2).

Анализ ОВ. Полученная точечная величина общего размера эффекта и его 95% ДИ показали, что пероральное или внутривенное введение хлонинола в максимально переносимой дозе (МПД) 20 мг/кг статистически значимо снижало риск смерти животных с интракраниальными опухолями на 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,24–0,56; $P < 0,00001$) по сравнению с контрольным лечением (рис. 3). Направленность эффекта в пользу хлонинола была устойчива между исследованиями, несмотря на использование разных животных и трансплантируемых штаммов, путей введения хлонинола и препаратов сравнения. Значимой гетерогенности между исследованиями не наблюдалось

($Tau^2=0,03$; $Chi^2=6,52$; $df=6$; $P=0,33$; $I^2=8\%$).

Для поиска возможного источника гетерогенности между исследованиями была предпринята попытка *post-hoc*-анализа в зависимости от пола животных. При подгрупповом анализе χ^2 -тест выявил статистически значимую гетерогенность между самцами и самками ($Chi^2=2,81$, $df=1$; $P=0,09$), индекс гетерогенности I^2 составил 64% (рис. 4).

Как самостоятельный метод лечения системная химиотерапия при опухолевом поражении ГМ применяется нечасто из-за ее низкой способности проникать через гематоэнцефалический барьер [11]. Из арсенала средств химиотерапии для лечения первичных и метастатических опухолей ГМ наиболее широко используются производное имидазотетразинового темозоломида и производное НАМ ломустин. Монотерапия этими препаратами обладает невысокой противоопухолевой активностью. Определенных успехов удалось добиться, комбинируя эти химиопрепараты с хирургическими и лучевыми методами лечения [12–14]. Хлонинол, как и ломустин, относится к производным НАМ. По данным Л.А. Островской и соавт. [15], для хлонинола соотношение площадей под кривыми концентрации–время в ГМ и крови (AUC_{ГМ}/AUC_{кровь}) животных с карциномой легких Lewis составило 10,5 при внутривенном введении. Это указывает на высокую способность хлонинола проникать через гематоэнцефалический барьер.

Метаанализ обеспечивает решение проблемы обобщения данных ДКИ, предлагая надеж-

Протокол ДКИ	Генерация рандомизационной последовательности	Исходные характеристики	Сокрытие рандомизационной последовательности	Случайное размещение животных	Маскирование/сокрытие вмешательства	Случайная оценка эффекта	«Ослепление» лиц, оценивающих эффект	Пропуски в данных об исходах	Представление результатов исследования	Прочее (конфликт интересов)
Саркома 180 (BALB/с самки)	+	+	?	-	-	?	-	+	+	+
Карцинома Эрлиха (SHR самки)	+	+	?	-	-	?	-	+	+	+
Карцинома Эрлиха (BALB/с самцы)	+	+	?	-	-	?	-	+	+	+
Карцинома Эрлиха (178/SN самцы)	+	+	?	-	-	?	-	+	+	+
Глиома 25 (Wistar самцы)	+	+	?	-	-	?	-	+	+	+
HER2 (FVB/N самцы) хлонинол vs темозоломид	+	+	-	-	-	?	-	+	+	+
HER2 (FVB/N самцы) хлонинол vs ломустин	+	+	-	-	-	?	-	+	+	+

■ Низкий риск ■ Высокий риск ■ Неопределенный риск

Рис. 2. Оценка рисков систематической ошибки ДКИ, включенных в исследование.

Представлены суждения авторов о каждом элементе риска систематической ошибки по всем включенным ДКИ

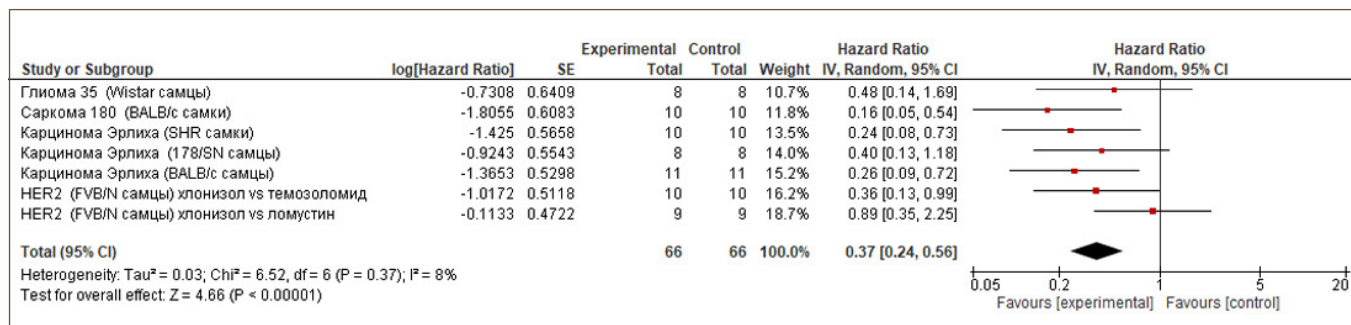


Рис. 3. Модель случайных эффектов для сравнения хлонизола со стандартной химиотерапией. Здесь и на рис. 4: Experimental — животные получали хлонизол в МПД 20 мг/кг, Control — группа сравнения, получавшая химиотерапию ломустином или темозоломидом в МПД

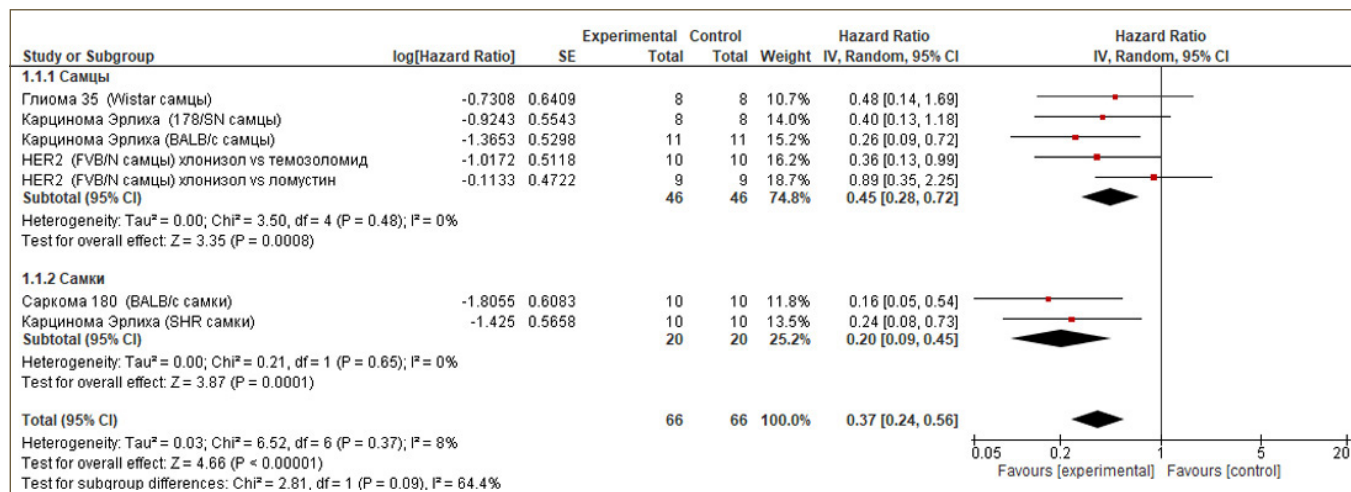


Рис. 4. Эффекты хлонизола в отношении ОБ в зависимости от пола животных

ную статистическую интеграцию и мощные инструменты для визуализации и сбора информации, которые легко интерпретировать. Чаще всего процедуре метаанализа предшествует поиск публикаций с заранее определенной стратегией поиска — систематический обзор. Тем не менее для ДКИ систематический обзор может потребоваться не всегда. Например, когда у исследователей есть доступ к множеству количественных данных исследований. Такая ситуация характерна для фармацевтических компаний [16]. Количественные результаты для представленного анализа были получены из внутренней базы данных отчетов по ДКИ научной лаборатории химиофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В качестве математической модели была выбрана модель со случайными эффектами, так как она в большей степени отражает реальную ситуацию, учитывая характер и разнообразие проведенных экспериментов на животных [8].

Включенные в анализ индивидуальные сравнительные ДКИ хлонизола продемонстрировали его преимущества у лабораторных грызунов в отношении широкого спектра опухолей, трансплантируемых интракраниально (см. таблицу). Тем не менее в ряде ис-

следований не удалось достичь статистически значимых эффектов хлонизола по сравнению с активным контролем (см. таблицу). Вероятно, это связано с малым числом животных в группах (8–9 особей). В связи с этим обобщенная статистическая оценка однородных ДКИ выгледит вполне обоснованной. Проведенный метаанализ ДКИ показал, что по сравнению с контрольным лечением хлонизол, вводимый в МПД 20 мг/кг, статистически значимо снижал риск смерти животных с интракраниальными опухолями на 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,24–0,56; P<0,00001) (см. рис. 3). Среди проанализированных ДКИ наблюдалось устойчивое направление эффекта в пользу хлонизола, менялась лишь величина размера этого эффекта (HR и границы его 95%-го доверительного интервала, 95% CI). Значимой гетерогенности между исследованиями не наблюдалось Tau²=0,03; Chi²=6,52; df=6; P=0,33; I²=8%.

Авторы также предприняли попытку поиска источников гетерогенности выключенных исследований. Эту попытку не следует расценивать как слепое «прочесывание» данных (data dredging), а лишь как демонстрацию возможности подгруппового анализа результатов ДКИ на конкретном примере. Для поиска возможного источника гетерогенности между исследованиями был выполнен post-hoc-анализ

в зависимости от пола животных. В проведенном подгрупповом анализе была обнаружена статистически значимая гетерогенность между исследованиями на самцах и самках ($\chi^2=2,81$, $df=1$; $P=0,09$), индекс гетерогенности I^2 составил 64% (см. рис. 4). Необходимо отметить, что мощность χ^2 -теста может быть низкой из-за малого количества исследований на самках. Следует также учитывать, что проведенное подгрупповое сравнение самцов и самок не было запланировано изначально, а его результаты следует интерпретировать крайне осторожно. Тем не менее эти сведения могут быть использованы для генерации гипотезы о том, что у самок хлонизол может обладать более выраженной противоопухолевой активностью.

Заключение

Впервые на примере оригинального отечественного цитостатика представлены результаты статистического синтеза данных отдельных ДКИ для получения обобщенной оценки эффективности этого соединения у животных на модели конкретной экспериментальной онкологической патологии. Проведенный анализ доступных ДКИ показал, что хлонизол, вводимый в МПД 20 мг/кг, обеспечивает значимые преимущества в ОВ лабораторных грызунов с трансплантированными интракраниально опухолями по сравнению с ломустинном и темозоломидом. Полученные результаты могут служить обоснованием для дальнейшего изучения хлонизола в качестве средства химиотерапии первичных и метастатических опухолей центральной нервной системы.

Ограничения

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном и представленным объемом данных ДКИ, на которые авторы опирались при анализе.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Bates A., Gonzalez-Viana E., Cruickshank G., Roques T. Primary and metastatic brain tumours in adults: summary of NICE guidance // *BMJ*. 2018. Vol. 362. P. k2924. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2924>.
- Jones D.T.W., Banito A, Grünewald T.GP. et al. Molecular characteristics and therapeutic vulnerabilities across paediatric solid tumours // *Nat. Rev. Cancer*. 2019. Vol. 19. P. 420–438. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0169-x>.
- Vargo M.M. Brain Tumors and Metastases // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017. Vol. 28. P. 115–141. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.08.005>.
- Ostrom Q.T, Wright C.H, Barnholtz-Sloan J.S. Brain metastases: epidemiology // *Handb. Clin. Neurol*. 2018. Vol. 149. P. 27–42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5>.
- Stukov A.N., Esikov K.A., Usmanova L.M. et al. Synthesis and Antitumor Activity of 2-[3-(2-Chloroethyl)-3-Nitrosoureido]-1,3-Propanediol (Chlonisol) // *Pharm. Chem. J*. 2020. Vol. 54. P. 579–581. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02242-7>.
- Ioannidis J.P.A., Schmid C.H., Lau J. META-ANALYSIS IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY // *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2000. Vol. 14. P. 973–991. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70322-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70322-1).
- Vesterinen H.M., Sena E.S., Egan K.J. et al. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide // *J. Neurosci. Methods*. 2014. Vol. 221. P. 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.09.010>.
- Hooijmans C.R., IntHout J., Ritskes-Hoitinga M., Rovers M.M. Meta-Analyses of Animal Studies: An Introduction of a Valuable Instrument to Further Improve Healthcare // *ILAR J*. 2014. Vol. 55. P. 418–426. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu042>.
- Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г. и др. Оценка противоопухолевой активности 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) у мышей C57BL/6 с трансплантированной интракраниально меланомой B16 // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2021. Т. 1. С. 23–29. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-23-29> [Murazov I.G., Stukov A.N., Zmitrichenko I.G. et al. Evaluation of the antitumor activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) in C57BL/6 mice with intracranially transplanted B16 melanoma // *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2021. Vol. 1. P. 23–29. (In Russ.)].
- Hooijmans C.R., Rovers M.M., de Vries R.B. et al. SYRCLÉ's risk of bias tool for animal studies // *BMC Med. Res. Methodol*. 2014. Vol. 14. P. 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>.
- Jain K.K.A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma // *Front. Oncol*. 2018. P. 8.
- Hotchkiss K.M., Sampson J.H. Temozolomide treatment outcomes and immunotherapy efficacy in brain tumor // *J. Neurooncol*. 2021. Vol. 151. P. 55–62. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03598-2>.
- Zhu W., Zhou L., Qian J-Q. et al. Temozolomide for treatment of brain metastases: A review of 21 clinical trials // *World J. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 5. P. 19–27. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i1.19>.
- Weller M., Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? // *Cancer Treat. Rev*. 2020. Vol. 87. P. 102029. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>.
- Островская Л.А., Филов В.А., Ивин Б.А. и др. Хлонизол — Новый Эффективный Противоопухолевый Препарат Класса Нитрозоалкилмочевин // *Российский Биотерапевтический Журнал*. 2004. Т. 3 [Ostrovskaya L.A., Filov V.A., Ivin B.A. et al. Chlonisol — the new alkylnitrosourea drug with antitumor activity // *Russian biotherapeutic journal*. 2004. Vol. 3. P. 37–48 (In Russ.)].
- Munoz-Muriedas J. Large scale meta-analysis of pre-clinical toxicity data for target characterisation and hypotheses generation // *PLOS ONE*. 2021. Vol. 16. P. e0252533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252533>.

Информация об авторах

Я.Г. Муразов, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, yaroslav84@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>

А.Н. Стуков, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>

Ю.Г. Змитриченко, младший научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>

Г.В. Точильников, кандидат медицинских наук, заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии, <https://orcid.org/0000-0003-4232-8170>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Information about the authors

Ya.G. Murazov, PhD, Researcher, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology, yaroslav84@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>

A.N. Stukov, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Research Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>

Iu.G. Zmitrichenko, Junior Researcher, Research Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology, <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>

G.V. Tochilnikov, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology, <https://orcid.org/0000-0003-4232-8170>

FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197758, Russia, St. Petersburg, village Pesochny, Leningradskaya str., 68

Вклад авторов в написание статьи

Я.Г. Муразов — концепция и дизайн, сбор и статистический анализ данных, написание текста статьи.

А.Н. Стуков — сбор и систематизация материала, редактирование рукописи.

Ю.Г. Змитриченко — сбор и систематизация материала.

Г.В. Точильников — редактирование рукописи.

Дата поступления рукописи

в редакцию: 29.04.2022

Дата рецензии статьи: 17.05.2022

Дата принятия статьи к публикации: 02.06.2022

Authors contribution

Ya.G. Murazov — concept and design, acquisition and statistical analysis of data, writing the manuscript.

A.N. Stukov — data collection and systematization, editing of the manuscript.

Iu.G. Zmitrichenko — data collection and systematization.

G.V. Tochilnikov — editing of the manuscript.

Received: 29.04.2022

Reviewed: 17.05.2022

Accepted for publication: 02.06.2022