

# РОССИЙСКИЙ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

## ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

МОСКВА, 16-18 МАРТА 2005 Г.

*Оргкомитет Всероссийской Научно-практической конференции  
стремился сохранить представленные к печати тезисы докладов  
в авторской редакции.*

*Материалы расположены в соответствии с фамилией первого автора.*

ISSN 1726-9784

# РОССИЙСКИЙ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 Том 4 2005 г.

УДК 616-085.2/3

## Учредители

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей

## Главный редактор

А.Ю. Барышников, д-р мед. наук, проф.

## Заместители главного редактора

А.В. Караулов, член-кор. РАМН, Н.А. Оборотова, д-р фарм. наук, проф.

## Редколлегия

М.А. Барышникова, Н.А. Батурина, О.А. Бочарова, д-р биол. наук (Москва),  
Э.К. Возный, д-р мед. наук, проф. (Москва), А.К. Голенков, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
Л.В. Демидов, д-р мед. наук, проф. (Москва), Л.А. Дурнов, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
И.В. Евсегнеева, канд. мед. наук (Москва), П.К. Иванов, д-р мед. наук (Москва),  
З.Г. Кадагидзе, д-р мед. наук, проф. (Москва), И.Ю. Кубасова, канд. мед. наук (Москва),  
В.М. Моисеенко, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), В.В. Новиков, д-р биол. наук, проф. (Нижний Новгород),  
Н.С. Сергеева, д-р мед. наук, проф. (Москва), Е.В. Степанова, канд. мед. наук (Москва),  
Н.Н. Тупицын, д-р мед. наук, проф. (Москва), С.А. Тюлядин, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
Ю.В. Шишкин, д-р мед. наук (Москва), Р.И. Якубовская, д-р мед. наук, проф. (Москва)

## Редакционный совет

А.П. Арзамасцев, академик РАМН, д-р фарм. наук, проф. (Москва),  
Н.П. Бочков, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва), А.М. Гарин, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
Г.П. Георгиев, академик РАН, д-р биол. наук, проф. (Москва),  
М.Л. Гершанович, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), В.А. Голькин, д-р техн. наук, проф. (Санкт-Петербург),  
М.И. Давыдов, академик РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
М.Р. Личиницер, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
В.А. Тутьян, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва),  
К.П. Хансон, член-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург),  
В.И. Чиссов, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва)

«Российский биотерапевтический журнал» является рецензируемым изданием

Подписной индекс 81679

Зарегистрировано в Государственном Комитете Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Для медицинских учреждений бесплатно

Регистрационный номер:

ПИ №77-11695 от 21.01.2002 г.

## Почтовый адрес:

115478 Москва, Каширское ш., 24  
НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
Тел.: 323 57 00, 324-10-65; факс: 324 22 74;  
E-mail: bioterapy\_rbj@mail.ru  
Интернет-версия: www.rosoncweb.ru/rbj/  
ISSN электронной версии 1726-9792

Издательство «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»:  
115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
Тел. (095) 960-01-55; e-mail: medprint@mail.ru

Объем 6,75 усл. печ. листов,  
подписано в печать 03.03.2005  
Тираж 1000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## БИОТЕРАПИЯ

**Изучение особенностей реактивности центральных органов иммунитета при индуцированном хроническом эндометрите**

*А. Ж. Абильдаева, С. М. Адекенов*

**Перспективы использования вакцины «Иммуновак ВП-4» для адоптивной иммунотерапии злокачественных образований**

*Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский, Е. А. Курбатова, Н. Б. Егорова, И. Б. Семенова, Б. Ф. Семенов*

**Получение стабильной линии клеток меланомы человека, секретирующей ГМ-КСФ**

*А. Е. Бережной, С. С. Ларин, О. С. Бурова, Л. Ф. Морозова, И. Н. Михайлова, С. Л. Киселев, Л. В. Демидов, А. Ю. Барышников*

**Использование нанобиотехнологий для сравнительной оценки транскрипционной активности генов клеток Jurkat/wt и A4**

*Д. Ю. Блохин, А. Д. Михайлов, А. А. Соколовская*

**Иммунофенотип лимфоцитов больных меланомой на фоне вакцинотерапии**

*А. А. Борунова, Г. З. Чкадуа, Т. Н. Заботина, Л. В. Демидов*

**Определение чувствительности иммунной системы больных раком желудка IV стадии к фитоадаптогену**

*О. А. Бочарова, Р. В. Карпова, С. В. Чулкова, Е. В. Бочаров, М. В. Мезенцева*

**Методологический аспект применения ЯМР-спектроскопии для фитохимического анализа Фитомикса-40**

*О. А. Бочарова, В. И. Шейченко, О. П. Шейченко, Р. В. Карпова*

**Иммунологические характеристики препарата АТЭМА и их значение для клиники**

*П. К. Иванов, А. С. Гриневич, Е. Ф. Чмутин, Н. В. Голубцова, О. Н. Донская, И. В. Чинарева, О. С. Бурова, А. Ю. Барышников*

**Функциональная и иммунофенотипическая характеристика лимфокин-активированных киллеров, полученных из мононуклеарных лейкоцитов больных с опухолевым поражением печени**

*М. В. Киселевский, И. Ж. Шубина, М. Ю. Вершинина, Е. О. Халтурина, Ю. И. Патютко, Д. А. Забежинский*

**Действие человеческого рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на рост и метастазирование карциномы легкого Льюис и терапевтическую эффективность циклофосфида**

*А. М. Козлов, Н. М. Перетолчина, Н. С. Сапрыкина*

**Технология биодegradируемых иммуномагнитных сорбентов для онкологии**

*М. Ю. Ларин, П. К. Иванов, Д. Ю. Блохин, В. И. Филиппов, О. Л. Ершов*

**Создание биосовместимых иммуномагнитных сорбентов для онкологии**

*М. Ю. Ларин, В. И. Филиппов, П. К. Иванов, Д. Ю. Блохин, Е. А. Голенкина, О. Л. Ершов*

**Перспективы использования фитопрепаратов Чаговит и Солodka в группах онкологического риска**

*В. Ф. Левшин, М. Я. Шапкина, Н. В. Радкевич, В. Г. Дрожжачих, А. В. Сергеев*

**Создание противоопухолевой вакцины на основе дендритных клеток, примированных синтетическим пептидом**

*М. И. Лукашина, В. А. Алиев, А. В. Смирнова, И. В. Самойленко, И. Н. Михайлова, В. П. Вейко, Ю. А. Бар-*

**Применение аутологичных вакцин на основе цельных опухолевых клеток, модифицированных геном *tag7*, для лечения больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки**

*В. М. Моисеенко, А. О. Данилов, С. С. Ларин, А. Б. Данилова, Н. В. Тюкавина, И. А. Балдуева, С. Л. Киселев, Р. В. Орлова, Е. А. Туркевич, В. В. Анисимов, Г. И. Гафтон, В. А. Кочнев, А. С. Барчук, С. В. Канаев, К. П. Хансон, Г. П. Георгиев*

**Клинические испытания препарата АТЭМА: предварительные результаты**

*Д. В. Перлин, С. К. Яровой, П. К. Иванов, Г. Л. Менткевич*

**Создание рекомбинантного штамма *E. coli*, продуцирующего чГ-КСФ в растворимой форме**

*К. А. Скрыпник, В. С. Косоруков*

**Взаимодействие противоопухолевых лекарств и цитокинов в цитотоксическом действии и индукции апоптоза в опухолевых клетках**

*Е. Г. Славина, А. И. Черткова, О. В. Короткова, С. Л. Гуторов, Н. Н. Петенко, Т. Н. Заботина, А. А. Буркова*

**Возможная роль Fas/FasL-сигнальной системы в лекарственно-индуцированной гибели клеток**

*А. А. Соколовская, Н. К. Власенкова, Д. С. Баранов, Д. Ю. Блохин*

**Васкулогенная мимикрия *in vitro*: новые методы детекции ангиогенной активности опухоли**

*Е. В. Степанова, А. А. Вартамян, А. Ю. Барышников, М. Р. Личкницер*

**Анти-CD5-иммунолипосомы: модификация пэгиллированных липосом моноклональными антителами ICO-80**

*Е. В. Толчева, М. А. Кортава, Т. Н. Палкина, Н. С. Егорова, Т. Б. Стойлова, А. Ю. Суровой, А. Ю. Барышников*

**Опухоль-ассоциированный муциноподобный антиген MUC1: патофизиологическая роль, диагностические и терапевтические возможности**

*Р. И. Якубовская, Т. А. Кармакова, Н. А. Волченко, Г. А. Франк, Л. В. Телегина, В. В. Соколов, В. И. Чиссов*

**Усиление эффекта радио-термотерапии перевивных опухолей мышей ингибитором ангиогенеза Картселем**

*С. П. Ярмоненко, В. В. Мещерикова, Н. Н. Касаткина, А. А. Вайнсон*

## НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

**Нейтронно-захватная терапия (НЗТ) с использованием касательного горизонтального экспериментального канала ГЭК № 7 реактора ИР-8**

*Г. И. Борисов*

**Расчетные оценки возможности реализации инвазивной нейтронно-захватной терапии (ИНЗТ) с использованием капиллярных нейтронно-оптических систем (КНОС)**

*Г. И. Борисов, М. А. Кумахов, Р. И. Кондратенко, Р. А. Спрышкова*

**Кинетика клеточной популяции меланомы B16 при действии BSH — препарата для нейтронно-захватной терапии**

*Е. Ю. Григорьева, Т. Г. Николаева, Е. Ю. Колдаева, В. А. Братцев*

**Определение  $^{10}\text{B}$  и Gd в биологических тканях нейтронно-активационными методами**

*К. Н. Зайцев, В. И. Квасов, А. А. Липенгольц, В. Н. Кулаков, А. А. Хохлов, А. А. Портнов*

**Общая токсичность липидных комплексов алкильного типа производных клозо-борат-аниона — нового класса соединений для НЗТ у мышей C57Bl/6**

*Е. Ю. Колдаева, Е. Ю. Григорьева, Н. Т. Кузнецов, К. Ю. Жижин*

**Возможность использования меченого меркаптододекабората натрия для задач нейтронно-захватной терапии**

*С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко, В. А. Ядровская*

**Экспериментальная оценка эффективности потенциальных препаратов для нейтронно-захватной терапии**

*В. Н. Кулаков, Т. А. Насонова, В. В. Мещерикова, О. А. Добрынина*

**Результаты предклинических исследований технологии нейтронно-захватной терапии на собаках со спонтанными злокачественными опухолями**

*В. Н. Митин, В. Ф. Хохлов, В. Н. Кулаков, А. А. Портнов, К. Н. Зайцев, Н. Г. Козловская, И. Н. Шейно*

**Количественное определение бора в процессе нейтронно-захватной терапии (НЗТ)**

*М. Г. Найденов, Г. И. Борисов, Е. Ю. Колдаева, Е. Ю. Григорьева*

**Проект создания клинической базы для нейтронно-захватной терапии рака на реакторе ИРТ МИФИ**

*А. А. Портнов, В. Ф. Хохлов, К. Н. Зайцев, В. К. Сахаров, И. Т. Третьяков, Р. П. Каутбеков, Г. А. Хачересов*

**Создание первой в России базы для экспериментальных исследований в области нейтронно-захватной терапии рака на канале ГЭК-4 ядерного реактора ИРТ МИФИ**

*В. Ф. Хохлов, А. А. Портнов, К. Н. Зайцев, В. К. Сахаров, В. С. Трошин, И. Н. Шейно, В. Н. Кулаков*

**Разработка систем планирования в доз-саплиментарной лучевой терапии рака**

*И. Н. Шейно, В. Н. Кулаков, В. Ф. Хохлов*

**Фармакокинетика соединений, меченных радиоактивным йодом, для нейтронно-захватной терапии**

*В. А. Ядровская, С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко*

## ХИМИОТЕРАПИЯ

**Сочетание локальной ультразвуковой гипертермии и химиотерапии (экспериментальное исследование)**

*Н. В. Андропова, Е. М. Трещалина, А. Л. Николаев, Д. В. Филоненко, А. В. Готин, О. Л. Каля, Г. Н. Ворожцов*

**Изучение антиканцерогенной и противоопухолевой активности пищевого продукта «Эйконол»**

*Г. Н. Апрышко, Н. П. Ермакова, А. М. Козлов, Н. А. Лесная, В. А. Исаев*

**Компьютерное прогнозирование механизмов действия противоопухолевых препаратов**

*Г. Н. Апрышко, В. В. Решетникова, Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, В. В. Поройков*

**Причины ограниченной эффективности противоопухолевой терапии с позиции клеточной биологии**

*Д. Ю. Блохин*

**Возможности применения препаратов с антиканцерогенной активностью в лечении больных фиброаденоматозом (ФАМ) молочных желез**

*Л. З. Болиева, А. В. Сергеев, Ф. К. Джисоев*

**Изучение противоопухолевой активности соединений, полученных из мицелиальных грибов и обладающих выраженными антиоксидантными свойствами**

*И. С. Буренин, Н. И. Полянская, З. В. Кузьмина*

**Оценка радиомодифицирующего действия Арглабина на модели перививных опухолей и нормальных тканей мышей**

*А. А. Вайнсон, В. В. Мещерикова, Н. Н. Касаткина*

**Первые результаты применения малых доз 5-фторурацила в комбинированном лечении увеальных меланом**

*В. В. Вальский*

**Использование селенита натрия и окиси цинка для снижения токсического действия свинца**

*С. М. Галачиев, Ф. К. Джисоев, А. В. Сергеев*

**Оценка эффективности отечественного препарата Полидан при лечении лейкопений, вызванных применением цитостатических препаратов**

*С. М. Гогин, В. М. Матросов, М. И. Афанасьев*

**Функционально активный MRP-показатель чувствительности ткани легкого мышей к канцерогенезу**

*А. К. Голомидова, Т. А. Богуш, А. Б. Бердалин, А. В. Мареева, Ю. А. Кинзирская, А. Ю. Барышников*

**Исследование механизмов лекарственной устойчивости к Лизомустину (Нитруллину)**

*Л. Б. Горбачева, Л. Ю. Дедерер*

**Ингибирование фенотипа множественной лекарственной резистентности рака толстой кишки при применении 5-фторурацила**

*А. Н. Гришанина, Т. А. Богуш, А. В. Конухова, А. Б. Равчеева, И. Д. Калганов, В. Ю. Кирсанов, Р. Ю. Раманаускайте, А. Ю. Барышников*

**К вопросу изучения механизма противоопухолевого действия сесквитерпенового лактона Арглабина и его гидрохлорид диметиламинопроизводного**

*Н. С. Жангабылов, Л. Б. Горбачева, С. М. Адекенов*

**Оценка эффективности включения Доксорубина в термозависимую липосомальную лекарственную форму**

*Е. В. Игнатьева, А. П. Полозкова, О. Л. Орлова, М. А. Кортава, И. В. Ярцева, Л. Г. Гатинская, А. А. Виланская, Н. А. Оборотова*

**Изучение антиинвазивной активности в системе *in vitro* лекарственных средств, применяемых в онкологической практике**

*С. М. Киселев, А. М. Козлов, А. В. Аклеев, А. Ю. Барышников*

**Исследование антиинвазивной активности ингибиторов ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в системе *in vitro***

*С. М. Киселев, А. М. Козлов, А. В. Аклеев, В. А. Макаров, О. Б. Рябова, А. Ю. Барышников*

**Классификатор мишеней действия противоопухолевых средств**

*Н. К. Клаан, Г. Н. Апрышко*

**Стандартизация лиофильно-высушенных препаратов**

*Т. И. Клочкова*

**К вопросу о механизме действия доноров оксида азота на развитие лекарственной резистентности опухолей**

*Н. П. Коновалова, С. А. Гончарова, Т. А. Раевская, А. А. Терентьев, М. А. Лапина, Л. Р. Арсланбаева*

**Методика внутривенного введения препаратов собакам**

*Н. Ю. Кульбачевская, Л. М. Михайлова, А. А. Сергеев, О. И. Коняева, Е. Л. Членова*

**Биологическая активность липосомальных лекарственных форм противоопухолевых препаратов — производных нитрозоалкилмочевины**

*А. В. Ланцова, Н. А. Оборотова, Н. М. Перетолчина, А. П. Полозкова, О. Л. Орлова, З. С. Шпрах, А. Ю. Барышников*

**Хронотоксикология Аранозы**

*Н. А. Лесная*

**Эффективность тройных комбинаций с включением Аранозы, Цисплатина и Дакарбазина в эксперименте**

*Н. А. Лесная, Е. М. Трещалина, В. И. Романенко*

**Скрининг-оценка возможности применения Аранозы в лечении увеальных меланом**

*В. Г. Лихванцева, Н. А. Оборотова, Л. М. Когония, О. Ю. Мерзлякова, М. И. Тюрина,  
А. Г. Маркосян, О. А. Анурова, Н. А. Филлипова*

**Использование меланомы В16-F0, экспрессирующей зеленый флюоресцирующий белок (GFP), для изучения комбинированного действия Циклофосфана и Экстракта мицелия вешенки**

*Ир. Г. Меерович, М. Янг, П. Джианг, Р.-М. Хоффман, В. П. Герасименя, А. Е. Орлов,  
А. П. Савицкий, В. О. Попов*

**Патоморфологическая оценка местно-тканевых реакций при внутривлепуральном введении каталитической системы «ТФ+АК» у экспериментальных животных**

*И. Б. Меркулова, Л. М. Михайлова, Н. Ю. Кульбачевская, Т. В. Абрамова, Ю. Е. Чикунова,  
Е. Л. Членова, Н. П. Ермакова, О. И. Коняева, В. Е. Липатова*

**Токсичность бинарной каталитической системы «Эфитер + Аскорбиновая кислота» при применении у собак**

*Л. М. Михайлова, О. И. Коняева, И. Б. Меркулова, Е. Л. Членова, Н. П. Ермакова,  
Н. Ю. Кульбачевская, Т. В. Абрамова, Ю. Е. Чикунова, Р. И. Якубовская, А. А. Панкратов*

**Токсичность противоопухолевой бинарной каталитической системы «Терафтал + Аскорбиновая кислота» при внутривлепуральном введении животным**

*Л. М. Михайлова, Н. Ю. Кульбачевская, И. Б. Меркулова, О. И. Коняева, Е. Л. Членова,  
Н. П. Ермакова, А. А. Сергеев, Ю. Е. Чикунова, Т. В. Абрамова, В. Е. Липатова*

**Фармакологическая совместимость противоопухолевых препаратов Вепезида и Лизомустина**

*Л. М. Михайлова, Н. П. Ермакова*

**Изучение прогностической значимости уровня S-фазных клеток, плоидности и рецепторного статуса при запущенном раке молочной железы**

*Т. Г. Николаева, Г. В. Вышинская*

**Сравнительная оценка индукции апоптоза противоопухолевыми препаратами Циклоплатамом и Оксалиплатином**

*М. В. Огородникова, Е. Ю. Лысюк, Ю. В. Шишкин, А. Ю. Барышников*

**Использование Экстракта корня солодки и Глицирризиновой кислоты в химиотерапии злокачественных новообразований**

*С. И. Павлова, И. Г. Козлов, А. В. Сергеев, М. В. Максимова*

**Диагностика, прогноз, лечение при метастазах злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (расширенные рекомендации для регионального использования)**

*Л. В. Пивенштейн*

**Результаты применения Аранозы при метастазах злокачественных новообразований разных локализаций в головной мозг**

*Л. В. Платинский, В. В. Брюзгин, В. Д. Соколова, Л. В. Манзюк*

**Сегидрин в лечении злокачественных опухолей различных локализаций**

*Л. В. Платинский, В. В. Брюзгин, Ю. Н. Соколов*

**Роль полихимиотерапии в лечении опухолей глаза и орбиты у детей**

*С. В. Саакян, М. Г. Жильцова*

**Создание и использование нового поколения средств химиопрофилактики рака**

*А. В. Сергеев, М. Я. Шашкина, Е. Н. Анашкина, Г. И. Кабацкая, Л. И. Карасева*

**Арглабин в лечении рака молочной железы**



*В. Б. Сирота, М. В. Мезенцева, В. Э. Щербенко, С. С. Альжанов, К. Ж. Мусулманбеков*  
**Изучение противоопухолевой активности производного индоло[2,3-а]карбазола ЛХС-1006**  
*З. С. Смирнова, И. Ю. Кубасова, Л. М. Борисова, М. П. Киселева, Т. Д. Миникер, И. Л. Плихтяк,  
С. Я. Мельник*

**Хемосенсибилизирующее действие нитроксиэтилпроизводного Фуллерена C<sub>60</sub> в комбинации с цитостатиками**

*И. И. Сходкина, Н. П. Коновалова, Р. А. Котельникова, Е. С. Фрог, Г. Н. Богданов, В. С. Романова*

**Первые результаты использования локальной химиотерапии Митомицином-С в комбинированном лечении эпibuльбарной меланомы**

*Р. А. Тацков, Ю. И. Бородин*

**Получение новых углеводсодержащих производных антрациклиновых антибиотиков**

*А. Н. Тевяшова, Е. Н. Олсуфьева, А. А. Штиль, И. Д. Трещалин, Е. М. Трещалина,  
М. Н. Преображенская*

**Повышение эффективности лечения злокачественных опухолей с помощью нового комплексного соединения палладия — Эфазола в эксперименте**

*И. Д. Трещалин, Д. А. Бодягин, Э. Р. Переверзева, И. А. Ефименко*

**Арглабин в лечении гемобластозов**

*Л. Г. Тургунова, Р. С. Досмагамбетова, Н. С. Умбеталина, К. К. Наурзбаев, О. И. Недова*

**Разработка научных основ синтеза противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств с повышенной селективностью действия**

*Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб, Н. П. Коновалова, Т. А. Сашенкова*

**Сегидрин в химиотерапии: механизмы действия и эффекты**

*В. А. Филов*

**Применение Таксотера у пациенток с висцеральными метастазами рака молочной железы**

*Н. И. Чевардов, Л. В. Толстых, К. Г. Пузаков, И. А. Зайцева, Ю. Н. Потапов*

**Клиническое исследование Лизомустина при неоперабельном раке легкого в качестве препарата 2-й линии**

*Н. Н. Черных, И. С. Булавина, В. Б. Шаманский*

**Безопасность отечественной установки УСДТ, предназначенной для сонодинамической терапии онкологических заболеваний**

*Е. Л. Членова, Л. М. Михайлова, И. Б. Меркулова, О. И. Коняева, Н. Ю. Кульбачевская,  
Н. П. Ермакова, Т. В. Абрамова, Ю. Е. Чукунова, А. Л. Николаев*

**Применение Арглабина у больных с диссеминированным опухолевым процессом**

*А. Шеллер*

**Использование изоляторов в производстве противоопухолевых лекарственных средств для инъекций (на примере проекта реконструкции с техническим перевооружением опытно-нарабочей лаборатории ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН)**

*З. С. Шпрах*

**Основные принципы проектирования производства противоопухолевых лекарственных средств для инъекций (на примере проекта реконструкции с техническим перевооружением опытно-нарабочей лаборатории ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН)**

*З. С. Шпрах*

**Поиск производных 4,11-диаминонафто[2,3-f]индол-5,10-диона для преодоления лекарственной устойчивости опухолевых клеток**



*А. Е. Щекотихин, А. А. Штиль, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская*

123

### **Выбор оптимальных условий дегидратации Терафтала**

*И. В. Ярцева, Л. Г. Гатинская, Н. А. Дмитричева, Е. В. Игнатьева, Б. С. Кикоть*

## **ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

### **Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора Фотосенс в лечении субретинальных неоваскулярных мембран**

*С. Э. Аветисов, В. Г. Лихванцева, М. В. Будзинская, И. В. Гурова, Р. Н. Крупнов, С. А. Шевчик, В. Б. Лощенов, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

### **Низкоинтенсивное лазерное излучение в колопроктологии**

*А. З. Альмяшев*

### **Первый опыт применения флюоресцентной лапароскопии с препаратом Аласенс у больных раком яичника**

*Е. Г. Вакуловская, А. Н. Губин, Б. К. Поддубный, Е. С. Вакурова*

### **Предварительные клинические результаты химиосенсибилизированной фотомодификации крови с препаратом Фотодитазин® при распространенных злокачественных новообразованиях различной локализации**

*М. Л. Гельфонд, А. С. Барчук*

### **«Острая» токсичность Фотосенса в липосомальной лекарственной форме**

*Н. П. Ермакова, О. И. Коняева, Е. Л. Членова, Н. Ю. Кульбачевская, М. А. Кортава, Л. М. Михайлова*

### **Противоопухолевая эффективность сочетанного применения лазерной гипертермии и фотодинамической терапии: экспериментальное исследование**

*Н. И. Казачкина, Г. П. Крылова, А. А. Панкратов, В. В. Соколов, Р. И. Якубовская, В. И. Чиссов*

### **Влияние донора оксида азота на противоопухолевое действие фотодинамической терапии**

*Г. В. Какурина, И. В. Кондакова, В. А. Евтушенко*

### **Биораспределение фотосенсибилизаторов в тканях экспериментальных опухолей животных и в базалиоме человека**

*Т. А. Кармакова, Е. В. Филоненко, А. В. Феофанов, В. В. Соколов, Р. И. Якубовская, В. И. Чиссов*

### **Совершенствование липосомальной лекарственной формы Фотосенса**

*М. А. Кортава, Н. В. Рябова, А. П. Полозкова, И. Г. Меерович, И. Ю. Кубасова, Е. В. Игнатьева, Г. А. Меерович, А. А. Стратонников, О. Г. Рогова, О. Л. Орлова, З. С. Смирнова, Н. А. Оборотова*

### **Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний пародонта**

*Е. К. Кречина, Н. В. Ефремова*

### **Изучение селективности накопления Фотосенса в глиоме С6 крыс**

*И. Ю. Кубасова, З. С. Смирнова, Л. Н. Борисова, А. С. Халанский, Г. А. Меерович, А. Ю. Барышников, Е. А. Лукьянец, Г. Н. Ворожцов*

### **Эффективность применения препарата Фотосенс для фотодинамической терапии глиомы С6 крыс**

*И. Ю. Кубасова, З. С. Смирнова, Л. Н. Борисова, А. С. Халанский, Г. А. Меерович, А. Ю. Барышников, Е. А. Коган, Е. А. Лукьянец, Г. Н. Ворожцов*

### **Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора Фотосенс в офтальмоонкологии**

*В. Г. Лихванцева, М. В. Будзинская, С. А. Шевчик, О. А. Анурова, М. В. Верещагина, Р. Н. Крупнов, В. Б. Лощенов, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

**Возможности трансиллюминационной диагностики с применением гелий-неонового лазера в офтальмоонкологии**

*В. Г. Лихванцева, М. В. Будзинская, С. А. Шевчик, Р. Н. Крупнов, В. Б. Лощенов, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

**Скрининг-оценка возможности применения фотосенсибилизатора Радахлорин® в фотодинамической терапии опухолей органа зрения в эксперименте**

*В. Г. Лихванцева, Р. Н. Крупнов, А. В. Решетников*

**Влияние препарата Аласенс на активность ферментов сыворотки крови**

*И. П. Макогон*

**Светодиодные источники излучения в экспериментальной фотодинамической терапии**

*А. А. Панкратов, Н. И. Казачкина, Р. И. Якубовская, В. В. Соколов, В. И. Чиссов, В. М. Мизин*

**Определение степени включения Фотосенса внутрь липосом с помощью метода тушения флуоресценции при комплексообразовании**

*А. В. Рябова, М. А. Кортава, Е. А. Лукьянец, В. М. Негримовский, А. А. Стратонников, Г. А. Меерович, В. Б. Лощенов, И. Ю. Кубасова, Н. А. Оборотова*

**Эндоскопическая фотодинамическая терапия в лечении злокачественных опухолей**

*В. П. Сажин, Д. Л. Коган, М. Н. Демин, В. М. Савельев, Т. А. Коган*

**Новые металлокомплексы карборанилпорфиринов: синтез и механизмы противоопухолевого действия**

*А. А. Штиль, В. А. Ольшевская, А. В. Зайцев, И. Гофман, В. Н. Калинин*

## РАЗНОЕ

**Применение отечественной растительно-пробиотической добавки у цыплят-бройлеров с целью повышения резистентности организма к неблагоприятным факторам содержания в условиях производства**

*Т. В. Абрамова, И. Б. Меркулова, А. Д. Чекмарев, Н. В. Данилевская*

**Перспективы синтеза новых биологически активных производных Арглабина и организация производства оригинальных фитопрепаратов**

*С. М. Адекенов*

**Количественная оценка соотношений при формировании комплекса ДНК — полиэтиленимин (PEI) для увеличения эффективности трансфекции и доставки генов**

*Е. Н. Анашкина, А. А. Калошин, А. И. Соловьев, Е. Ю. Филинова*

**Антимикробная активность сесквитерпеновых лактонов и их производных**

*С. Б. Ахметова, М. К. Смагулов, Р. М. Аксартов, С. М. Адекенов*

**Экспериментальная модель для изучения спонтанного и индуцированного канцерогенеза легких у мышей линии BALB/c**

*Ю. А. Борисова, Г. Б. Смирнова, Н. О. Вихлянцева, А. Б. Бердалин, Ю. А. Кинзирская, Т. А. Богуш*

**Современные возможности прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки**

*И. Г. Гатауллин, С. В. Петров, А. А. Валиев*

**Исследования радиофармацевтических препаратов *in vitro* в качестве потенциальных радиодиагностических и радиотерапевтических средств**

*М. Г. Гринин*

**Социально-гигиеническая оценка состояния здоровья подростков и оздоровительная программа в учебном заведении**

*Н. Е. Зюзина*

**Экспрессия КИТ (CD117) первичных увеальных меланом и их метастазов**

*В. Г. Лихванцева, О. А. Анурова, М. В. Верещагина*

**Транспупиллярная термотерапия в лечении внутриглазных опухолей**

*В. Г. Лихванцева, О. Ю. Мерзлякова, М. В. Верещагина, О. А. Анурова, А. Г. Маркосян, С. И. Харлап*

**Возможности современных ультразвуковых технологий в оценке эффективности лечения внутриглазных опухолей**

*В. Г. Лихванцева, С. И. Харлап, А. Г. Маркосян, М. И. Тюрина, О. Ю. Мерзлякова, М. В. Верещагина*

**Предоперационная химиолучевая терапия местнораспространенного рмж с использованием арглабина в качестве радиосенсибилизатора**

*Л.В. Манзюк, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, Е.В. Артамонова, В.А. Хайленко, В.Д. Ермилова*

**Антивирусная активность сесквитерпенового лактона Арглабина**

*Г. А. Невинский, С. Б. Ахметова, С. М. Адекенов*

**Новые подходы к диагностике злокачественных новообразований, основанные на нанотехнологии — технологии биочипов**

*Т. П. Рябых, Т. В. Осипова, Е. И. Дементьева, Е. Н. Савватеева, А. Ю. Рубина, Е. Л. Дарий, А. С. Заседателев, А. Ю. Барышников*

**Трансфекция *in vitro* бластодермальных клеток кур бактериальным геном в-галактозидазы**

*Н. М. Сураева, А. Ю. Барышников*

**Адаптация клеточных линий рака яичника SKOV3 и рака молочной железы человека SKBR3 с гиперэкспрессией HER-2/neu к росту у nude мышей**

*Е. М. Трещалина, Н. В. Андропова, Е. В. Степанова, Д. В. Филоненко, А. Ю. Барышников, С. М. Деев, Э. Ф. Эдельвейс*

**Изучение радиопротекторного действия воды с пониженным содержанием дейтерия при однократном воздействии высоких доз радиации**

*В. С. Турусов, Ю. Е. Синяк, Е. Е. Антошина, Т. Г. Горькова, Л. С. Труханова*

**Арглабин — ингибитор фарнезилтрансферазы и индуктор апоптоза опухолевой клетки**

*Т. Е. Шайкенов, Ф. Л. Бейкер, Л. Вульфенбаргер, С. М. Адекенов*

**Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при раке молочной железы с метастазами в парастернальную зону**

*А. В. Юшкова, М. И. Нечушкин, А. Ю. Барышников, Е. В. Степанова, Я. В. Вишневская*

## СТАТЬИ

**Результаты применения Полиоксидония у больных раком молочной железы**

*Е. В. Артамонова, О. В. Короткова, Т. Н. Заботина, А. А. Феденко, З. Г. Кадагидзе, Л. В. Манзюк*

**III фаза клинических исследований Канглайта для инъекций в лечении первичной бронхогенной карциномы легкого**

*Ли Дапэн, Пяо Бинкуй, Линь Хуншен, Ли Пэйвэнь, Ли Сюэ, У Лянцунь, Линь Шеню, Чжу Яфан, Го Ядун, Ли Юйцюань*

**Результаты I–II фазы клинических испытаний каталитической системы «Терафтал + Аскорбиновая кислота»**

*Л. В. Манзюк, В. В. Бредер, М. Л. Гершанович, А. Г. Бородкина, О. Б. Кармановская,*

*Н. Ю. Кульбачевская, Л. В. Болотина, Л. А. Королева, Д. Б. Корман, А. В. Маджуга*

**Действие препарата Дикарбамин на кинетику  
популяций опухолевых клеток**

*Т. Г. Николаева, Г. А. Седакова, Е. М. Трещалина, Я. В. Добрынин*

К юбилею С. П. Ярмоненко

Стеновые сообщения

# БИОТЕРАПИЯ

*А. Ж. Абильдаева, С. М. Адекенов*

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕАКТИВНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ ИММУНИТЕТА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

*Институт фитохимии МОН РК, г. Караганда, Казахстан*

**Цель** исследования — изучить особенности реактивности тимуса и селезенки при экспериментальном хроническом эндометрите в условиях применения арглабина.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самках массой 180–200 г. Модель хронического эндометрита воспроизводили путем введения 2% водно-солевого экстракта ткани матки и яичника и полного адьюванта Фрейнда. Арглабин вводили внутривенно в крахмальной слизи в дозах 5 и 10 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали тималин (10 мг/кг). По окончании лечения животных забивали декапитацией под легким эфирным наркозом через 14 сут лечения, тимус и селезенку фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин.

**Результаты.** Применение арглабина в дозе 10 мг/кг значительно влияло на реактивность центральных органов иммунитета. Микроскопическая картина соответствовала наблюдаемой при лечении тималином. На 14-е сутки характерным для группы, где применяли арглабин в дозе 10 мг/кг, являлась разнонаправленная реакция тимоцитов коркового и мозгового вещества, уменьшение некоторых показателей ниже цифр контрольных животных. Отмечалось усиленное формирование телец Гассала. Таким образом, на 14-е

сут эффект арглабина в дозе 10 мг/кг явился более выраженным, чем в дозе 5 мг/кг. По-видимому, арглабин в дозе 10 мг/кг обладает способностью вызывать усиленную миграцию клеток из мозгового вещества.

При микроскопическом исследовании селезенки отмечалось снижение удельной плотности Т-лимфоцитов в периаартериальной зоне. В красной пульпе увеличился объем макрофагально-лимфоцитарных скоплений. На основании этих данных можно предположить, что арглабин в дозе 10 мг/кг стимулировал отток Т-лимфоцитов из Т-зависимой периаартериальной зоны и процессы фагоцитоза, которые протекают в селезенке и в норме, в связи с чем мы наблюдали приток макрофагов и увеличение объема лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов в красной пульпе.

**Выводы.** Морфологические исследования показали, что арглабин в дозе 10 мг/кг действовал достаточно эффективно на центральное звено иммуногенеза. Эффект арглабина в дозе 10 мг/кг явился более выраженным, чем его действие в дозе 5 мг/кг или применение препарата сравнения, что проявлялось в уменьшении количества тимоцитов в корковом и мозговом отделах, причем в последнем — до цифр ниже нормы.

*Н. К. Ахматова<sup>1</sup>, М. В. Киселевский<sup>2</sup>, Е. А. Курбатова<sup>1</sup>, Н. Б. Егорова<sup>1</sup>,  
И. Б. Семенова<sup>1</sup>, Б. Ф. Семенов<sup>1</sup>*

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКЦИНЫ "ИММУНОВАК ВП-4" ДЛЯ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

<sup>1</sup> ГУ НИИ Вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В настоящее время в качестве индукторов созревания дендритных клеток (ДК) используются различные, как правило не фармакопейные, биологически активные вещества (фактор некроза опухолей, простаг-

ландин E<sub>2</sub>, бактериальные липополисахариды и др.). Поскольку пульсированные *in vitro* различными пептидами ДК способны презентировать антигены наивным Т-лимфоцитам *in vivo* и индуцировать иммунные

реакции против опухолей, на их основе создаются и проходят клинические испытания терапевтические вакцины. Поэтому перспективным для генерации зрелых ДК является применение афицинальных иммуномодуляторов микробного происхождения, т. к. они несут патоген-ассоциированные молекулярные структуры (ПАМС), распознаваемые системой врожденного иммунитета. К таким препаратам относится поликомпонентная бактериальная вакцина «Иммуновак ВП-4», в состав которой входят антигены условно-патогенных микроорганизмов, что обеспечивает наличие таких ПАМС, как ЛПС, пептидогликаны, липопотеины, липид А, теихоевые кислоты. «Иммуновак ВП-4», учитывая ее иммуностимулирующую активность, может также использоваться для получения *ex vivo* активированных лимфоцитов (Л).

**Цель** исследования — изучение влияния вакцины «Иммуновак-ВП-4» на иммунофенотип и функциональную активность ДК и Л.

**Материалы и методы.** Цитотоксический потенциал Л мышей ( $n=15$ ) определяли на линии клеток Yac-1 и опухоли Эрлиха при помощи МТТ-теста. Пролиферативную активность клеток оценивали колориметрическим тестом с использованием витального красителя alamarBlue (США). ДК получали из клеток костного мозга мышей при инкубации с рекомбинантными ГМ-КСФ и IL-4 (Biosource, США). Для индукции созревания ДК использовали вакцину ВП-4 (50 мкг/мл).

**Результаты.** У мышей линии СВА, иммунизированных вакциной ВП-4 однократно внутрибрюшинно

(400 мкг/мышь), отмечалось усиление пролиферативной и цитотоксической активности Л (через 24 ч) против НК-зависимой опухолевой линии Yac-1. Цитотоксическая активность Л у иммунизированных мышей повышалась почти в 2 раза (с  $42,85 \pm 4,09$  до  $85,01 \pm 2,11$  %). У мышей в течение первых 8 ч после вакцинации в сыворотках крови отмечалось повышение уровня следующих цитокинов: IL-1 $\beta$  (в 40 раз), IL-2 (в 1,7 раз), IL-6 (в 282 раза), IL-10 (в 38 раз), IL-12 (в 9 раз), TNF- $\alpha$  (в 5 раз) и INF- $\gamma$  (в 30 раз). Уровень IL-4 снижался по сравнению с интактными мышами в 17 раз. Преимущественное повышение IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 может свидетельствовать о балансе про- и противовоспалительных цитокинов, а возрастание уровня IL-12 и INF- $\gamma$  — об активации антигенпрезентирующих клеток, усилении межклеточных взаимодействий и инициации иммунного ответа. Применение ВП-4 позволяет получить зрелые ДК, характеризующиеся типичной морфологией и фенотипом (CD34 $^-$ , CD38 $^+$ , CD40 $^+$ , CD80 $^+$ , CD86 $^+$ , МНС I $^+$ , МНС II $^+$ , F4/80 $^+$ ). ДК обладали способностью усиливать бласттрансформацию сингенных Л и повышать цитотоксичность Л по отношению к клеткам YAC-1 и опухоли Эрлиха. При антигенной стимуляции ДК лизатом клеток YAC-1 и опухоли Эрлиха получены иммунные лимфоциты, обладающие высокой цитотоксичностью по отношению к одноименным линиям клеток.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о возможности применения ВП-4 в качестве индуктора созревания ДК при получении ДК-вакцин и активатора киллерной активности Л.

А. Е. Бережной<sup>1</sup>, С. С. Ларин<sup>2</sup>, О. С. Бузова<sup>1</sup>, Л. Ф. Морозова<sup>1</sup>, И. Н. Михайлова<sup>1</sup>, С. Л. Киселев<sup>2</sup>, Л. В. Демидов<sup>1</sup>, А. Ю. Барышников<sup>1</sup>

## ПОЛУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ЛИНИИ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА, СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ ГМ-КСФ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> Институт биологии гена РАН, Москва

Ранее в НИИ ЭДнТО совместно с НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН был получен ряд реверсиваемых *in vitro* меланомных клеточных линий от больших с диссеминированной меланомой.

**Цель** данной работы — получение стабильной клеточной линии меланомы человека, секретирующей ГМ-КСФ в иммунологически активных концентрациях (не менее 36 нг на  $10^6$  клеток за 24 ч).

**Материалы и методы.** В качестве основы для создания линии, секретирующей ГМ-КСФ, была выбрана клеточная линия, не имеющая на своей поверхности антигенов гистосовместимости I и II классов. Для трансфекции была использована созданная в ИБГ РАН генетическая конструкция на основе вектора pVK-CMV (ClonTech), содержащая кДНК человечес-

кого ГМ-КСФ. В качестве средства доставки ДНК были использованы наборы для липофекции Unifectin M, 21 и 56, любезно предоставленные канд. хим. наук А. Ю. Суровым (ИБГ РАН). Определение продукции ГМ-КСФ клонами меланомы проводили методом иммуноферментного анализа культуральной жидкости при помощи коммерческих наборов производства Diaclone и BioSource.

**Результаты.** Была проведена липофекция клеток генетической конструкцией, кодирующей ГМ-КСФ при помощи набора Unifectin 21. Трансфицированные клоны были получены после 7-дневного культивирования клеток в среде, содержащей селективный антибиотик (G418, фирма Sigma), и последующего отбора и доращивания в планшетах. В результате было полу-

чено 86 стабильно трансфицированных клонов. Образцы супернатанта, собранного за 24 ч культивирования от всех клонов, были исследованы в ИФА; ГМ-КСФ обнаружен в 32 образцах в концентрации от 0,5 до 14 нг/мл ( $10^6$  кл./мл).

Для дальнейшей работы были отобраны несколько клонов, в одном из которых после двукратного субклонирования удалось достичь продуктивности 88 нг/мл. Продукция ГМ-КСФ высокопродуктивными клонами была подтверждена внутриклеточным окрашиванием ГМ-КСФ-специфическими антителами с последующим анализом на проточном цитофлуориметре. Биологическая активность секретируемого ГМ-КСФ определялась по способности супернатантов поддерживать пролиферацию ГМ-КСФ-зависимой клеточной линии TF-1.

Установлено, что облучение в дозе 87 Гр не снижает количества секретируемого ГМ-КСФ, более 50 % клеток сохраняют жизнеспособность в течение 5 дней и при этом инактивированные клетки не пролиферируют *in vitro*.

**Выводы.** При помощи липофекции исходной клеточной линии генетической конструкцией, кодирующей ГМ-КСФ, удалось получить стабильные клоны клеток, секретирующие этот цитокин исходно в относительно низкой концентрации. Последующее субклонирование в среде с селективным антибиотиком позволило повысить продуктивность клонов приблизительно в 10 раз от исходного уровня.

**Заключение.** В результате выполненной работы получен стабильный клон меланомы человека, секретирующий 88 нг/ $10^6$ /24h ГМ-КСФ.

Д. Ю. Блохин<sup>1</sup>, А. Д. Михайлов<sup>2</sup>, А. А. Соколовская<sup>1</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОБИОТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ГЕНОМОВ КЛЕТОК JURKAT/WT И A4

<sup>1</sup> ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> Центр биотехнологии Университета г. Турку, Финляндия

Одно из достижений в области нанобиотехнологий — создание измерительных инструментов для мультипараметрического анализа смесей биополимеров без их предварительного разделения. К таким инструментам относятся микрочипы (microchips) — двухмерные матрицы из большого числа измерительных ячеек, аранжированных в формате таблицы: каждая ячейка, представляющая собой биосенсор со строго определенным молекулярным зондом, имеет координаты по вертикали и по горизонтали («адрес»), что позволяет однозначно идентифицировать сигнал, полученный из каждой ячейки чипа.

Синтетические олигонуклеотиды, являющиеся молекулярными зондами в ячейках, могут быть использованы для одновременного анализа экспрессионной активности большого числа генов. Применение нескольких флуоресцентных меток в одном анализе позволяет проводить сравнительное измерение активности генов в разных клетках.

**Материалы и методы.** Из тотальных лизатов интактных<sup>IN</sup> и TRAIL-стимулированных<sup>ST</sup> клеток Jurkat/wt, а также родственного клона A4 изолирована суммарная мРНК, на матрицах которой получены соответствующие библиотеки кДНК, каждая из которых помечена цианиновыми флуорофорами Cy3 (зеленая метка) и/или Cy5 (красная метка). Библиотеки кДНК

попарно смешаны (Cy3 + Cy5), и смеси гибридизованы с зондами ДНК-микрочипов Affymetrix. По соотношению зеленого и красного сигналов из каждой ячейки чипа определено абсолютное и относительное содержание исходных мРНК в исследованных клетках.

**Результаты.** В клетках A4 обнаружена активация ряда генов, кодирующих «лиганды смерти» (FasL, TRAIL, TNF- $\alpha$ , LTA, LT $\beta$ , CD70) и «киллерные медиаторы» (гранзимы A и B), что делает их киллерный аппарат более агрессивным. Снижение транскрипционной активности генов Bcl-2 и Bcl-X в клетках A4, а также активация генов 5'-NT (CD73) и HSP90 подтверждена иммунометрическим определением их белковых продуктов (иммуноблоттинг).

TRAIL-стимуляция чувствительных (Jurkat/wt) и резистентных (A4) к индукции апоптоза клеток сопровождается активацией и репрессией в них одних и тех же генов, что соответствует нашим результатам о независимости активации программы гибели клеток от синтеза в них белка *de novo* (циклогексимид не предотвращает индукцию их апоптоза).

**Выводы.** Использование технологии ДНК-микрочипов позволяет рационализировать тактику исследования многокомпонентных молекулярных процессов, провести первичный скрининг генов, кодирующих возможные участники каскадных реакций в разных клетках.



*А. А. Борунова, Г. З. Чкадуа, Т. Н. Заботина, Л. В. Демидов*

## ИММУНОФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ НА ФОНЕ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Среди биотерапевтических подходов к лечению онкологических заболеваний в последнее время все большее значение приобретает вакциноterapia.

**Цель** данной работы — изучить изменения иммунофенотипа лимфоцитов больных меланомой на фоне вакцинотерапии аутологичными дендритными клетками.

**Материалы и методы.** В исследование были включены больные диссеминированной меланомой, получавшие вакциноterapia: в течение 1 мес. — 2 вакцинации ( $n=15$ ), 3 мес. — 5 вакцинаций ( $n=9$ ) и 6 мес. — 9–10 вакцинаций ( $n=6$ ). Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови определяли по экспрессии Т-клеточных — CD3, CD4, CD8, В-клеточно-го — CD20, NK-клеточного — CD16 и активационных антигенов — HLA-Dr, CD38, CD25, CD95.

**Результаты.** При исследовании Т-клеточного звена иммунитета у большинства больных до начала терапии определялась высокая экспрессия CD3. Через месяц, а также в группах больных, получавших лечение в течение 3 и 6 мес., было отмечено увеличение экспрессии CD3 у всех больных. До начала терапии у 13 % больных экспрессия CD8 была ниже нормы, у 20 % — выше, а у остальных больных соответствовала норме. Через месяц от начала вакцинотерапии, а также в группах больных, получавших лечение в течение 3 и 6 мес., у 67 % больных было зарегистрировано увеличение экспрессии CD8. У 60 % больных до

начала вакцинотерапии экспрессия CD4 была в пределах нормы, у 26,5 % больных — ниже и у 13,5 % — выше нормальных значений. Через месяц от начала терапии у половины больных отмечалось снижение экспрессии CD4 и в 40 % случаев — увеличение. В группе больных, получавших вакциноterapia в течение 3 и 6 мес., в 67 % случаев уровень экспрессии CD4 был значительно выше нормальных показателей.

В-клеточное звено иммунитета оставалось в пределах нормы на протяжении всей вакцинотерапии. Количество NK-клеток до начала лечения у 60 % больных было ниже нормы, через месяц у всех больных экспрессия CD16 достигла нормальных значений, а в дальнейшем на фоне терапии у половины больных его экспрессия нарастала, превышая норму.

Исследование активационных антигенов показало, что до начала вакцинотерапии у всех больных экспрессия CD25 на лимфоцитах была в пределах нормы, уже через месяц было отмечено повышение его экспрессии, увеличивающееся с числом вакцинаций. Аналогичная динамика изменений уровня экспрессии наблюдалась для CD38 и CD95. Экспрессия HLA-Dr до начала вакцинотерапии у большинства больных была значительно снижена и на фоне терапии увеличивалась до нормальных значений.

**Выводы.** На фоне вакцинотерапии наблюдается увеличение экспрессии антигенов Т-клеточного звена иммунитета, NK-клеток и активационных антигенов.

*О. А. Бочарова<sup>1</sup>, Р. В. Карнова<sup>1</sup>, С. В. Чулкова<sup>1</sup>, Е. В. Бочаров<sup>2</sup>, М. В. Мезенцева<sup>3</sup>*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ К ФИТОАДАПТОГЕНУ

<sup>1</sup> *ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

<sup>2</sup> *НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва*

<sup>3</sup> *НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва*

Клинико-иммунобиологическая эффективность комплексного фитоадаптогенного препарата Фитомикс-40 (ФМ-40) в лечении доброкачественного процесса и предракового заболевания является основа-

нием для дальнейших исследований, направленных на коррекцию иммунобиологических нарушений и клинических проявлений злокачественных патологий, в частности рака желудка. В связи с этим **целью**

работы явилось определение чувствительности иммунной системы больных раком желудка IV стадии к ФМ-40.

**Материалы и методы.** Влияние препарата на иммунологический фенотип лимфоцитов больных раком желудка IV стадии оценивали в непрямой реакции иммунофлюоресценции. Применяли однократную инкубацию цельной крови с препаратом в 3 дозах с соответствующим спиртовым контролем. Исследовали уровни экспрессии дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20; молекул адгезии CD11b, CD18. Интерфероновый (ИФН) статус оценивали биологическим методом по 2 ступеням: количественной — определение уровня спонтанного ИФН и качественной — определение влияния разных препаратов ИФН и его индукторов, а также ФМ-40 на интерферогенез лимфоцитов *in vitro*.

**Результаты.** Выявлено, что ФМ-40 не нарушал экспрессии антигенов на клеточной поверхности лимфоцитов. Более того, отмечена положительная динамика иммунологических показателей при инкубации

с высокой дозой препарата *in vitro*, соответствующей 45,0 мл/сут при приеме *in vivo*: рост хелперно-супрессорного соотношения (CD4/CD8), нормализация числа Т-супрессоров, улучшение показателей естественной резистентности (CD16, CD11b), В-клеточного звена иммунитета (CD20). Также под влиянием препарата выявлено повышение процента клеток CD11b и CD18, что предполагает провоспалительную стимуляцию и, соответственно, повышение иммунореактивности организма онкологического больного.

Выработка интерферона клетками крови больных раком желудка IV стадии под воздействием ФМ-40 в результате неспецифической индукции превышает проявляемую известными индукторами (ридистин, неовир, амиксин, циклоферон). Чувствительность клеток крови всех больных к воздействию комплексной фитомикстуры свидетельствует об отсутствии резистентности к препарату у 100 % пациентов.

**Выводы.** В результате определена эффективная доза (45 мл/сут) и предполагаемая схема применения ФМ-40 у больных раком желудка IV стадии.

О. А. Бочарова<sup>1</sup>, В. И. Шейченко<sup>2</sup>, О. П. Шейченко<sup>2</sup>, Р. В. Карпова<sup>1</sup>

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ФИТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ФИТОМИКСА-40

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Препарат Фитомикс-40 — биологически стандартизованный фитоадаптоген, обладающий иммуномодулирующей, интерфероногенной, антиоксидантной, антимиастатической, радиопротекторной активностью. Производство и применение фитопрепарата диктуют необходимость создания методологических основ и способов его фитохимической стандартизации.

**Цель работы** — определение возможности использования метода ЯМР, в частности двумерной гомоядерной корреляционной ЯМР-спектроскопии (COSY), для изучения химического состава и стандартизации многокомпонентного препарата и установления его подлинности во избежание подделок.

**Материалы и методы.** ЯМР-спектры регистрировали на спектрометрах Gemini с рабочей частотой 200 и 400 МГц.

**Результаты.** При разработке метода анализа исследуемых сухих экстрактов с помощью ЯМР-спектроскопии осуществлен подбор растворителя, условий подготовки образцов, параметров снятия спектров. Для каждого из 40 водно-этанольных экстрактов получены одномерные <sup>1</sup>H ЯМР-спектры и двумерные спектры COSY. Получены также спектры этилацетатного и бутанольного извлечений из препарата, которые со-

держат относительно небольшое количество сахаров. Предварительный анализ ЯМР-спектров показывает, что в препарате, а также в экстрактах всех растений преобладают сахара, среди которых основная масса принадлежит глюкозе, дающей два характерных сигнала в виде дублетов. Значительно меньше содержание терпеноидных и флавоноидных гликозидов, танинов и других соединений с ароматическими кольцами. Интенсивные сигналы (2 дублета и 1 синглет) в слабом поле принадлежат моногликозиду арбутину. Существенные различия в положении кросс-пиков в спектрах COSY позволяют предположить, что спектры COSY экстрактов могут быть использованы для идентификации (установления подлинности) растений.

**Выводы.** Корреляция полученных ЯМР-характеристик отдельных экстрактов с литературными данными позволяет сделать вывод об эффективности ЯМР-спектроскопии в изучении химического состава как комплексного препарата, так и экстрактов из растений, входящих в его состав. Вместе с тем полученные различия в положении кросс-пиков для Фитомикса-40 и препарата сравнения позволяют предположить, что двумерные спектры могут быть использованы для идентификации и установления подлинности Фитомикса-40.

*П. К. Иванов, А. С. Гриневич, Е. Ф. Чмутин, Н. В. Голубцова, О. Н. Донская, И. В. Чинарева,  
О. С. Бурова, А. Ю. Барышников*

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА АТЭМА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИКИ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН получены мышиные моноклональные антитела (МКА) IСО-90 к антигену CD3 Т-лимфоцитов человека. Известно, что CD3 селективно экспрессируется на поверхности зрелых Т-лимфоцитов и тимоцитов и связывание антител с ним приводит к резкому угнетению клеточного иммунитета. Благодаря этому МКА IСО-90 могут использоваться для купирования реакций отторжения трансплантата и реакции «трансплантат против хозяина» (при пересадке аллогенного костного мозга), в развитии которых Т-лимфоциты играют активную роль. На основе МКА IСО-90 создан препарат АТЭМА, который в настоящее время проходит I/II фазу клинических испытаний для лечения реакции острого отторжения трансплантата почки.

**Цель работы** — изучение влияния препарата АТЭМА на содержание иммунокомпетентных клеток крови.

**Материалы и методы.** Исследовался иммунный статус больных, получающих препарат АТЭМА. Анализ проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием МКА, направленных против следующих антигенов: CD3 (все Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы/индукторы), CD8 (Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты), CD16 (NK-клетки), CD20 (В-лимфоциты), CD38 (активированные лимфоциты).

**Результаты.** Как и следовало ожидать, после вве-

дения препарата АТЭМА наблюдается резкое (почти до нуля) и быстрое (в течение часа) падение содержания Т-лимфоцитов в крови, оцениваемое по антигену CD3. При этом параллельно снижается содержание всех фракцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы/индукторы, Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты). После первоначального падения содержания Т-лимфоцитов постепенно восстанавливается, несмотря на продолжение курса применения АТЭМА (ежедневно в течение 10 дней); через 7–10 дней содержание этих клеток восстанавливается до исходного. В соответствии со снижением доли Т-лимфоцитов в общем количестве лимфоцитов крови увеличивается доля В-клеток.

Таким образом, АТЭМА селективно воздействует на популяцию Т-клеток, не затрагивая В-лимфоцитов, обеспечивающих гуморальный иммунитет. Не обнаружено также какого-либо стабильного влияния АТЭМА на содержание NK-клеток, что подтверждает селективность иммуносупрессивного эффекта препарата и возможность сохранения неспецифического иммунитета больных. К настоящему времени в рамках клинических испытаний лечение препаратом АТЭМА получили 19 больных с реакцией острого отторжения трансплантата почки.

**Выводы.** И имеющиеся данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата при слабовыраженных побочных эффектах.

*М. В. Киселевский<sup>1</sup>, И. Ж. Шубина<sup>1</sup>, М. Ю. Вершинина<sup>1</sup>, Е. О. Халтурина<sup>2</sup>,  
Ю. И. Патютко<sup>1</sup>, Д. А. Забежинский<sup>1</sup>*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОКИН-АКТИВИРОВАННЫХ КИЛЛЕРОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

*<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

*<sup>2</sup> ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

Лимфокин-активированные киллеры (ЛАК) используются в клинической практике онкологии уже более 20 лет. Они могут быть получены из лимфоцитов периферической крови, лимфы, злокачественных

выпотов. В качестве источников для генерации ЛАК могут служить инфильтрирующие печень лимфоциты, которые обнаруживают при опухолевом процессе в этом органе.

**Цель** исследования — изучение фенотипа и функциональной активности ЛАК, полученных из мононуклеарных лейкоцитов печени (МЛ<sub>п</sub>) и периферической крови (МЛ<sub>к</sub>) больных с опухолевым поражением печени.

**Материалы и методы.** В исследование включено 10 больных в возрасте от 15 до 67 лет с опухолевым поражением печени. МЛ<sub>п</sub> и МЛ<sub>к</sub> больных выделены на градиенте фикола-урографина. МЛ инкубировали в присутствии ИЛ-2 в течение 48 ч для получения ЛАК. Цитотоксическую активность лимфоцитов определяли на НК-чувствительной линии опухолевых клеток К-562 с помощью МТТ-теста.

Экспрессию поверхностных маркеров МЛ CD3, CD4, CD8, CD16; CD25, CD38, HLA-DR; CD57, CD58 определяли методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** МЛ<sub>п</sub> из пораженной печени онкологических больных обладали почти в 3 раза большей цитотоксической активностью по сравнению с МЛ<sub>к</sub>. ЭС<sub>50</sub> для этих субпопуляций составляет 1,3 и 3,5 соответственно.

ЛАК, полученные из МЛ печени (ЛАК<sub>п</sub>), по своей киллерной активности почти на порядок превышают

цитотоксичность ЛАК-клеток, полученных из периферической крови (ЛАК<sub>к</sub>) (ЭС<sub>50</sub> равна 0,27 и 2,2 соответственно). При этом выраженные различия отмечаются при меньших соотношениях. ЛАК<sub>п</sub> также достоверно превосходят цитотоксичность МЛ<sub>п</sub> (ЭС<sub>50</sub> равна 0,27 и 1,3 соответственно).

Уровень экспрессии CD3, CD4 и CD8 на ЛАК<sub>п</sub> и ЛАК<sub>к</sub> различен. Экспрессия CD3 и CD4 на ЛАК<sub>к</sub> в 2 и 14,5 раз выше, чем на ЛАК<sub>п</sub> соответственно, в то время как уровень экспрессии CD8 выше на ЛАК<sub>п</sub>. Экспрессия CD25 на этих клетках существенно не отличается. Наиболее выраженные различия наблюдаются в соотношениях активационных антигенов CD38 и HLA-DR, уровень которых значительно выше на ЛАК<sub>п</sub>, чем на ЛАК<sub>к</sub> (в 2 и 6,5 раз соответственно). Существенных различий в экспрессии других антигенов (CD16, CD57, CD58) на данных клетках не выявлен.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что из МЛ печени онкологических больных могут быть генерированы ЛАК-клетки, обладающие более высокой цитотоксической активностью, чем ЛАК-клетки, полученные из МЛ периферической крови больных.

*А. М. Козлов, Н. М. Перетолчина, Н. С. Сапрыкина*

## ДЕЙСТВИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА (ГМ-КСФ) НА РОСТ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС И ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАМИДА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Крайне важным для миелопоэза вообще и формирования клеток иммунной системы в частности имеет ГМ-КСФ. Он относится к семейству гемопоэтинов. Продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами. Основное биологическое действие связано со стимуляцией роста и обеспечением дифференцировки клеток миело-моноцитарного ряда.

**Цель** исследования — изучить влияние экзогенного рекомбинантного человеческого ГМ-КСФ на рост и метастазирование экспериментальной опухоли, а также противоопухолевую и антиметастатическую активность циклофосамида (ЦФ).

**Материал и методы.** Исследование выполнено на мышцах линии С<sub>57</sub> В1/6 с подкожно трансплантированной карциномой легкого Льюис. ГМ-КСФ вводили животным внутривнутрино или п/к в дозах 0,05, 0,5 и 5,0 мкг/мышь на 1–7-й, 7–14-й или 1–14-й день после трансплантации опухолей. Циклофосфан применяли однократно в дозах 100 или 200 мг/кг внутривнутрино на 3-й или 7-й день эксперимента.

**Результаты.** Применение ГМ-КСФ стимулировало как рост первичной опухоли Льюис (на 40–90 %), так и ее метастазирование в легкие (на 22–170 % при разных ре-

жимах применения). Эффект зависел от дозы и длительности введения препарата, а также способа его введения. Большой стимулирующий эффект отмечен при внутривнутрино способе введения цитокина. Сочетанное применение ЦФ и ГМ-КСФ значительно снижало эффект цитостатика. Однократное применение одного ЦФ в дозе 200 мг/кг на 3-й день после трансплантации опухоли Льюис увеличивало среднюю продолжительность жизни животных на 185 %, а применение ЦФ на фоне одновременного введения ГМ-КСФ в дозе 0,5 мкг/мышь — лишь на 95 %. Один цитокин не влиял на продолжительность жизни животных с опухолью Льюис.

**Выводы.** Полученные данные, свидетельствующие о способности ГМ-КСФ стимулировать рост и метастазирование экспериментальных опухолей, обосновывают важность разработки рациональных схем сочетанного применения цитостатиков и модификаторов биологических реакций, в частности цитокинов, на стадии доклинического изучения. Можно предположить, что нерациональное использование ростовых факторов гемопоэза может свести на нет как терапевтический эффект их самих, так и эффект комбинированной терапии или даже нанести вред больному.

*М. Ю. Ларин<sup>1</sup>, П. К. Иванов<sup>1</sup>, Д. Ю. Блохин<sup>1</sup>, В. И. Филиппов<sup>2</sup>, О. Л. Ершов<sup>3</sup>*

## ТЕХНОЛОГИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ИММУНОМАГНИТНЫХ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ

<sup>1</sup> *ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

<sup>2</sup> *Институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля РАН, Москва*

<sup>3</sup> *ФГУП Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, Москва*

В настоящее время в онкологии широко используется трансплантация CD34-позитивных стволовых клеточных клеток (СКК). Для их выделения наиболее эффективным является метод иммуномагнитной сепарации с использованием биodeградируемых сорбентов, которые позволяют вводить пациентам выделенную фракцию СКК без отделения их от частиц сорбента.

**Цель** данной работы — создание биodeградируемых иммуномагнитных сорбентов для выделения СКК из периферической крови или костного мозга.

**Материалы и методы.** В качестве магниточувствительного компонента иммуномагнитных сорбентов использовали магнетит, обладающий свойствами мягкого ферромагнетика. Для получения устойчивых водных суспензий магнетита с определенными размерами частиц впервые был использован метод стабилизации цитрат-анионом при определенных значениях pH. Это позволило избежать применения поверхностно-активных веществ, что дает значительные методические преимущества.

**Результаты.** Матрицу сорбента формировали путем адгезии биodeградируемого полисахарида декстрана на поверхности частиц магнетита в водной суспензии. Для придания частицам механической прочно-

сти и предотвращения десорбции материала матрицы проводили сополимеризацию декстрана с эпихлоргидрином, который выступал в роли поперечно сшивающего агента.

Для стандартизации частиц носителя по размерам использовали метод корреляционной спектроскопии светорассеяния (Nicompr 380, Nicompr PSS). Магнитные характеристики измеряли на магнитных весах Фарадея (Bruker). Химический состав контролировали методом инфракрасной спектроскопии (Specord M 80, Carl Zeiss Jena).

Конъюгирование частиц носителя с моноклональными антителами ICO-115 проводили после активации молекул декстрана матрицы периодатным окислением, количественную оценку связывания антител с носителем — методом простой радиальной иммунодиффузии в геле.

**Выводы.** В результате исследований разработана методика получения и созданы образцы биodeградируемых иммуномагнитных сорбентов со следующими характеристиками: размер частиц —  $80 \pm 10$  нм; удельная намагниченность насыщения —  $20 \pm 2$  А·м<sup>2</sup>·кг<sup>-1</sup>; удельная загрузка антителами — 10–50 мкг на 1 мг носителя.

*М. Ю. Ларин<sup>1</sup>, В. И. Филиппов<sup>2</sup>, П. К. Иванов<sup>1</sup>, Д. Ю. Блохин<sup>1</sup>,  
Е. А. Голенкина<sup>1</sup>, О. Л. Ершов<sup>3</sup>*

## СОЗДАНИЕ БИОСОВМЕСТИМЫХ ИММУНОМАГНИТНЫХ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ

<sup>1</sup> *ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

<sup>2</sup> *Институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля РАН, Москва*

<sup>3</sup> *ФГУП Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, Москва*

Метод иммуномагнитной сепарации клеток костного мозга в последнее время все более широко применяется в комплексном лечении онкологических заболеваний. Это обусловлено его высокой избирательностью, значительной производительностью и технологичностью процесса. Ключевую роль в эффективности данного метода играют свойства иммуномагнитных сорбентов.

**Целью** данной работы явилось создание биосовместимых иммуномагнитных сорбентов на основе магнетита и сополимеров стирола для выделения клеток костного мозга путем негативной селекции.

**Материалы и методы.** Магнетит-полистироловые частицы получали методом радикальной эмульсионной полимеризации. Основу полимерной матрицы составляли сополимеры стирола и поперечно сшивающего

агента дивинилбензола. Для введения в матрицу карбоксильных групп использовали в качестве сомономеров метакриловую кислоту и малеиновый ангидрид.

**Результаты.** Размеры полученных частиц определяли методом корреляционной спектроскопии светорассеяния (Nicompr 380, Nicomp PSS). Магнитные свойства измеряли на магнитных весах Фарадея (Bruker). Химический состав контролировали методом инфракрасной спектроскопии (Specord M 80, Carl Zeiss Jena).

Фракционирование полученных частиц по размерам проводили тангенциальной фильтрацией через фильтрующие элементы из прессованного корунда с заданными размерами пор на установке оригинальной конструкции. Это позволило получать фракции частиц с высокой степенью гомогенности.

Для иммобилизации моноклональных антител использовали активирование магнетит-полистироловых частиц с применением толуолсульфонилхлорида и водорастворимых соединений карбодиимида. Для количественной оценки связывания антител с носителем применяли метод простой радиальной иммунодиффузии в геле.

**Выводы.** Итогом работы явилось создание методики получения магнетит-полистироловых частиц узкого фракционного состава. Нарботанные биосовместимые иммуномагнитные сорбенты обладают следующими характеристиками: размер частиц —  $1,8 \pm 0,1$  мкм, намагниченность насыщения —  $16 \pm 2$  А·м<sup>2</sup>·кг<sup>-1</sup>, удельная загрузка антителами — 20–30 мкг на 1 мг носителя.

*В. Ф. Левшин, М. Я. Шапкина, Н. В. Радкевич, В. Г. Дрожжачих, А. В. Сергеев*

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ ЧАГОВИТ И СОЛОДКА В ГРУППАХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Задача** исследования — оценить эффективность и перспективы применения фитопрепаратов, разработанных в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в группах онкологического риска: среди лиц, страдающих табакизмом (синдром отмены курения), и больных мастопатией.

Фитопрепарат Чаговит разработан на основе экстракта чаги, обогащен витаминами С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислотой в дозах, обеспечивающих суточную потребность организма. Содержит комплекс полифенольных соединений (флавоноиды, гуминоподобные пигменты — меланины), фитолектины, микро- и макроэлементы (К, Na, Са, Mg, Zn) и др., обладает восстанавливающим и адсорбирующим действием, проявляет антиоксидантные, иммуномодулирующие, противовоспалительные, биостимулирующие свойства.

Препарат Солодка разработан на основе экстракта из корней солодки с витамином С. Содержит глицирризиновую кислоту, флавоноиды, макро- и микроэлементы. Обладает антиэстрогенным, противовоспалительным и антиоксическим действиями. Участвует в регуляции водно-солевого обмена.

**Методы и материалы.** Проведена рандомизированная клиническая апробация фитопрепаратов при лечении 166 пациентов, страдающих табакизмом, из которых 82 человека получали стандартное лечение и 84 пациента в дополнение к нему получали Чаговит

по 2 капсулы 2 раза в день в течение месяца и более с момента отказа от курения, и 164 женщин, больных диффузной формой мастопатии и мастодинии, из которых 56 пациентки принимали Чаговит по 2 капсулы 2 раза в день, 54 — Солодку по 2 драже 2 раза в день и 54 — мастодинон по 30 капель 2 раза в день. Препараты применяли на протяжении минимум 2 менструальных циклов.

**Результаты.** Доля курящих лиц, достигших абстиненции в сроки больше месяца, составила 35 % в группе с Чаговитом и 12 % ( $p < 0,001$ ) — в группе контроля. У лиц, принимающих Чаговит, чаще улучшалось самочувствие (до 50 %) по сравнению с контролем (17 %;  $p < 0,001$ ). Эффективность лечения мастопатии Чаговитом была сопоставима с эффективностью мастодинона, который широко используется в клинике при лечении мастопатии. Солодка обладала несколько меньшей активностью. Четкий эффект наблюдался в 68, 67 и 44 случаях ( $p < 0,05$ ) соответственно. Чаговит наиболее эффективен при мастопатиях, развившихся на фоне астеноневротического синдрома, который является наиболее распространенным в патогенезе мастопатий.

**Выводы.** Исследованные фитопрепараты являются перспективными для применения в группах лиц онкологического риска. Они нетоксичны и практически не имеют противопоказаний и побочного действия, за исключением индивидуальной непереносимости.

М. И. Лукашина<sup>1</sup>, В. А. Алиев<sup>1</sup>, А. В. Смирнова<sup>1</sup>, И. В. Самойленко<sup>1</sup>, И. Н. Михайлова<sup>1</sup>,  
В. П. Вейко<sup>2</sup>, Ю. А. Барсуков<sup>1</sup>, А. Ю. Барышников<sup>1</sup>

## СОЗДАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК, ПРИМИРОВАННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИМ ПЕПТИДОМ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГосНИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва

В настоящее время широко исследуется противоопухолевая активность вакцин на основе дендритных клеток. Дендритные клетки (ДК) представляют собой антигенпрезентирующие клетки, контролируемые иммунитетом посредством взаимодействия с лимфоцитами. Было показано, что функциональная активность ДК у онкологических больных значительно снижена. Одной из причин этого является неспособность дифференцировки ДК в зрелые формы. Культивирование, нагрузка и терминальная дифференцировка ДК *in vitro* является перспективной стратегией получения зрелых, функционально-активных клеток, пригодных для создания противоопухолевых вакцин.

**Материалы и методы.** Из периферической крови больных колоректальным раком выделяли мононуклеарные клетки в градиенте плотности фикола. ДК культивировали из прикрепившихся на пластик моноцитов в присутствии ГМ-КСФ и IL-4, для терминальной дифференцировки использовали TNF- $\alpha$  и PGE<sub>2</sub>, нагрузку проводили синтетическими пептидами, которые представляют собой 22 тандемных повтора антигена MUC-1, названные rVNTR<sub>22</sub> и rSAV-Xa-VNTR<sub>22</sub>, в концентрации 10, 30 и 50 мкг/мл.

**Результаты.** После нагрузки синтетическими пептидами и терминальной дифференцировки ДК приобретали фенотип зрелых. Экспрессия CD83 (маркер зрелых ДК) наблюдалась в 30–50 % клеток, CD86

и CD54 (костимулирующая молекула и молекула адгезии соответственно) — в 50–80 % клеток, HLA-DR (молекула главного комплекса гистосовместимости II класса) — в 40–80 % клеток, CD14, CD3 и CD20 (маркеры моноцитов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов соответственно) — в 1–3 % клеток.

Также определяли наличие остатков синтетических пептидов на поверхности ДК после нагрузки и дифференцировки по связыванию с моноклональными антителами к VNTR (клоны VNTR<sub>III-4</sub> и VNTR<sub>IV-6</sub> предоставлены В. Л. Юриным). Наименьшее связывание отмечали при концентрации белка 10 мкг/мл (2–5 % клеток). По мере увеличения концентрации белка увеличивалось количество клеток, связывающихся с антителами клонов VNTR<sub>III-4</sub> и VNTR<sub>IV-6</sub>, до 15 % при 30 мкг/мл rVNTR<sub>22</sub> и до 20 % при 50 мкг/мл rVNTR<sub>22</sub>. Связывание антител клона VNTR<sub>III-4</sub> с поверхностью ДК, нагруженных rSAV-Xa-VNTR<sub>22</sub>, было незначительным (от 1 до 8 % при разных концентрациях пептида). Тогда как антитела клона VNTR<sub>IV-6</sub> связывались с поверхностью ДК, нагруженных rSAV-Xa-VNTR<sub>22</sub>, в 10–20 % случаев независимо от концентрации белка при нагрузке.

**Выводы.** Данные пептиды не влияют на созревание и дифференцировку ДК и могут быть использованы для создания противоопухолевых вакцин.

В. М. Моисеенко<sup>1</sup>, А. О. Данилов<sup>1</sup>, С. С. Ларин<sup>2</sup>, А. Б. Данилова<sup>1</sup>, Н. В. Тюкавина<sup>1</sup>, И. А. Балдуева<sup>1</sup>, С. Л. Киселев<sup>2</sup>, Р. В. Орлова<sup>1</sup>, Е. А. Туркевич<sup>1</sup>, В. В. Анисимов<sup>1</sup>, Г. И. Гафтон<sup>1</sup>,  
В. А. Кочнев<sup>1</sup>, А. С. Барчук<sup>1</sup>, С. В. Канаев<sup>1</sup>, К. П. Хансон<sup>1</sup>, Г. П. Георгиев<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ ЦЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕНОМ TAG7, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

<sup>1</sup> НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Соцздрава, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Институт биологии гена РАН, Москва

Одним из наиболее перспективных подходов к созданию противоопухолевых вакцин является модификация опухолевых клеток генами цитокинов. При этом

продукты, синтезируемые модифицированными опухолевыми клетками, активируют антигенпрезентирующие клетки (АПК), стимулируют цитотоксические



Т-лимфоциты, в т. ч. против антигенов клеток данной опухоли. В настоящее время проводится большое количество исследований с целью клинической оценки этого метода биотерапии при опухолях различных локализаций. Белок tag7 является гомологом семейства фактора некроза опухолей, обладает цитотоксическими свойствами, способен активировать посредством АПК лимфоциты, которые в свою очередь атакуют и разрушают как модифицированные, так и неизмененные опухолевые клетки.

**Цель работы** — оценить клиническую и иммунологическую эффективность вакцинотерапии с помощью модификации геном tag7 аутологических опухолевых клеток у больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки.

**Материалы и методы.** Исследование основано на клиническом материале 37 пациентов: 27 больных меланомой кожи (МК) и 10 больных раком почки (РП), получавших лечение в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова с 2001 по 2004 г. Технология приготовления противоопухолевой вакцины, модифицированной геном tag7, предполагала дезагрегацию образцов опухоли, культивирование клеток, их трансфекцию липосомным методом, анализ экспрессии введенных генов с помощью иммуноблоттинга и облучение с целью блокады пролиферации.

**Результаты.** Были получены культуры опухолевых клеток, модифицированные геном tag7 (27 культур МК и 10 культур РП), для 37 больных. Минимальное количество трансфицированных клеток в образцах составило 4 %, максимальное — 30 % (в среднем  $10,98 \pm 1,62$  %). Паллиативная вакцинотерапия проводилась 25 пациентам (21 — с МК, 4 — с РП), адъювантная — 12 больным (8 МК после полных циторедуктивных операций и 4 РП после радикальной нефрэктомии).

Больные получили от 1 до 18 введений вакцины (в среднем 5 введений). Установлено, что изучаемый

аутологичный вакцинный препарат безвреден для пациентов. Полный регресс у больных не зарегистрирован. У 1 больного МК выявлен частичный регресс метастаза в мягких тканях, продолжительность эффекта составила 16 мес. Стабилизация процесса зарегистрирована у 6 из 21 (29 %) пациентов. Средняя продолжительность безрецидивного периода — 12 мес. (от 1 до 30 мес.). Для больных РП минимальный регресс (менее 50 %) метастазов в легких продолжительностью 12 мес. зарегистрирован у 1 пациента, стабилизация метастазов в легких в течение 7 мес. — у 1 больного. При применении вакцинотерапии с адъювантной целью средняя продолжительность безрецидивной выживаемости составила 5 мес. (от 5 до 7,5 мес.).

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) через 48 и 72 ч отмечена у 25 пациентов (68 %). У 2 больных МК во время проведения 2-го цикла вакцинотерапии зарегистрирована реакция ГЗТ в контрольной точке — месте введения аутологических немодифицированных опухолевых клеток («bystander effect»).

Иммунологический мониторинг показателей периферической крови больных в процессе вакцинотерапии выявил тенденцию к увеличению абсолютного содержания Т-клеток в периферической крови и усилению их функциональной активности.

#### **Выводы.**

1. Вакцинотерапия аутологичными опухолевыми клетками, модифицированными геном tag7, хорошо переносится больными и сопровождается определенным иммунологическим и клиническим эффектом.

2. Целесообразно повторение курсов вакцинотерапии для поддержания эффекта лечения при контроле состояния иммунной системы пациента.

*Исследование поддержано средствами Правительства Москвы.*

*Д. В. Перлин, С. К. Яровой, П. К. Иванов, Г. Л. Менткевич*

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА АТЭМА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по гибридной технологии получены мышинные моноклональные антитела (МКА) ICO-90 к антигену CD3 Т-лимфоцитов человека. Внутривенное введение этих антител человеку приводит к быстрому и почти полному удалению Т-лимфоцитов из периферической крови, благодаря чему эти МКА могут использоваться для купирования реакций отторжения трансплан-

тата и реакции «трансплантат против хозяина» (при пересадке аллогенного костного мозга), в развитии которых Т-лимфоциты играют активную роль. На основе МКА ICO-90 создан препарат АТЭМА, который в настоящее время проходит I–II фазу клинических испытаний. Основным показанием к применению препарата является купирование реакции острого отторжения трансплантата после пересадки почки.

К настоящему времени препарат применялся для купирования реакции острого отторжения у 19 больных, и в 16 (84 %) случаях криз отторжения купирован с восстановлением функции трансплантата. У 2 (10,5 %) больных развились побочные эффекты (проходящая энцефалопатия и отек легких), потребовавшие дополнительного лечения. Однако у этих больных курс применения препарата АТЭМА не прерывался, и криз отторжения трансплантата был успешно купирован.

Помимо применения для купирования реакции острого отторжения, вне протокола исследования, препарат АТЭМА успешно применялся для профилактики отторжения у больного с высоким риском отторжения

(имевшего эпизод острого отторжения трансплантата в анамнезе).

Кроме того, в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведены предварительные испытания применения препарата АТЭМА для лечения реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации костного мозга онкологическим больным и показана возможность некоторого ослабления тяжести этой реакции по показателю потребности больных в переливаниях тромбоцитной массы.

В целом имеющиеся данные подтверждают высокую иммунологическую селективность и клиническую эффективность и безопасность препарата АТЭМА.

*К. А. Скрыпник, В. С. Косоруков*

## СОЗДАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ШТАММА *E. COLI*, ПРОДУЦИРУЮЩЕГО ЧГ-КСФ В РАСТВОРИМОЙ ФОРМЕ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (чГ-КСФ) — один из основных гемopoэтических факторов, применяемых в онкологической клинической практике для стимуляции размножения и созревания нейтрофилов, участвующих в защите организма от инфекций. Введение препарата, содержащего чГ-КСФ, при нейтропении позволяет восстановить уровень нейтрофилов, повысить иммунитет и избежать возникновения сопряженных инфекций. Существующие в настоящий момент рекомбинантные аналоги чГ-КСФ, полученные с использованием бактериальных продуцентов, экспрессируются в нерастворимой форме. Получение чГ-КСФ в растворимой форме позволило бы избежать дополнительных этапов очистки и упростить процесс получения рекомбинантного аналога.

**Цель** данной работы — получение штамма, экспрессирующего чГ-КСФ в растворимой форме.

**Материалы и методы.** Последовательность чГ-КСФ была модифицирована путем сайт-направленного мутагенеза с использованием ПЦР. РТУВ11 (NEB) с интеином и хитинсвязывающим доменом (CBD) был использован в качестве экспрессионного вектора. В результате клонирования интеин был слит с N-концом чГ-КСФ. Индукцию экспрессии проводили с помощью IPTG. ИФА и вестерн-блоттинг использовали для идентификации домена чГ-КСФ в бактериальных

лизатах. Для очистки белка использовали Chitin beads (NEB), а ДТТ — для индукции автопротеолитической активности интеина.

**Результаты.** Ген чГ-КСФ клонирован в вектор рТУВ11. В жидкой фракции лизатов была обнаружена растворимая форма гибридного белка. Домен чГ-КСФ обладает третичной структурой, соответствующей таковой в нативном белке. Гибридный белок практически полностью связывается с хитиновым сорбентом, что свидетельствует о том, что CBD функционально активен. Однако оказалось, что автопротеолитическая активность интеина не индуцируется под действием тиольных реагентов. На N-конце чГ-КСФ расположены аминокислоты Thr и Pro. Несмотря на то, что наличие Thr в сайте гидролиза обеспечивает эффективный разрыв связи между интеином и целевым белком, нахождение циклической молекулы Pro непосредственно у сайта гидролиза вызывает конформационные изменения, что, очевидно, ингибирует протеолитическую активность интеина, внося стерические изменения, препятствующие эффективному гидролизу.

**Выводы.** Интеин повышает растворимость белка. Создан экспрессионный вектор, несущий гибридный белок с CBD, интеином и чГ-КСФ. Белок экспрессируется в растворимой форме. Белок правильно свернут и идентифицируется в растворимой фракции. Биологическая активность белка исследуется.

*Е. Г. Славина, А. И. Черткова, О. В. Короткова, С. Л. Гуторов, Н. Н. Петенко,  
Т. Н. Заботина, А. А. Буркова*

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ И ЦИТОКИНОВ В ЦИТОТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ И ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Химиотерапия — основной метод лечения при злокачественных опухолях, осложненных метастазами, оказывается эффективной и обеспечивает значительное увеличение продолжительности жизни больных лишь в части случаев. Большинство метастатических вариантов рака или резистентны к химиотерапии, или становятся таковыми в процессе лечения. Повышение эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в ряде случаев достигается совместным применением химиопрепаратов и различных иммуномодуляторов и цитокинов. В настоящее время в клинике широко используются препараты цитокинов, в частности интерферон, интерлейкин-2, фактор некроза опухолей- $\alpha$ . Имеется обширная литература с описанием усиления интерферонами чувствительности опухолевых клеток к противоопухолевым лекарствам. Однако практически ничего не известно о механизмах этого усиления.

**Цель исследования** — изучить зависимость усиления цитотоксичности и апоптозиндуцирующей активности противоопухолевых лекарств интерфероном- $\alpha$  и фактором некроза опухолей- $\alpha$  от интенсивности экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR-1) и гена, сдерживающего апоптоз (Bcl-2).

**Методы и материалы.** В работе были использованы культуры опухолевых клеток HT-29 (аденокарцинома толстой кишки человека), интактные и инфицированные геном MDR-1, а также клетки линии HeLa, интактные и инфицированные геном Bcl-2. Эффективность цитотоксического действия доксорубина и 5-фторурацила в отношении этих опухолевых клеток определяли с использованием высокочувствительного полуавтоматического колориметрического метода — МТТ-теста. Интенсивность процессов апоптоза оценивали проточной цитофлюориметрией клеток, окрашенных после спиртовой фиксации пропидиума йоди-

дом. Рекомбинантные препараты цитокинов — интерферон- $\alpha$  (Roferon A, F. Hoffman La Roche, Швейцария) и фактор некроза опухолей- $\alpha$  (отечественный препарат альнорин) использовали в нетоксичных и не индуцирующих апоптоз концентрациях.

**Результаты.** Показано, что как интерферон, так и альнорин существенно усиливают цитотоксический эффект противоопухолевых препаратов в отношении панели опухолевых клеток. Это действие, по-видимому, не зависит от модуляции экспрессии гена MDR-1, т. к. проявляется в равной мере против как неизмененных, так и гиперэкспрессирующих этот ген клеток. Кроме того, они усиливают также цитотоксичность 5-фторурацила, действие которого не регулируется механизмами множественной лекарственной устойчивости. Интерферон и фактор некроза опухолей (альнорин) также значительно повышают интенсивность цитотоксического действия доксорубина и 5-фторурацила в отношении клеток HeLa и индукцию в них апоптоза; однако в большей степени этот эффект выявляется на клетках, гиперэкспрессирующих ген Bcl-2, чем на интактных. Усиление цитотоксического действия цитокинами в большей степени проявляется в отношении доз противоопухолевых лекарств, убивающих клетки путем апоптоза, и значительно слабее или вовсе не определяется в отношении высоких доз, вызывающих некротическую гибель клеток.

**Выводы.** Сопоставляя эти экспериментальные данные с результатами клинических исследований по использованию интерферона и альнорина для лечения онкологических больных, мы пришли к заключению, что в противоопухолевой терапии успешное применение интерферона (и вероятно, фактора некроза опухолей) связано не столько с их иммуномодулирующими свойствами, сколько с воздействием на процессы апоптоза.

*А. А. Соколовская, Н. К. Власенкова, Д. С. Баранов, Д. Ю. Блохин*

## ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ FAS/FASL-СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Противоопухолевые лекарственные препараты разных классов активируют программу гибели клеток-мишеней по механизму апоптоза. Имеются данные, что экспозиция культур опухолевых клеток с различными цитостатиками, ионизирующей радиацией или УФ-светом сопровождаются экспрессией на клеточной поверхности «рецепторов смерти» CD95/Fas/APO-1, а также их мембраносвязанного лиганда FasL. Одновременно преинкубация CD95-позитивных клеток разных линий с F(ab')<sub>2</sub>-фрагментами моноклональных антител (МКА) анти-CD95 предотвращает их лекарственно-индуцированный апоптоз. Эти факты позволили предположить, что в основе цитотоксического эффекта противоопухолевой химиотерапии может лежать ауто- или паракринная активация Fas-опосредованной клеточной гибели.

**Материалы и методы.** Использована клеточная культура Jurkat Т-лимфобластного лейкоза человека, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты МКА анти-CD95 (клон IPO-4), МКА анти-FasL (клон NOK-1). Долю апоптически гибнущих гиподиплоидных клеток в популяции определяли методом проточной цитофлюориметрии (FACSCalibur) после окраски ДНК пропидиума йодидом, живых клеток — по окрашиванию FDA.

**Результаты.** Краткосрочная (4 ч) инкубация клеток с этопозидом (1 µg/ml) вызывает достоверную экспрессию на их поверхности лиганда FasL, в отличие от

действия доксорубицина и циклоплатамы, при использовании которых экспрессия «лиганда смерти» нами не выявлена.

Предварительная обработка клеток-мишеней F(ab')<sub>2</sub>-фрагментами МКА анти-CD95 существенно снижает долю гибнущих после применения этопозиды и доксорубицина клеток, но не влияет на их выживаемость при использовании в качестве индукторов гибели цисплатина или циклоплатамы.

Инкубация клеток-мишеней с метил-бета-циклодекстрином (МβCD), эффективно разрушающим холестерин-обогащенные липидные микродомены (рафты) клеточной мембраны, не изменяет их чувствительности к этопозиду.

**Выводы.** Наши собственные результаты и анализ данных других авторов позволяют полагать, что цитотоксический эффект этопозиды, доксорубицина, цисплатина и циклоплатамы не связан с активацией Fas-опосредованной клеточной гибели. При этом экспрессия FasL является следствием стресс-активируемых процессов адаптации, а блокирование лекарственно-индуцированной гибели клеток их преинкубацией с F(ab')<sub>2</sub>-фрагментами МКА анти-CD95 — результатом альтернативной активации «рецепторов смерти», обладающих функциональным дуализмом в отношении генерирования сигналов смерти/выживания.

*Е. В. Степанова, А. А. Вартамян, А. Ю. Барышников, М. Р. Личкницер*

## ВАСКУЛОГЕННАЯ МИМИКРИЯ IN VITRO: НОВЫЕ МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ АНГИОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛИ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Способность опухолевых клеток в отсутствие эндотелиальных клеток и фибробластов формировать высокоструктурированные васкулярные каналы, ограниченные базальной мембраной, или «васкулогенная мимикрия» (ВМ), является уникальной особенностью клеток с высококачественным клеточным фенотипом. Менее агрессивные опухолевые клетки таких структур не образуют. Подобные качества высокоагрессивные клетки приобретают в результате их способности возвращаться к эмбриональноподобному фенотипу.

Нами была разработана легко воспроизводимая модель формирования васкулярной сети, имитирующая ВМ *in vivo*. Было обнаружено, что васкулярную сеть формировали те клеточные линии, которые активно экспрессировали маркеры эндотелиальных клеток

(ЭК). Физические характеристики образованных структур — количество образовавшихся узлов, длина трубочек, степень ветвления — были практически одинаковы для клеток меланомы, рака молочной железы, рака яичников и повторяли рисунок сосудистой сети, образованной ЭК. Неожиданным, но стабильно воспроизводимым свойством ВМ оказалось заметное уменьшение количества клеток к моменту, когда образование сосудистой сети уже необратимо. Получен экспериментальный материал, позволяющий утверждать, что запуск программированной гибели клетки является необходимым для организации клеток в васкулярную сеть. Кроме сосудистоподобных структур опухолевые клетки в оптимизированных нами условиях формировали *in vitro* также тубулярные структуры.

Критический параметр для подобного поведения клеток — изначально высокая плотность посадки клеток.

На сегодняшний день неизвестно ни одного физиологического процесса — аналога ВМ у взрослых или детей. Практически формирование цитотрофобластами васкулярных каналов в плаценте является единственным

васкулогенным событием, встречающимся у человека. Этот факт открывает новые возможности воздействия на рост агрессивной опухоли с минимальным эффектом на нормальные физиологические процессы. Разработанный нами метод может быть использован для скрининга веществ на способность блокировать ВМ.

*Е. В. Толчева<sup>1</sup>, М. А. Кортава<sup>1</sup>, Т. Н. Палкина<sup>1</sup>, Н. С. Егорова<sup>2</sup>, Т. Б. Стойлова<sup>2</sup>,  
А. Ю. Суровой<sup>2</sup>, А. Ю. Барышников<sup>1</sup>*

## АНТИ-CD5-ИММУНОЛИПОСОМЫ: МОДИФИКАЦИЯ ПЭГИЛИРОВАННЫХ ЛИПОСОМ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ICO-80

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Недостатком липосомальных форм является их быстрая опсонизация при внутривенном введении и последующий захват клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Для защиты липосом от захвата клетками РЭС липосомальную поверхность обычно модифицируют гидрофильным полимером, таким как полиэтиленгликоль. Направленную доставку пространственно стабилизированных (пэгилированных) липосом к клеткам-мишеням обеспечивают присоединенные к поверхности липосом специфические лиганды. В качестве лиганда могут быть использованы углеводы, пептиды, белки и др.

**Цель работы** — подобрать оптимальные условия модификации моноклональных антител (МКА) ICO-80 активированным полиэтиленгликоль-фосфатидилэтаноломином (pNP-PEG-PE), проверить специфическую активность полученных иммунолипосом на клеточной линии MOLT-4.

**Материалы и методы.** В работе были использованы яичный фосфатидилхолин (PC) (Avanti Polar Lipids), холестерол (Chol) (Avanti Polar Lipids), полиоксипэтилен (MW 2000) — 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтаноломин (PEG-DOPE) (Avanti Polar Lipids), паранитрофенил-полиоксиэтилен (MW 2000) — DOPE (pNP-PEG<sub>3400</sub>-DOPE) (получен в Лаборато-

рии химии пептидов ИБХ РАН), моноклональные антитела ICO-80 (анти-CD5).

**Результаты.** Для получения конъюгата ICO-80 — PEG<sub>3400</sub>-DOPE было исследовано влияние pH, температуры и соотношения исходных реагентов на протекание реакции. В результате были подобраны оптимальные условия для получения конъюгата. Липосомы получали экструзией липосомальной суспензии через ядерные фильтры (последовательно через 400, 200 и 100 нм). Размер частиц контролировали с помощью Submicron Particle Sizer NICOMP-380. С целью модификации полученных пэгилированных липосом реакционную смесь, содержащую ICO-80 — PEG<sub>3400</sub>-DOPE, инкубировали с липосомами. Несвязавшиеся антитела отделяли диализом (использовали диализные мешки с размером пор 250 000 Да). Специфическую активность полученных ICO-80-липосом на клеточной линии MOLT-4 анализировали на проточном цитофлюориметре FACScalibur (Becton Dickinson). Результаты экспериментов показали, что антитела ICO-80, связанные с поверхностью липосом, сохраняют свою специфическую активность к T-клеточному антигену CD5.

**Выводы.** Таким образом, получены анти-CD5-иммунолипосомы и показано сохранение специфической активности антител, связанных с поверхностью липосом.

*Р. И. Якубовская, Т. А. Кармакова, Н. А. Волченко, Г. А. Франк, Л. В. Телегина,  
В. В. Соколов, В. И. Чиссов*

## ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЙ МУЦИНОПОДОБНЫЙ АНТИГЕН MUC1: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

*МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва*

MUC1, известный также как эпителиальный мембранный антиген (ЭМА), Ag4, CA15-3 антиген, эписиалин, является высокомолекулярным (>400 кДа)

трансмембранным гликопротеидом, в норме локализующимся в апикальной мембране клеток железистого эпителия. При опухолевой трансформации наблюдает-

ся aberrantное гликозилирование MUC1 и его высокое накопление в цитоплазме и на поверхности мембраны малигнизированных клеток.

На основании многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что MUC1 участвует в адгезии и миграции, в дифференцировке и пролиферации клеток, а также в иммунных реакциях и ангиогенезе. Физиологические функции MUC1 и его опухолеспецифические изменения делают этот антиген чрезвычайно важным объектом для изучения процессов, происходящих при малигнизации и опухолевой прогрессии, а также для разработки методов иммунотерапии и иммунодиагностики.

Антиген Ag4, впоследствии идентифицированный как MUC1, выделен нами из мембран жировых глобул женского молока (1982). К нему, совместно с проф. А. Ю. Барышниковым, получена серия моноклональных антител (1986), охарактеризована их специфич-

ность и показана диагностическая и терапевтическая пригодность одного из них — ИКО25. Так, в иммуногистохимических исследованиях установлено, что высокий уровень MUC1 в опухолевых тканях наблюдается при гистологически неблагоприятных формах рака молочной железы (РМЖ), а также в клетках неизменно-го покровного эпителия при рецидивах первично-множественного плоскоклеточного рака легкого. С использованием разработанной системы для конкурентного иммуноферментного анализа на основе ИКО25 выявлена корреляция уровня антигена MUC1 в сыворотке крови больных РМЖ с распространенностью опухолевого процесса. В экспериментальных исследованиях на мышах nude с гетеротрансплантатом рака толстой кишки человека показана терапевтическая эффективность ИКО25 и совместно с РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАНМ создан препарат, который находится в настоящее время во II фазе клинических испытаний.

*С. П. Ярмоненко, В. В. Мещерикова, Н. Н. Касаткина, А. А. Вайнсон*

## УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА РАДИО-ТЕРМОТЕРАПИИ ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ МЫШЕЙ ИНГИБИТОРОМ АНГИОГЕНЕЗА КАРТСЕЛЕМ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАНМ, Москва*

В настоящее время проводятся экспериментально-клинические исследования биологически активной добавки Картсел (АЕ-9411), сертифицированной во многих странах, включая Россию, в качестве ингибитора ангиогенеза.

Одним из звеньев многофакторного механизма противоопухолевого действия Картселя является подавление ангиогенеза на ранних этапах роста опухоли, что само по себе должно способствовать ингибированию последнего. В связи с этим логично ожидать, что проведение на этом фоне радио-термотерапии может привести к аддитивному повышению эффективности сочетанного воздействия.

**Методы и материалы.** Эксперименты, проведенные с целью проверки данного предположения, выполнены на двух экспериментальных моделях — меланоме В16 и карциноме легких Льюис, привитых в голень мышей.

**Результаты.** Картсель вводили в желудок по 0,4 мл или внутривенно по 0,2 мл ежедневно в течение месяца, начиная с 3-го дня после прививки опухолей. Сеанс лучевой и последующей термотерапии проводили через 6–8 дней после прививки, когда диаметр голени в месте прививки опухоли составлял 10 мм.

Локальное гамма-облучение новообразований проводили в дозе 20 Гр на установке АГАТ в дозе 20 Гр, а через 2 ч опухоли прогревали локально в течение 30 мин при температуре 41 °С на термостатируемой водяной бане. Динамику регрессии и рецидивирования опухолей прослеживали в течение 40 дней или до смерти животного.

Установлено, что время удвоения размеров меланомы В16 увеличивается с 9–12 дней после одной радио-термотерапии до 20–22 дней после радио-термотерапии, проводимой на фоне введения животным Картселя. Средняя продолжительность жизни мышей с меланомой В16 увеличивалась соответственно с 22–24 до 34–36 дней. Заметных отличий в модифицирующем действии препарата в зависимости от способа его введения не отмечено. Для карциномы Льюис модифицирующий эффект Картселя оказался менее выраженным.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о возможности усиления терморadiационного поражения опухолей с помощью изучаемого препарата Картселя, причем его эффективность варьирует для разных видов опухолей.

# НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Г. И. Борисов

## НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ (НЗТ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАСАТЕЛЬНОГО ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНАЛА ГЭК № 7 РЕАКТОРА ИР-8

ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

В 1981 г. в ИАЭ вместо реактора ИРТ-М был разработан и сооружен новый реактор ИР-8. Поток нейтронов в бериллиевом отражателе составил  $2,3 \cdot 10^{14}$  см<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>, а на

выходе из ГЭК достиг рекордного в стране значения  $1,8 \cdot 10^{10}$  см<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>, сравнимого с потоками одного из лучших в мире реакторов HFR в Гренобле мощностью 57 МВт.

Таблица 1

### Характеристики реакторов Московского региона России

Реактор	Атомный центр	Год пуска	Паспортная мощность, МВт	Максимальная плотность потока нейтронов, см <sup>-2</sup> с <sup>-1</sup>
ИР-8	РНЦ КИ	1981	8	2,3 · 10 <sup>14</sup>
ВВР-Ц	Филиал НИФХИ	1964	13	1,0 · 10 <sup>14</sup>
ИРТ	МИФИ Москва	1967 (1975)	2,5	3,0 · 10 <sup>13</sup>

Минимальная толщина бериллиевого отражателя активной зоны составила 30 см, а в области сквозного касательного ГЭК — 50 см. Расстояние от плоскости активной зоны до оси ГЭК диаметром 150 мм составляет 200 мм. Эта конфигурация по-

зволила разработать новый метод формирования пучков для НЗТ на тепловых и промежуточных нейтронах с использованием водородсодержащего рассеивателя, размещаемого в канале против активной зоны.

Таблица 2

### Спектральные и дозовые характеристики пучков нейтронов реактора с помощью бериллиевого и водородсодержащего рассеивателей и фильтра из кварца

Определяемая величина	Рассеиватель		
	Бериллий		Полиэтилен
	Без фильтра	Кварц	Без фильтра
Плотность потока тепловых нейтронов, отн. ед.	1,0	0,33	0,86*
Парциальный состав нейтронного излучения пучка, E <sub>n</sub> ≤ 0,4 эВ 0,4 эВ < E <sub>n</sub> ≤ 1 кэВ E <sub>n</sub> > 1 кэВ	71	94	76
	14	2,6	14
	15	3,4	10
Отношение потоков тепловых нейтронов и фотонов	10	25	84
Керма быстрых нейтронов E <sub>n</sub> 0,4 эВ, 10-12 Гр см <sup>2</sup>	6,2	6,8	1,9

\* При мощности реактора 8 МВт и использовании водородсодержащего рассеивателя плотность потока тепловых нейтронов на расстоянии 3 м от оси активной зоны составляет  $3,1 \cdot 10^9$  см<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>, а промежуточных —  $9,8 \cdot 10^8$  см<sup>-2</sup>·с<sup>-1</sup>.

Таким образом, реактор ИР-8 РНЦ КИ по своим конструктивным решениям, характеристикам и техни-

ческому состоянию является оптимальным в Московском регионе РФ для реализации НЗТ.



Г. И. Борисов<sup>1</sup>, М. А. Кумахов<sup>3</sup>, Р. И. Кондратенко<sup>1</sup>, Р. А. Спрышкова<sup>2</sup>

## РАСЧЕТНЫЕ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ИНВАЗИВНОЙ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ (ИНЗТ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАПИЛЛЯРНЫХ НЕЙТРОННО- ОПТИЧЕСКИХ СИСТЕМ (КНОС)

<sup>1</sup> ФГУ РИЦ «Курчатовский институт», Москва

<sup>2</sup> ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>3</sup> Институт рентгеновской оптики, Москва

При ИНЗТ облучаемый объект представляет собой практически идеальную ловушку для нейтронов. При этом количество нейтронов, попавших в объект через входное отверстие, равно количеству ядерных реакций, в которых происходит их поглощение.

С использованием этой модели и ядерных данных обо всех рассматриваемых нуклидах для нормальной биологической ткани и при введении дозообразующих препаратов в различных концентрациях на основе нуклидов <sup>10</sup>B, <sup>157</sup>Gd и <sup>235</sup>U теоретически рассчитаны следующие характеристики ИНЗТ (табл. 1):

— значения эффективных масс, облучаемых тепловыми нейтронами;

— энергии, поглощаемые в объекте при попадании одного теплового нейтрона;

— парциальные составы основных дозообразующих реакций;

— парциальные составы поглощенной дозы тепловых нейтронов основных дозообразующих реакций;

— количества тепловых нейтронов, необходимые для создания полной поглощенной дозы 5 Гр в фокусном пятне оптической системы;

— количество ядерных реакций нейтронов с дозообразующими нуклидами препаратов, приходящихся на одну клетку, из расчета размеров клетки 7×7×7 мкм.

Таблица 1

**Основные характеристики касательного горизонтального экспериментального канала (ГЭК № 7) реактора ИР-8 РИЦ «Курчатовский институт», параметры КНОС и данные о ИНЗТ**

Характеристики (ГЭК), параметры КНОС и данные о ИНЗТ	Числовые значения
Внутренний диаметр ГЭК № 7, мм	150
Плотность потока тепловых нейтронов на торце бериллиевого рассеивателя ГЭК № 7 при мощности реактора 8 МВт, см <sup>-2</sup> ·с <sup>-1</sup>	2,3·10 <sup>13</sup>
Площадь фокусного пятна КНОС, см <sup>2</sup>	0,28
Эффективная площадь входных отверстий КНОС, см <sup>2</sup>	12
Концентрация <sup>10</sup> B в опухоли, ppm	30
Эффективная масса облучаемой ткани, г	9,6
Энергия, поглощенная в объекте при захвате одного нейтрона, кэВ	675
Количество нейтронов, необходимое для создания в фокусном пятне дозы 5 Гр	4,5·10 <sup>11</sup>
Количество ядерных реакций тепловых нейтронов с <sup>10</sup> B в одной клетке	5
Время облучения, мин	30

Из полученных данных следует, что дозообразующий нуклид <sup>10</sup>B является не только оптимальным, но и единственным пригодным для ИНЗТ.

С использованием полученных результатов можно

оценить параметры КНОС, необходимые для реализации ИНЗТ на конкретных экспериментальных каналах исследовательских ядерных реакторов при различных площадях фокусных пятен КНОС.

Е. Ю. Григорьева<sup>1</sup>, Т. Г. Николаева<sup>1</sup>, Е. Ю. Колдаева<sup>1</sup>, В. А. Братцев<sup>2</sup>

## КИНЕТИКА КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ МЕЛАНОМЫ В16 ПРИ ДЕЙСТВИИ BSH - ПРЕПАРАТА ДЛЯ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Самый известный препарат — носитель бора-10 для нейтронно-захватной терапии (НЗТ) меркаптоундекагидрододекаборат ( $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , BSH) как правило рассматривают лишь в качестве поставщика бора в опухоль с целью реализации одного из основных условий НЗТ — получения необходимого для разрушения опухоли количества энергии внутри самой опухоли в соответствии с ядерной реакцией нейтронного захвата. Но при этом возможно влияние BSH как биологически активного химического соединения на функционирование опухолевой клетки.

**Цель работы** — изучить влияние BSH на кинетику клеточной популяции опухоли и клеточный цикл опухолевых клеток.

**Материалы и методы.** Кинетику клеточной популяции изучали на мышах с меланомой В16, подкожно трансплантированной мышам-самцам C57Bl/6, на основе анализа процентного содержания меланоцитов и ДНК-синтезирующих клеток от общего количества исследованных клеток опухоли. Раствор BSH (100 мкг В/г массы животного) вводили внутривентриально на 7-й день после перевивки. За 1 ч до умерщвления мышей вводили <sup>3</sup>Н-тимидин двум группам, третьей группе — равный объем физиологического раствора. Анализ кинетики ДНК-синтезирующих клеток проводили на препаратах, покрытых эмульсией «М», по числу меченных <sup>3</sup>Н-тимидином клеток (индекс меченых клеток). Распределение клеток в ткани опухоли по фазам клеточного цикла изучали по содержанию ДНК методом ДНК-цитофлуориметрического анализа. Водный

раствор BSH вводили внутривентриально однократно в дозах 50 и 150 мкг/г массы тела на 9–11-й день после инокуляции опухоли. Через 3, 12 и 24 ч опухоль у животных удаляли.

**Результаты.** Действие препарата через сутки после его введения в организм выражается в активации процессов пролиферации как в периферической, так и в центральной зонах опухоли. При этом процесс более выражен на периферии. Доля меченых клеток или индекс меченых ядер (ИМЯ) после введения BSH был в 2,6 раза выше, чем в контроле. Показано, что доля меланоцитов после введения BSH увеличилась в 2,7 раза по сравнению с контролем. К 3-м суткам после введения BSH в клетках меланомы достигается максимальное содержание меланоцитов. При испытываемых дозах BSH вызывал накопление опухолевых клеток в пресинтетической и синтетической фазах клеточного цикла в 1,5–2 раза большее, чем в контроле.

**Заключение.** Таким образом, в течение 24 ч препарат оказывал влияние на пролиферацию опухолевых клеток меланомы В16, увеличивая их долю в пресинтетической и синтетической фазах клеточного цикла. При этом воздействие препарата обратимо. Можно сделать выводы, что BSH стимулирует возрастание пула делящихся клеток меланомы (S+G2/M), делая ее более уязвимой для облучения. Результаты исследований свидетельствуют, что проведение <sup>10</sup>В-НЗТ на основе BSH наиболее рационально в течение первых суток после введения препарата не только по фармакокинетическим параметрам бора, но и по влиянию на пролиферацию.

К. Н. Зайцев<sup>1</sup>, В. И. Квасов<sup>1</sup>, А. А. Липенгольц<sup>1</sup>, В. Н. Кулаков<sup>2</sup>,  
А. А. Хохлов<sup>2</sup>, А. А. Портнов<sup>1</sup>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ <sup>10</sup>В И Gd В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ НЕЙТРОННО-АКТИВАЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ

<sup>1</sup> Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

<sup>2</sup> ГИЦ Институт биофизики, Москва

Определение концентрации гадолиния и <sup>10</sup>В в облучаемой мишени необходимо для расчета доз и разработки систем планирования при применении нейтронно-захватной терапии (НЗТ).

Препараты с гадолинием находят применение в НЗТ благодаря большому сечению захвата нейтронов ядрами <sup>157</sup>Gd. Гадопентат — основная субстанция препарата дипентаст, не имеющая хромофорных

групп, что делает невозможным проведение фармакокинетических исследований с использованием традиционных оптических методов анализа.

В основу разрабатываемых методик анализа взята реакция  $^{10}\text{B}(n, \alpha\gamma)^7\text{Li}$ . Нейтронно-активационный анализ (НАА) возможен по 3 радиоактивным продуктам активации нуклида —  $^{157}\text{Gd}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{161}\text{Gd}$ . Теоретически предел обнаружения может быть от 0,01 мкг по  $^{159}\text{Gd}$  до 0,2 мкг по  $^{161}\text{Gd}$ . В случае  $^{153}\text{Gd}$  достижение чувствительности анализа до 0,01 мкг требует выдержки образца после облучения до 20–30 дней при строгом контроле присутствия  $\gamma$ -линий. Нами были разработаны 2 варианта методик НАА на каналах ГЭК-4 и ВЭК-23 реактора ИРТ МИФИ с аналитическим радионуклидом  $^{161}\text{Gd}$  ( $\gamma$ -линии — 102,3 и 360,9 кэВ). Пределы обнаружения Gd составили соответ-

ственно 20 и 1 мкг. При модернизации  $\gamma$ -спектрометра чувствительность анализа может быть повышена. Продолжительность анализа — 20 мин.

Для обнаружения  $^{10}\text{B}$  в биологических тканях использован метод нейтронно-активационной радиографии (НААР). Метод основан на регистрации  $\alpha$ -частиц и ядер  $^7\text{Li}$  твердотельным детектором CR-39. Учет треков, образовавшихся в детекторе, осуществляли с использованием микроскопа, оснащенного фотокамерой, после обработки (травления) детектора. Образцы тканей предварительно переводились в раствор. Достигнутый предел обнаружения  $^{10}\text{B}$  — 1 мкг, что позволяет использовать метод в технологии НЗТ.

Разработанные методы определения  $^{10}\text{B}$  и Gd были использованы при изучении фармакокинетики препаратов Gd и бора.

*Е. Ю. Колдаева<sup>1</sup>, Е. Ю. Григорьева<sup>1</sup>, Н. Т. Кузнецов<sup>2</sup>, К. Ю. Жижин<sup>2</sup>*

## ОБЩАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛИПИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЛКИЛЬНОГО ТИПА ПРОИЗВОДНЫХ КЛОЗО-БОРАТ-АНИОНА НОВОГО КЛАССА СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ НЗТ У МЫШЕЙ C57BL/6

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> Институт общей и неорганической химии им. Курнакова РАН, Москва

Одним из принципиальных требований к препаратам — носителям бора для НЗТ является их низкая токсичность. Поэтому первичный скрининг соединений осуществляют в соответствии с принятым критерием отбора по общей токсичности:

- ЛД50 не ниже 25 мкг/г массы животного;
- МПД не ниже 10 мкг/г массы животного.

Изучены токсикологические характеристики трех липидных комплексов алкильного типа производных клозо-борат-аниона (1, 2, 3), содержащих соответственно 19, 16 и 51 % В-10 и различающихся боковыми активными группировками.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовали здоровых мышей-самцов C57Bl/6 массой 20–22 г. Соединения вводили внутрибрюшинно в 0,2 мл физиологического раствора. Испытывали дозы в интервале от 10 до 145 мг бора на 1 кг массы тела. Наблюдали за животными в течение месяца. Павших мышей вскрывали, оценивали выраженные изменения кожных покровов и внутренних органов. Выживших животных взвешивали, оценивали общее состояние и поведение. Определяли значения максимально переноси-

мой дозы (МПД), абсолютно смертельной дозы (ЛД100) и по методу Кербера рассчитывали среднесмертельную дозу (ЛД50).

**Результаты.** Соединения 1, 2 и 3 при введении в сублетальных дозах не вызывали видимых нарушений в состоянии и поведении животных. Для соединений 1 и 2 были определены МПД, равные 25 мг бора на 1 кг массы тела. Для соединения 3 МПД составляла 55 мг бора на 1 кг массы тела. Введение токсичных доз в течение 1-й недели вызывало развитие очаговой алопеции и кожных язв. При введении летальных доз смерть наступала в течение первых суток. На вскрытии: печень увеличена, серого цвета, тонкий кишечник желто-зеленого цвета, содержит кровь с примесью желто-зеленой окраски. На основании макрокартины вскрытия можно говорить о гепато- и энтеротоксичности соединений 1, 2, 3. Рассчитанные значения ЛД50 составляли 40 мг бора на 1 кг массы тела для соединений 1, 2 и 100 мг/кг для соединения 3.

**Выводы.** Все три соединения могут быть использованы для НЗТ опухолей с учетом существующей токсичности.

С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко, В. А. Ядровская

## ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЧЕНОГО МЕРКАПТОДОДЕКАБОРАТА НАТРИЯ ДЛЯ ЗАДАЧ НЕЙТРОННО- ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

**Задача** исследования — на основании изучения распределения в организме животных с опухолями меркаптододекабората натрия (BSH), меченого радиоактивным йодом, предложить алгоритм отбора экзогенных агентов, повышающих накопление  $^{10}\text{B}$  в опухоли, а также оптимизировать схему реализации нейтронно-захватной терапии (НЗТ).

**Материалы и методы.** BSH, меченный  $^{131}\text{I}$  ( $^{131}\text{I}$ -BSH), вводили внутривенно мышам-самцам линии C57Bl/6 с имплантированной под кожу бедра меланомой В16. Радиоактивность образцов ткани измеряли с помощью колодезного сцинтилляционного счетчика. Распределение  $^{131}\text{I}$ -BSH в целостном организме изучали с помощью гамма-камеры. В качестве агентов, потенциально влияющих на накопление соединения в опухоли, использовали глюкозную нагрузку (5 г/кг), локальный нагрев, воздействие на зону опухоли инфракрасного (ИК) или красного света.

**Результаты.** Показано, что введение глюкозы и локальный нагрев опухоли позволяет повысить туморотропность  $^{131}\text{I}$ -BSH приблизительно в 1,5 раза по сравнению с накоплением без воздействия. Воздействии ИК-излучения через 1 ч после введения меченого соединения позволило к 6 ч повысить накопление

$^{131}\text{I}$ -BSH в опухоли более чем в 3 раза. Однако при использовании всех исследованных агентов отмечается повышение накопления соединения в окружающих тканях (кожа, мышца, кровь).

**Выводы.** Изучение динамики накопления и выведения  $^{131}\text{I}$ -BSH из целостного организма мышей позволило предложить способ оценки концентрации  $^{10}\text{B}$  в опухоли и окружающих тканях *in vivo*. Полученные результаты легли в основу разработанной схемы реализации НЗТ.

Из исследованных нами модифицирующих агентов наибольшее увеличение накопления  $^{10}\text{B}$  в опухоли достигалось при локальном воздействии ИК-излучения на зону опухоли. Использование радиоизотопной метки борсодержащих соединений позволяет проводить отбор различных агентов, воздействие которых на организм способно увеличить накопление соединения в опухоли. Разработанный алгоритм реализации НЗТ позволяет устанавливать оптимальное время начала лучевого воздействия и рассчитывать ожидаемые поглощенные дозы в тканях для обеспечения индивидуального планирования НЗТ.

Работа поддержана грантом РФФИ-К № 04-04-97241.

В. Н. Кулаков<sup>1</sup>, Т. А. Насонова<sup>1</sup>, В. В. Мещерикова<sup>2</sup>, О. А. Добрынина<sup>1</sup>

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НЕЙТРОННО- ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup> ГНЦ Институт биофизики, Москва

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Оценка эффективности потенциальных препаратов для нейтронно-захватной терапии (НЗТ) — достаточно длительный и дорогостоящий процесс. В то же время остро ощущается необходимость новых препаратов для НЗТ, что позволит расширить возможности этого бинарного способа лучевой терапии. В процессе радиобиологических исследований на созданной экспериментальной базе НЗТ на реакторе ИРТ МИФИ был разработан метод оценки эффективности препаратов для НЗТ. Сущность его состоит в облучении су-

спензии или культуры опухолевых клеток, находящейся в суспензии с раствором изучаемого препарата, потоком тепловых нейтронов, введении облученной смеси животным и наблюдением за развитием опухоли. Предварительно проводились также исследования *in vitro* на культурах опухолевых клеток. Суспензию клеток с препаратом облучали потоком тепловых нейтронов. Критериями оценки в этом случае служили выживаемость клеток (ВК) и скорость роста колоний (СРК). ВК оценивали по способности клеток после

воздействия образовывать полноценные видимые глазом макроколонии (не менее 50 клеток на колонию), выросших из отдельных посеянных клеток, и определяли по соотношению количества выросших колоний в опытных и контрольных чашках (флаконах). СРК определяли путем подсчета количества клеток в микроколониях на 3–6-й день после воздействия в опытных и контрольных чашках, анализируя в каждой из них по 30 колоний. Была произведена оценка эффективности препаратов с  $^{10}\text{B}$  и гадолинием: боратные эфиры [ $^{10}\text{B}$ ]-борфенилаланина (БФА) с моносахари-

дами, натриевые соли бис(дикарболлид) кобальта (ДСС) и аминокислоты на его основе (ДСС-АК), Дипентаст и Магневист.

В экспериментах концентрации  $^{10}\text{B}$  и гадолиния в сравниваемых образцах была одинаковой. Эффективность изучаемых препаратов с бором уменьшалась в такой последовательности: ДСС-АК > ДСС > БФА-галактоза > БФА-фруктоза. Эффективность Дипентаста и Магневиста была практически одинаковой.

*Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ и РФТР.*

*В. Н. Митин<sup>1</sup>, В. Ф. Хохлов<sup>2</sup>, В. Н. Кулаков<sup>2</sup>, А. А. Портнов<sup>3</sup>, К. Н. Зайцев<sup>3</sup>,  
Н. Г. Козловская<sup>1</sup>, И. Н. Шейно<sup>2</sup>*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕХНОЛОГИИ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ НА СОБАКАХ СО СПОНТАННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГНЦ Институт биофизики, Москва

<sup>3</sup> Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

**Целью** предклинических исследований (ПИ) была оценка эффективности НЗТ на спонтанных опухолях у собак с различными стадиями опухолевого процесса. ПИ проводились на реакторе ИРТ МИФИ при системном и регионарном (в артерию, питающую опухоль) путях введения препарата.

**Материалы и методы.** Правильность выбора артерии контролировали рентгенологически с применением рентгеноконтрастного препарата. В качестве нейтрон-захватных агентов использовали боратные эфиры [ $^{10}\text{B}$ ]-L-борфенилаланина (ВРА). Препараты вводили в дозах от 140 до 330 мг/кг внутривенно и от 50 до 200 мг/кг регионарно в пересчете на ВРА.

**Результаты.** Исследования проводилось на 4 группах животных:

- 1) контрольной (облучение животных без опухоли нейтронным пучком реактора);
- 2) контрольной (облучение меланомы нейтронным пучком реактора);
- 3) контрольной: 3а — облучение меланомы гамма-излучением: 10–14 сеансов, суммарная доза — 40–50 Гр; 3б — хирургическое удаление меланомы, иммунотерапия;
- 4) опытной (облучение меланомы нейтронным

пучком с введенным ВРА): 4а — внутривенное введение; 4б — регионарное введение.

Отбор собак: осмотр врача-анестезиолога, клинический и биохимический анализы крови, цитологические исследования пункционно-биопсийного материала, рентгенограмм легких, УЗИ брюшной полости, ЭКГ. Продолжительность облучения — 90 мин при дозах около 20 Гр (без  $^{10}\text{B}$ ) и до 90 Гр (с  $^{10}\text{B}$ ), отношение концентраций  $^{10}\text{B}$  в опухолевой и нормальной тканях перед облучением было около 3. Полная регрессия опухоли после НЗТ наблюдалась в 86 % случаев. Воздействие на меланому только нейтронного пучка дает низкий терапевтический эффект — полная регрессия отмечена лишь в 1 случае. Продолжительность жизни собак составила 18 мес. после проведения БНЗТ, 7 мес. — после  $\gamma$ -терапии и 6 мес. — после облучения нейтронами, что соответствует 9, 3,5 и 3 годам жизни человека соответственно.

**Выводы.** Разработана новая технология лечения остеосаркомы, сочетающая НЗТ с хирургическим удалением пораженного фрагмента кости, иммуно- и химиотерапией. Лечение собаки со спонтанной остеосаркомой по такой схеме было успешным.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФТР и МНТЦ.*

М. Г. Найденов<sup>1</sup>, Г. И. Борисов<sup>2</sup>, Е. Ю. Колдаева<sup>1</sup>, Е. Ю. Григорьева<sup>1</sup>

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОРА В ПРОЦЕССЕ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ (НЗТ)

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва  
<sup>2</sup> ФГУ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Правильный выбор препаратов-носителей, оптимальных для нейтронно-захватной терапии (НЗТ) на <sup>10</sup>B, облучение экспериментальных животных нейтронами и подготовка к предклиническому применению НЗТ потребовали разработки простых и оперативных методов определения содержания нейтронно-захватных нуклидов в биологической ткани *in vitro* и *in vivo*, а также оценки поглощенной дозы в опухоли при проведении НЗТ.

**Материалы и методы.** Предлагаемый комплекс был разработан с использованием метода нейтронно-радиационного анализа, основанного на регистрации мгновенного гамма-излучения от ядерных реакций тепловых нейтронов на нуклидах нативных элементов биологической ткани и нейтронно-захватного нуклида <sup>10</sup>B — препарата с использованием в качестве внутреннего стандарта облучаемого объекта гамма-пика ядерной реакции на водороде ткани <sup>1</sup>H(n,γ)<sup>2</sup>H.

**Результаты.** Разработанный метод определения концентрации нейтронно-захватного нуклида <sup>10</sup>B по соотношению площадей пиков мгновенного гамма-из-

лучения <sup>10</sup>B и H(S<sub>γB</sub>/S<sub>γH</sub>) позволяет свести к минимуму процесс подготовки проб при фармакокинетических исследованиях новых нейтронно-захватных препаратов *in vitro*. Метод также позволяет контролировать содержание нейтронно-захватного элемента препарата (в нашем случае — <sup>10</sup>B) в процессе облучения экспериментальных и пролечиваемых животных нейтронами без взятия травматичных биопсийных (*in vivo*). Последнее особенно важно, поскольку позволяет вовремя прервать облучение при отсутствии <sup>10</sup>B в опухоли и избавить пациента от неоправданной дозовой нагрузки.

**Выводы.** Таким образом, разработанный способ непосредственного контроля тканевой и эквивалентной дозы тепловых нейтронов в процессе проведения НЗТ на тепловых нейтронах дает возможность оптимизировать дозу и сам процесс облучения.

Методы, которые разработаны для НЗТ на <sup>10</sup>B, могут быть использованы и для других потенциально пригодных для НЗТ элементов (Cd, Sm, Gd и др.), дающих мгновенное гамма-излучение при взаимодействии с тепловыми нейтронами.

А. А. Портнов<sup>1</sup>, В. Ф. Хохлов<sup>2</sup>, К. Н. Зайцев<sup>1</sup>, В. К. Сахаров<sup>1</sup>, И. Т. Третьяков<sup>3</sup>,  
Р. П. Каутбеков<sup>3</sup>, Г. А. Качересов<sup>3</sup>

## ПРОЕКТ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЫ ДЛЯ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА НА РЕАКТОРЕ ИРТ МИФИ

<sup>1</sup> Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

<sup>2</sup> ГИИЦ Институт биофизики, Москва

<sup>3</sup> Научно-исследовательский и конструкторский институт энерготехники им. Н. А. Дoleжалы, Москва

Для проведения экспериментальных и клинических исследований в области НЗТ необходимо иметь на одном реакторе 2 специализированных канала, что позволяет на одном реакторе проводить клинические и поисковые исследования. Подобным образом организован центр НЗТ в Массачусетском технологическом институте (Бостон, США). Канал ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ не может быть использован в клинике, где необходим поток эпитепловых нейтронов, что позволяет обрабатывать глубоколежащие опухоли и, прежде всего, опухоли головного мозга. Для решения этих проблем предложено создать облучающий блок для

клинических исследований НЗТ на канале ГЭК-1, проходящего через тепловую колонну. Расчетные характеристики полей излучений на выходе канала (мощность реактора — 2,5 МВт): поток тепловых нейтронов 1,5·10<sup>9</sup>н/см<sup>2</sup>с; поток эпитепловых нейтронов (0,5 эВ — 10 кэВ) 1,3·10<sup>9</sup>н/см<sup>2</sup>с; доза быстрых нейтронов/тепловой нейтрон 5,0·10<sup>-13</sup> Гр·см<sup>2</sup>; доза быстрых нейтронов/эпитепловой нейтрон 5,9·10<sup>-13</sup> Гр·см<sup>2</sup>; доза фотонов/тепловой нейтрон 4,3·10<sup>-13</sup> Гр·см<sup>2</sup>; доза фотонов/эпитепловой нейтрон 5,1·10<sup>-13</sup> Гр·см<sup>2</sup>.

Проект реконструкции включает в себя решение следующих задач:

— обеспечение потока эпитепловых нейтронов  $\phi_1 > 2 \cdot 10^9 \text{ н/см}^2\text{с}$  при сопутствующей суммарной дозе быстрых нейтронов и фотонов не более  $8 \cdot 10^{-13} \text{ Гр}$  на тепловой или эпитепловой нейтрон;

— проведение полномасштабных расчетных исследований с целью определения состава и геометрии зоны формирования пучка эпитепловых и тепловых нейтронов в тепловой колонне канала ГЭК-1;

— разработка подробной технической документации на реконструкцию;

— изготовление шибберного устройства и колли-

матора;

— демонтаж тепловой колонны и монтаж нового блока — формирователя спектра тепловых и эпитепловых нейтронов;

— измерение характеристик пучка нейтронов и проведение фантомных исследований;

— изучение новых нейтрон-захватных препаратов на новом пучке нейтронов;

— аттестация облучающей базы;

— изменение соотношения тепловых и эпитепловых нейтронов в пучке с помощью фильтров, содержащих  ${}^6\text{Li}$ .

*В. Ф. Хохлов<sup>1</sup>, А. А. Портнов<sup>2</sup>, К. Н. Зайцев<sup>2</sup>, В. К. Сахаров<sup>2</sup>, В. С. Трошин<sup>2</sup>,  
И. Н. Шейно<sup>1</sup>, В. Н. Кулаков<sup>1</sup>*

## СОЗДАНИЕ ПЕРВОЙ В РОССИИ БАЗЫ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА НА КАНАЛЕ ГЭК-4 ЯДЕРНОГО РЕАКТОРА ИРТ МИФИ

<sup>1</sup> ГНЦ Институт биофизики, Москва

<sup>2</sup> Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

Нейтронно-захватная терапия (НЗТ) — один из вариантов лучевой терапии злокачественных новообразований. НЗТ включает введение в опухоль нуклида с высоким сечением захвата тепловых нейтронов и последующее облучение опухоли потоком тепловых нейтронов. В результате захвата тепловых нейтронов ядрами нуклидов возникает вторичное излучение, поражающее клетки опухоли. Возможность лечения больших, множественных и радиорезистентных злокачественных опухолей является преимуществом НЗТ перед другими методами лучевой терапии.

В России специализированная база для экспериментальных исследований в области НЗТ отсутствовала. В результате реконструкции реактора ИРТ МИФИ (каналы ГЭК-3–5) на основе проведенных расчетных исследований было найдено и реализовано техническое решение, обеспечивающее создание экспериментального бокса для проведения исследований как на культурах клеток, так и с крупными лабораторными животными. Бокс с биологической защитой был спроектирован на основе результатов полномасштабных расчетов по программе MCNP-4b.

В результате проведенных измерений характеристик реконструированного канала реактора ИРТ МИФИ получены следующие параметры пучка нейтронов: поток тепловых нейтронов ( $E < 0,5 \text{ эВ}$ )  $\sim 1,0 \cdot 10^9 \text{ н/см}^2\text{с}$ ; доза быстрых ( $E > 10 \text{ кэВ}$ ) нейтронов/тепловой нейтрон  $5,3 \cdot 10^{-13} \text{ Гр}\cdot\text{см}^2$ ; доза фотонов/тепловой нейтрон  $1,5 \cdot 10^{-13} \text{ Гр}\cdot\text{см}^2$ .

Канал может быть использован для обработки поверхностных опухолей с глубиной залегания не более 2 см. Бокс оснащен системой подачи воздуха, телеметрической системой, обеспечивающей непрерывный контроль за положением животного и его физиологическими параметрами с выводом информации на мониторы, лазерным устройством для наведения пучка, подвижным столом для размещения животного, коммуникациями для подачи лекарственных средств и защитой с  ${}^6\text{Li}$  для экранирования тела животного. На этой установке проводятся предклинические исследования НЗТ.

*Исследования проводились при финансовой поддержке МНТЦ и РФТР.*



*И. Н. Шейно, В. Н. Кулаков, В. Ф. Хохлов*

## РАЗРАБОТКА СИСТЕМ ПЛАНИРОВАНИЯ В ДОЗ-САПЛИМЕНТАРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА

*ГНЦ Институт биофизики, Москва*

Нейтронно-захватная терапия (НЗТ) является одним из вариантов доз-саплиментарной терапии (ДСТ). При ее реализации дополнительное энерговыделение имеет место непосредственно в опухолевых тканях при использовании препаратов, содержащих нейтрон-захватные агенты ( $^{10}\text{B}$ ,  $^{157}\text{Gd}$ ) и накапливающихся в клетках опухоли. Другим вариантом ДСТ является фотон-захватная терапия, основанная на реакции фотопоглощения при рентгеновском облучении опухоли, насыщенной Gd- или Pt-содержащими препаратами. Схожие алгоритмы расчета доз в этих вариантах ДСТ позволяют использовать общую модель для системы планирования подобной лучевой терапии.

Исходными моделями для разработки системы планирования являются фармакокинетическая модель, позволяющая рассчитывать концентрации нейтрон/фотон-захватных агентов (бор, гадолиний, платина и др.) в органах и тканях, керма-факторы этих элементов, а также математическая модель определения действующего спектра ионизирующего излучения источника на опухоль и здоровые ткани.

Нами определены керма-факторы всех элементов, входящих в состав биологических тканей и препаратов, используемых в ДСТ. Разработаны расчетные модели определения действующего спектра излучений, основанные на эффективных методах решения уравнения переноса излучений.

В ДСТ используются внутривенный или интратуморальный способы введения препаратов. Нами разрабатываются фармакокинетические модели для этих способов введения.

В настоящее время задача создания системы планирования для интратуморального введения препаратов практически завершена. В докладе обсуждаются разработанные фармакокинетические модели и методы расчета доз в ДСТ. Ведутся исследования по созданию фармакокинетической модели для внутривенного пути введения препаратов и разработке соответствующей системы планирования.

*Исследования проводились при финансовой поддержке МНТЦ и РФТР.*

*В. А. Ядровская, С. Н. Корякин, С. Е. Ульяненко*

## ФАРМАКОКИНЕТИКА СОЕДИНЕНИЙ, МЕЧЕННЫХ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ, ДЛЯ НЕЙТРОННО-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск*

**Задачи** исследования — изучить распределение в организме животных с опухолями производных додекабората, меченных радиоактивным йодом. Сравнить кинетику накопления и выведения меченых соединений с распределением их немеченых аналогов. Оценить возможность использования меченого меркаптододекабората натрия для задач нейтронно-захватной терапии (НЗТ).

**Материалы и методы.** В работе были использованы мыши-самцы линии С57В1/6 с имплантированной под кожу бедра меланомой В16. В качестве борсодержащих соединений использовали меркаптододекаборат натрия (BSH) и родандодекаборат натрия (BSCN),

меченные  $^{131}\text{I}$ . Радиоактивность биологического материала измеряли с помощью колодезного сцинтилляционного счетчика и гамма-камеры. Данные о распределении BSH из организма мышей были предоставлены Р. А. Спрышковой (ГУ РОИЦ, г. Москва).  $^{131}\text{I}$ -BSH и  $^{131}\text{I}$ -BSCN синтезированы совместно с В. А. Братцевым (ГНИИ ХТЭОС, г. Москва).

**Результаты.** Установлено, что количественное соотношение между введенной в организм концентрацией бора и радиоактивностью йода не изменялось во всем диапазоне исследования, т. е.  $^{131}\text{I}$ -BSH и  $^{131}\text{I}$ -BSCN обладают биостабильной связью бор-йод. Сравнение распределения  $^{131}\text{I}$ -BSH с распределением

его немеченого аналога показало, что кинетические кривые распределения этих соединений имеют одинаковые профили. Коэффициент корреляции для крови и опухоли составил 0,98, для кожи — 0,94 ( $p < 0,001$ ). Изучение фармакокинетики  $^{131}\text{I}$ -BSH и  $^{131}\text{I}$ -BSCN показало, что начиная с 6 ч после введения соединений содержание  $^{131}\text{I}$ -BSCN в опухоли значительно превышает содержание  $^{131}\text{I}$ -BSH (в 1,9, 4,5 и 6,8 раз через 6, 12 и 24 ч соответственно), что согласуется с данными Р. А. Спрышковой

**Выводы.** Анализ распределения  $^{131}\text{I}$ -BSH, введенного в индикаторных количествах, и BSH, введенного

в терапевтической дозе, показал возможность использования фармакокинетических параметров меченого соединения для экстраполяции данных на кинетику его немеченого аналога. Установлено, что  $^{131}\text{I}$ -BSCN превосходит  $^{131}\text{I}$ -BSH не только по абсолютному накоплению бора в мышечной меланоме, но также по отношению содержания препарата в опухоли и окружающих тканях. На примере использования меченных  $^{131}\text{I}$  производных додекабората показана целесообразность применения радиоизотопной метки в дальнейших исследованиях для решения задач, связанных с повышением эффективности НЗТ.

# ХИМИОТЕРАПИЯ

*Н. В. Андропова<sup>1</sup>, Е. М. Трещалина<sup>1</sup>, А. Л. Николаев<sup>2</sup>, Д. В. Филоненко<sup>2</sup>, А. В. Гопин<sup>2</sup>,  
О. Л. Калия<sup>3</sup>, Г. Н. Ворожцов<sup>3</sup>*

## СОЧЕТАНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ХИМИОТЕРАПИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup> ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

Ультразвуковая гипертермия (УЗ-ГТ) используется для лечения рака предстательной железы. Нами разрабатывается сонодинамическая ультразвуковая гипертермотерапия, которая заключается в сочетании УЗ-ГТ с различными противоопухолевыми цитостатиками.

**Материалы и методы.** УЗ-ГТ индуцировали с помощью модифицированной для мышей установки УСДТ-м. Параметры: 1-й облучатель 1,0 Вт/см<sup>2</sup> с частотой 0,88 МГц; 2-й облучатель 2,0 Вт/см<sup>2</sup> с частотой 2,64 МГц. Время воздействия 10 мин под контролем термометрии. Опыты проведены на в/м перевитой меланоме В16 мышей при температуре контактной среды (КС, вода) 40±0,2 °С. Использованы развившиеся опухоли среднего объема  $V_{cp} = 0,8-1,2$  см<sup>3</sup>. Противоопухолевый препарат гемзар вводили мышам за 15 мин до УЗ-ГТ однократно внутривенно в дозе 200 мг/кг. О терапевтическом успехе комбинации судили по коэффициенту усиления противоопухолевого эффекта (К), рассчитанному по формуле  $K = \tau_{опыта} / \tau_{контроля}$ , где  $\tau$  —

время удвоения  $V_{cp}$  опухоли. Отсроченный эффект оценивали по продолжительности жизни мышей, рассчитываемая Т/С (%).

**Результаты.** Показано, что при температуре КС=40 °С в течение первых 5 мин в опухоли индуцировалась ГТ=44–45 °С, в течение последующих 5 мин температура оставалась стабильной. Эффективность одной УЗ-ГТ описывается как К=2,4, Т/С=116 %. Один гемзар был неактивен на развившейся опухоли. Эффективность сонодинамической УЗ-ГТ при введении гемзара описывается как К=4,8, Т/С=145 %, побочные эффекты — местновоспалительная реакция на локальное УЗ-воздействие.

**Выводы.** Использование УЗ-ГТ в онкологии имеет перспективы не только в монорежиме, но и в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Сочетание УЗ-ГТ с цитостатиком (на примере гемзара) дает усиление противоопухолевого действия в 2 раза как в отношении первичного узла, так и по продолжительности жизни без усиления токсичности.

*Г. Н. Апрышко<sup>1</sup>, Н. П. Ермакова<sup>1</sup>, А. М. Козлов<sup>1</sup>, Н. А. Лесная<sup>1</sup>, В. А. Исаев<sup>2</sup>*

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИКАНЦЕРОГЕННОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПИЩЕВОГО ПРОДУКТА "ЭЙКОНОЛ"

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> НПП «Тринита», Москва

**Задача** исследования — оценить антиканцерогенную и противоопухолевую активность получаемого из тканей рыб пищевого масла «Эйконол», содержащего не менее 12 % эйкозапентаеновой и столько же докозагексаеновой кислот и следовые количества жирорастворимых витаминов.

**Материалы и методы.** Антиканцерогенный эффект оценивали в опытах по индукции у крыс опухолей молочных желез внутривенными введениями 4-

кратно с недельным перерывом 2 мг диметилбенз(б)антрацена. Эйконол добавляли в корм в количестве 10 или 20 % начиная за 15 дней до 1-го введения канцерогена и до конца наблюдения, которое составляло 8 мес. после начала индукции опухолей. При оценке лечебного эффекта эйконол начинали добавлять в корм после появления у крыс опухолей объемом около 2500 мм<sup>3</sup>. Противоопухолевое действие эйконола на перевиваемые опухоли оценивали на мышцах с адено-

карциномой молочной железы Ca755, аденокарциномой толстой кишки АКАТОЛ, раком легкого Льюис и РЛ67, саркомой 37, меланомой В16, добавляя его в корм либо вводя в желудок через зонд в дозах 0,05–1,0 мл на мышь. Противоопухолевый эффект оценивали по стандартной методике.

**Результаты.** Выявлена способность эйконола увеличивать латентный период возникновения индуцированных опухолей и уменьшать среднее количество опухолей, развившихся у одной крысы. Имели место единичные случаи кратковременной (3–4 нед.) стабилизации и регрессии индуцированных опухолей, чего не наблюдалось в контрольной группе. Более выраженным было влияние на продолжительность жизни крыс с индуцированными опухолями: из крыс, получавших с кормом 10 и 20 % эйконола, более 7 мес. прожили 75 и 62 % соответственно, из контрольных — только 12,5 %. Наблюдали антика-

хектическое действие эйконола на крыс с индуцированными опухолями. У мышей с опухолью АКАТОЛ эйконол увеличивал продолжительность жизни на 41 % и в небольшой степени (до 58 %) кратковременно тормозил рост опухоли, значительно (до 96 %), но кратковременно (примерно в течение 8 дней) тормозил рост аденокарциномы Ca755. В небольшой степени (до 37 %) эйконол ингибировал метастазирование рака легкого Льюис на фоне хирургического удаления первичного опухолевого узла. На меланому В16, саркому 37 и рак легкого РЛ67 эйконол значимого действия не оказывал. Токсического действия эйконола не наблюдали.

**Выводы.** Результаты данного исследования свидетельствуют о способности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и содержащих их продуктов ингибировать возникновение и рост экспериментальных опухолей.

Г. Н. Апрышко<sup>1</sup>, В. В. Решетникова<sup>1</sup>, Д. А. Филимонов<sup>2</sup>, А. А. Лагунин<sup>2</sup>, В. В. Поройков<sup>2</sup>

## КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГУ НИИ БМХ им. В. Н. Ореховича РАМН, Москва

Современное направление разработки новых противоопухолевых лекарств — поиск таргетных препаратов, взаимодействующих с молекулярно-биологическими процессами и мишенями, специфическими для злокачественных клеток, одной из возможностей ускорения которого является компьютерное прогнозирование специфических биохимических механизмов действия по структурной формуле вещества.

**Задача** исследования — провести компьютерный прогноз ряда биохимических механизмов действия для низкомолекулярных противоопухолевых веществ по их структурной формуле.

**Материалы и методы.** Прогноз проводили для веществ, структурные формулы которых извлекали из корпоративной базы данных РОНЦ по противоопухолевым агентам формата MDL, с помощью разработанной в НИИ БМХ программы PASS, прогнозирующей для новых веществ со средней точностью 85 % одновременно около 1000 разных фармакологических эффектов и механизмов биологической активности, в т. ч. взаимодействие с известными молекулярными мишенями для противоопухолевых агентов. Для формирования комплекса прогнозируемых механизмов действия проводили системный анализ современного состояния молекулярной биологии злокачественного роста, возможностей и ограничений программы PASS.

**Результаты.** В комплекс прогнозируемых механизмов действия включены как классические для противоопухолевых веществ (алкилирующий, антиметаболический, антимиотический, интеркалирующий ДНК) механизмы, для которых число молекул в обучающем массиве PASS составляет по несколько сотен, а ошибка прогноза — около 10–15 %, так и биохимические механизмы и молекулярные мишени, для которых или содержание молекул в обучающем массиве относительно невелико (десятки веществ), или ошибка прогноза около 20 % (ингибитор ангиогенеза, антагонист факторов роста, агонист или антагонист гормонов, агонист или индуктор интерферона, ингибиторы рецепторов разных типов, ферментов сигнальной трансдукции, метаболизма нуклеотидов). Проанализированы связи между прогнозируемыми механизмами действия, определенной экспериментальным путем цитотоксичностью *in vitro* и спектром противоопухолевой активности *in vivo* для веществ разных химических классов.

**Выводы.** Апробированная методика может использоваться на этапе доэкспериментального (*in silico*) скрининга низкомолекулярных противоопухолевых агентов и для оптимизации схем экспериментального изучения новых веществ.

Д. Ю. Блохин

## ПРИЧИНЫ ОГРАНИЧЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПОЗИЦИИ КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Несмотря на расширяющийся арсенал противоопухолевых лекарственных средств, современное состояние консервативных методов лечения злокачественных опухолей далеко от совершенства. Наиболее серьезным препятствием к повышению эффективности специфической терапии опухолей по-прежнему остается фенотип множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток, причем не только формирующийся в процессе предшествующего лечения онкологических больных, но и возникающий в ряде случаев спонтанно, в результате индивидуальных особенностей опухолевой прогрессии у больных, ранее не получавших противоопухолевой терапии.

Традиционно фенотип МЛУ связывают с гиперэкспрессией или гиперфункцией трансмембранных белков-переносчиков (ABC-транспортеры Pgp, MRP и BCRP), активно выбрасывающих из клеток-мишеней проникшие в них извне ксенобиотики, а также цитозольные белки LRP/MVP, секвстрирующие внутриклеточное распределение цитотоксинов. Показана стресс-индуцируемая природа гиперэкспрессии ABC-транспортеров.

Современная концепция механизмов цитотоксичности противоопухолевой терапии отводит центральную роль в ее суммарном эффекте феномену активации программы гибели клеток. Обратимое или необра-

тимое подавление программы гибели (супрессия про-и/или активация антиапоптогенных сигналов) ведет к формированию фенотипа МЛУ, а восстановление *status quo* (например, средствами генной терапии) повышает чувствительность клеток к противоопухолевым воздействиям.

Утрата отдельной клеткой в процессе опухолевой прогрессии программы собственной гибели сопровождается появлением мультирезистентного клона, клетки которого не способны к самоликвидации даже при наличии у них генетических повреждений, что может являться одной из причин формирования клеточного полиморфизма опухолей, в т. ч. анеуплоидии. Клетки с необратимо утраченной программой гибели перестают быть мишенями для средств противоопухолевой терапии. Такая ситуация — закономерное следствие применяющейся до настоящего времени системы отбора *in vitro* противоопухолевых средств: химические соединения, выбранные в качестве эффективных индукторов/активаторов программы клеточной гибели, оказываются малоактивными при ее репрессии.

Противоопухолевые средства с принципиально иными видами специфической активности могут быть найдены при использовании для скрининга *in vitro* клеточных культур с устойчиво репрессированной или полностью утраченной программой гибели клеток.

Л. З. Болиева<sup>1</sup>, А. В. Сергеев<sup>2</sup>, Ф. К. Джисоев<sup>1</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ С АНТИКАНЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ФИБРОАДЕНОМАТОЗОМ (ФАМ) МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

<sup>1</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В последние годы активно развивается новое профилактическое направление — химиопрофилактика рака, которое предполагает использование биологически активных веществ, способных ингибировать процесс канцерогенеза на стадиях инициации и/или промоции. В многочисленных экспериментальных и эпидемиоло-

гических исследованиях показан превентивный эффект применения витаминов Е, С, бета-каротина, селена в отношении злокачественных новообразований разной локализации. Профилактическое действие данных микронутриентов связывают, прежде всего, с их антиоксидантной активностью. Препарат Солодка разработан на

основе лиофилизированного экстракта из корня солодки голой и, по данным литературы, обладает антиоксидантическими, антиэстрогенными, противовоспалительными, антиканцерогенными свойствами.

**Цель работы** — изучить клиническую эффективность медикаментозного комплекса препаратов, обладающих антиканцерогенной активностью, у больных ФАМ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 130 больных ФАМ. Они были разделены на 2 возрастные группы: в первую вошли 32 женщины активного репродуктивного возраста (18–35 лет), во вторую — 98 женщин позднего репродуктивного возраста (36–45 лет). Пациентки принимали Каскатол (комплексный препарат, содержащий бета-каротин, витамины Е, С) по 3 драже в день, Неоселен — в дозе, эквивалентной 50 мкг селена в сутки, Солодку — по 4 драже в день непрерывно в течение 3 мес., ЭДАС-927 — по 5–7 гранул 3 раза в день в течение месяца. Эффективность медикаментозного комплекса оценивали по клинической и эхографической динамике па-

тологических изменений в молочных железах через 3 мес. после начала лечения.

**Результаты.** В результате проведенного лечения уменьшение субъективных проявлений мастопатии, таких как масталгия, синдром предменструального напряжения, отмечали 29 (90,6 %) женщин 1-й группы и 86 (87,8 %) — 2-й группы. По данным пальпаторного обследования, объективные признаки ФАМ уменьшились у 78,1 % больных 1-й группы и у 75,5 % пациенток 2-й группы. По данным эхографии, через 3 мес. приема препаратов положительные результаты были отмечены в 1-й группе у 78,1 %, во 2-й — у 74,5 % больных. Побочных эффектов проводимой терапии не выявлено.

**Выводы.** Эффективность комплексного применения Каскатола, селенита натрия и Солодки сопоставима с эффективностью используемых в настоящее время схем негормонального лечения ФАМ. Ввиду наличия у препаратов антиканцерогенной активности представляется перспективным их использование в терапии больных ФАМ с целью снижения риска развития рака молочной железы.

*И. С. Буренин, Н. И. Полянская, З. В. Кузьмина*

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МИЦЕЛИАЛЬНЫХ ГРИБОВ И ОБЛАДАЮЩИХ ВЫРАЖЕННЫМИ АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

В последние годы в медицине все шире используются соединения, обладающие высокой антиоксидантной активностью. В этом отношении особый интерес вызывают каротиноиды грибов, которые, благодаря наличию системы сопряженных двойных связей, являются мощными природными антиоксидантами и находят применение для лечения сердечно-сосудистых, глазных онкологических заболеваний. Исторически сложилось так, что первоначально как природный антиоксидант из каротиноидов использовали каротин, который научились получать биотехнологическим методом из грибов. А в конце 20-го столетия начались исследования по использованию в медицине другого каротиноида — ликопина как средства, задерживающего развитие рака простаты.

Изучали противоопухолевый эффект субстанции ликопина, полученного в Институте микробиологии РАН на модели рака предстательной железы. Исследования проводили на крысах-самцах линии АС1 с перевитой опухолью предстательной железы, полученной

из индуцированных новообразований. Крыс принудительно кормили суспензией ликопина в масле в дозе 0,1, 0,2 и 2,5 мг/кг. Крысы контрольной группы получали 0,2 мл растительного масла. Кормление начинали на следующий день после перевивки 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Показано, что наибольший противоопухолевый эффект получен у животных, которым давали ликопин в дозе 2,5 мг/кг. Процент торможения роста опухоли (ТРО) в этой группе составил 62 %, а при кормлении в дозе 0,1 и 0,2 мг/кг ТРО составил 17 и 23 % соответственно.

Таким образом, полученные данные о противоопухолевом действии ликопинов открывают новые возможности изучения приоритетных схем новых каротиноидов типа ликопина для лечения гормонозависимых опухолей. В дальнейшем требуется отработка доз и режима введения ликопинов, разработка лекарственной формы, удобной для лечения, и совершенствование схем полиэндокринотерапии.

*А. А. Вайнсон, В. В. Мещерикова, Н. Н. Касаткина*

## **ОЦЕНКА РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АРГЛАБИНА НА МОДЕЛИ ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ И НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ МЫШЕЙ**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Арглабин — гидрохлорид диметиларглабина, лактона, выделенного в Институте фитохимии Казахстана из полыни гладкой. Он предложен в качестве противоопухолевого препарата и агента, усиливающего эффект лучевой терапии. В связи с испытанием препарата при лучевой терапии онкологических больных в РОНЦ РАМН возникла необходимость предварительного изучения его радиомодифицирующего действия в отношении перевивных опухолей и нормальных тканей мышей.

Эксперименты проведены на карциноме Эрлиха и меланоме В16, привитых в мышцу голени мышей; моделью нормальных тканей служила кожа стопы белых мышей Balb. Опухоли и концы лапок подвергали локальному облучению на терапевтической гамма-установке АГАТ, которая была снабжена стендом с коллиматорами, полностью защищавшими от облучения тело животного. Мощность дозы облучения при проведении экспериментов оставляла 1,66–1,64 Гр/мин.

Арглабин вводили внутривенно в физиологическом растворе в дозе 10 мг/кг за 30 мин до начала облучения, которое проводили в дозах 20 и 25 Гр. Критерием эффективности лучевого воздействия на опухоли служила динамика изменения объема голени, измеряе-

мого в течение месяца после воздействия, и динамика нарастания и спада лучевых реакций кожи, оцениваемая в течение 40 дней по общепринятой шкале.

После облучения солидной карциномы Эрлиха на фоне введения арглабина регрессия опухолей усиливалась, а их рост возобновлялся позднее. Динамика регрессии практически совпадала у животных, опухоли которых были облучены в дозе 25 Гр без препарата и в дозе 20 Гр на фоне введения арглабина. Это позволяет оценить радиосенсибилизирующий эффект арглабина в отношении опухоли как равный  $\approx 1,25$ . Для меланомы В16 также получено увеличение степени лучевой регрессии в 1,2–1,3 раза. При изучении модифицирующего действия арглабина на лучевые реакции кожи установлено, что динамика и выраженность лучевых реакций при облучении в дозе как 20, так и 25 Гр были практически идентичны в контроле и группах с предварительным введением арглабина, что указывает на отсутствие его сенсибилизирующего действия в отношении кожи.

Таким образом, арглабин может рассматриваться как препарат, обладающий радиосенсибилизирующим действием для опухолей и не усиливающий лучевые реакции нормальных тканей.

*В. В. Вальский*

## **ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛЫХ ДОЗ 5-ФТОРУРАЦИЛА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ**

*НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва*

Локальное контактное облучение (брахитерапия) увеальной меланомы, как показывают многочисленные наблюдения, характеризуется более благоприятным прогнозом для жизни — 5-летний период переживают более 88 % леченых больных, в то время как после энуклеации этот показатель составляет 70–77,5 %. Считается, что брахитерапия показана при толщине опухоли до 6,5 мм, а при юкстапапиллярной локализации — до 3 мм. Учитывая вышесказанное, актуальным является поиск путей повышения эффективности

и расширение показаний для органосохранного лечения меланом хориоидеи.

**Материал и методы.** Комбинированное лечение получали 30 больных меланомой хориоидеи в возрасте от 17 до 72 лет, из них у 19 больных (1-я группа) опухоль располагалась юкста- и парапапиллярно. Средняя проминенция новообразования в 1-й группе составила 5,2 мм (от 1,6 до 7,3 мм) и 7,5 мм (от 1,5 до 10 мм) — во 2-й группе. Брахитерапию проводили по стандартной методике, расчетная доза на верхушке

опухоли составляла 90–140 Гр. 125 мг 5-фторурацила в 250 мл физиологического раствора вводили внутривенно в течение часа. Сроки введения: 2 дня до начала облучения, на протяжении всех дней облучения и 2 дня после окончания брахитерапии. Суммарная доза 5-фторурацила составила от 1,125 до 2,125 г.

**Результаты.** Срок наблюдения за леченными больными составил от 3 до 12 мес. Проанализированы результаты, полученные через 3 мес. после окончания комбинированной терапии. Уменьшение про-

миненции меланомы получено у всех больных. В 1-й группе толщина опухоли сократилась в среднем на 53 % (от 15 до 78 %), во 2-й группе — в среднем на 38 % (от 5 до 66 %). Осложнений на введение 5-фторурацила не было.

**Выводы.** Полученные результаты использования малых доз 5-фторурацила в комбинации с брахитерапией позволяют расширить показания для органосохранного лечения увеальной меланомы, в т. ч. при юкстапапиллярной локализации опухоли.

*С. М. Галачиев<sup>1</sup>, Ф. К. Джиоев<sup>1</sup>, А. В. Сергеев<sup>2</sup>*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕЛЕНИТА НАТРИЯ И ОКИСИ ЦИНКА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЦА

<sup>1</sup> Северо-осетинская государственная медицинская академия, Владивосток

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

**Задачи исследования.** Свинец (СВ) попадает в окружающую среду, главным образом, при бытовом и промышленном сжигании газа, мазута, нефти, бензина, угля. Это привело к превращению свинцового отравления из области профессиональных заболеваний в разряд экопатологий. СВ включен в список загрязняющих веществ ВОЗ и ЮНЕП как токсический металл 1-го класса опасности.

**Целью** настоящей работы явилось экспериментальное изучение возможности фармакологической коррекции токсического действия СВ эссенциальными микроэлементами — селеном и цинком.

**Материалы и методы.** Работа проводилась на 140 крысах-самцах линии Вистар. Животные были разделены на 4 группы. 1-я группа — контрольная. Крысы 2-й группы получали ежедневно с кормом 30 мг/кг ацетата свинца (АСВ); 3-я группа, кроме АСВ, получала 2 раза в неделю 0,4 мг/кг селенита натрия (СН); 4-я группа получала АСВ и 2 раза в неделю 5 мг/кг окиси цинка (ОЦ). Продолжительность эксперимента составила 12 мес. Содержание малонового диальдегида (МДА) и активность ферментов ПОЛ в сыворотке крови определяли по общепринятым методам. Содержа-

ние СВ в тканях определяли на масс-спектрометре.

**Результаты.** Включение СН и ОЦ в рацион крыс на фоне хронической свинцовой интоксикации снижало общетоксическое действие СВ, что проявлялось в повышении показателей выживаемости, прироста массы тела животных, ослаблении тяжести анемии, снижении концентрации МДА и повышении активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, повышении концентрации тиоловых групп и снижении концентрации СВ в тканях печени и костях. В контроле до конца эксперимента дожили 85 % животных, во 2, 3 и 4-й группах — 42,5, 67,5 и 55,0 % соответственно. В контроле масса тела животных за 12 мес. увеличилась на 102 %, а у крыс 2, 3 и 4-й групп — на 56,9, 76,8 и 68,6 % соответственно. Через 12 мес. содержание гемоглобина и эритроцитов у крыс 2-й группы снизилось на 41,6 и 39,6 % по сравнению с контролем, тогда как в 3-й и 4-й группах это снижение было достоверно ниже на 15–25 %.

**Выводы.** СН и ОЦ ослабляют тяжесть хронической свинцовой интоксикации и могут быть рекомендованы для включения в число профилактических препаратов.



*С. М. Гогин, В. М. Матросов, М. И. Афанасьев*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПОЛИДАН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙКОПЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

*Костромской областной онкологической диспансер*

**Задача** исследования — оценить эффективность отечественного препарата полидан (Polydanum Natrii Nucleospermatitis) в качестве стимулятора лейкопоза при цитостатической терапии.

**Материалы и методы.** Были изучены результаты обследования больных, получавших цитостатическое лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ) — 21 пациентка, рака яичников (РЯ) и эндометрия (РЭ) — 9 пациенток, лимфогранулематоза (ЛГМ) и лимфосаркомы — 12 пациентов, сарком мягких тканей (СМТ) — 4. Всего 46 человек.

Больные были условно разделены на группы по количеству проведенных курсов химиотерапии следующим образом: менее 3 курсов — 14 человек; от 4 до 6 курсов — 22 человека; более 6 курсов — 10 человек.

Было выделено 2 подгруппы по уровню лейкоцитов в крови перед началом и на следующий день после введения препаратов:  $L < 2000$  — 24 пациента;  $L > 2000$  — 22.

Проведено также распределение на 2 подгруппы по возрасту: до 50 лет — 18 больных; 50 лет и старше — 28.

Полидан вводился в дозе 5,0 п/к или в/м однократно или с интервалом в 72 ч.

**Результаты.** У пациентов в возрастной группе до 50 лет и количеством курсов 1–3 лейкопения была, как правило, не менее 2000 и достаточно было однократного введения для повышения на следующий день

уровня лейкоцитов в крови более 3000. В группе старше 50 лет и с лейкопенией менее 2000, а также количеством курсов ПХТ более 6 однократного введения препарата было недостаточно, требовалось повторное введение через 72 ч. Следует отметить, что третьего введения не потребовалось ни в одном из случаев. Уровень лейкоцитов поднимался выше 3000.

У больных с количеством курсов 4–6 в обеих возрастных группах при различных локализациях злокачественных опухолей число однократных и двукратных введений препарата было одинаковым. Необходимо отметить, что, как правило, повторные введения полидана требовались больным, получающим многокомпонентные схемы ПХТ при системной патологии.

### **Выводы.**

1. Применение препарата полидан позволяет быстро справиться с лейкопенией, вызванной ПХТ, значительно сокращает сроки восстановления показателей крови и позволяет выдерживать интервалы между курсами лечения, а также избавляет от необходимости гемотрансфузионной терапии.

2. Экономическая эффективность в сравнении с аналогичным препаратом лейкомакс (могломостим), выпускаемым Sandos Schering Plough, при однократном применении составляет: полидан — 1, лейкомакс — 3. Таким образом, лечение в 3 раза дешевле, что особенно актуально при дефиците бюджета на местах.

*А. К. Голомидова, Т. А. Богуш, А. Б. Бердалин, А. В. Мареева, Ю. А. Кинзирская, А. Ю. Барышников*

## ФУНКЦИОНАЛЬНО АКТИВНЫЙ MRP-ПОКАЗАТЕЛЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТКАНИ ЛЕГКОГО МЫШЕЙ К КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Участие ABC-транспортёров — маркеров множественной лекарственной резистентности в защите нормальных тканей от воздействия токсических веществ, в т. ч. и канцерогенов, — является безусловно доказанным фактом. Однако связь функциональной активности

отдельных транспортных белков с процессом канцерогенеза разных органов и тканей не столь очевидна и является предметом активного изучения, т. к. к настоящему времени описано значительное число химических соединений, являющихся канцерогенными для человека.

**Цель** настоящего исследования — изучение роли функциональной активности двух представителей ABC-транспортеров (Pgp и MRP) в процессе канцерогенеза легких у мышей.

**Материалы и методы.** Функциональную активность Pgp и MRP оценивали методом проточной цитофлюориметрии, адаптированным для исследования плотных тканей по изменению внутриклеточного накопления в ткани легкого модельного субстрата доксорубина при воздействии специфических ингибиторов — верапамила и генистеина соответственно. Исследованы мыши 2 линий, отличающиеся по чувствительности ткани легкого к спонтанному и индуцированному уретаном канцерогенезу: линии СВА характеризуются резистентностью, BALB/c — высокой чувствительностью. Проведена дифференцированная оценка функциональной активности Pgp и MRP в добавочной доле, правом и левом легком обеих линий мышей (всего 31 мышь).

**Результаты.** У мышей BALB/c выявлено значительное увеличение частоты экспрессии функции

MRP в добавочной доле по сравнению с правым и левым легким — 83, 39 и 47 % соответственно. У мышей СВА частота экспрессии функции MRP была одинаковой в добавочной доле, правом и левом легком и составила 83, 92 и 83 % соответственно. Частота экспрессии функции Pgp в добавочной доле, правом и левом легком была приблизительно одинаковой у мышей внутри каждой из исследованных линий и между линиями — около 25 %.

**Выводы.** Выявленная обратная корреляция между чувствительностью ткани легкого к канцерогенезу и частотой экспрессии функции MRP, но не Pgp, позволяет заключить, что функционально активный MRP является маркером чувствительности ткани легкого к канцерогенным воздействиям и может быть использован как дополнительный прогностический маркер при мониторинге и наблюдении за группами повышенного риска.

*Исследование поддержано грантом РФФИ № 04-04-49-391.*

*Л. Б. Горбачева, Л. Ю. Дедерер*

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ЛИЗОМУСТИНУ (НИТРУЛЛИНУ)

*Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва*

Существование врожденной или приобретенной в процессе лечения лекарственной устойчивости ограничивает эффективность химиотерапии опухолевых заболеваний. Препарат лизомустин (нитруллин) относится к классу N-алкил-M-нитрозомочевин (АНМ) и, как было показано Н. М. Перетолчиной, характеризуется очень высокой активностью в отношении ряда экспериментальных опухолей животных. Известно, что между близкими аналогами АНМ не существует полной перекрестной резистентности, которая может быть обусловлена различиями в механизмах лекарственной устойчивости. В опытах на мышцах с лейкозом L1210/0 (исходный чувствительный штамм) и L1210/H (штамм, резистентный к нитруллину) было показано, что в условиях *in vivo* и *in vitro* не выявлено различий во внутриклеточной концентрации нитруллина в клетках обоих типов. При введении мышам с лейкозом L1210/0 однократных терапевтических доз нитруллина отмечается существенное ингибирование синтеза макромолекул, которое падает в ряду ДНК — РНК — белок. Выявлена положительная корреляция между включением радиоактивного предшественника в ДНК и активностью ДНК-полимеразы-альфа как в чувствительном, так и в резистентном штамме. В клетках L1210/H на всем протяжении опыта отмечается существенное

увеличение активности ДНК-полимеразы-бета. В клетках лейкоза L1210/МНМ нитруллин индуцирует практически полное торможение синтеза ДНК и частичное — в клетках L1210/BCNU. В клетках L1210/H отмечается более быстрое восстановление включения радиоактивных предшественников (2-<sup>14</sup>C-тимидин, 2-<sup>14</sup>C-уридин) в ДНК и РНК. Вероятнее всего, нарушения во вторичной структуре ДНК не определяют возникновения резистентности к нитруллину, тем более, что, в отличие от BCNU, нитруллин практически не вызывает образования межнитевых сшивок ДНК-ДНК. Не выявлено заметных отличий в скорости седиментации нуклеоидов клеток L1210/0 и L1210/H в градиенте плотности нейтральной сахарозы в условиях высокой ионной силы и в присутствии этидиума бромида. В клетках резистентного штамма обнаружена повышенная концентрация внутриклеточного глутатиона. Уровни 0<sup>6</sup>-алкилгуанин-ДНК трансферазы (0<sup>6</sup>-АТ) в обоих штаммах практически не различаются, так же как и рибонуклеотидредуктазы и тимидинкиназы. Выявлены различия в механизмах резистентности к нитруллину и аранозе: возникновение устойчивости к аранозе сопровождается резким увеличением активности 0<sup>6</sup>-АТ, а к нитруллину — существенной активацией ДНК-полимеразы-альфа и -бета.

А. Н. Гришанина, Т. А. Богуш, А. В. Конухова, А. Б. Равчеева, И. Д. Калганов, В. Ю. Курсанов, Р. Ю. Раманускайте, А. Ю. Барышников

## ИНГИБИРОВАНИЕ ФЕНОТИПА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ 5-ФТОРУРАЦИЛА

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Рак толстой кишки (РТК) характеризуется высокой частотой экспрессии фенотипа множественной лекарственной резистентности (MDR), в реализации которой ведущая роль принадлежит функционированию ABC-транспортёров, выбрасывающих цитостатики из клеток. Учитывая выявленное нами ингибирующее воздействие таксанов и препаратов платины на активность ABC-транспортёров, а также важность поиска подходов к преодолению лекарственной резистентности, **целью** исследования явилось изучение влияния 5-фторурацила (5-ФУ), широко используемого для лечения РТК, на фенотип MDR по накоплению и распределению модельного MDR-препарата доксорубина (Док) в клетках РТК.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на образцах хирургического биопсийного материала опухолей (12 — РТК, 2 — метастазы РТК в легкие) методом проточной цитофлуориметрии, адаптированным для исследования плотных тканей. Фенотип MDR оценивали по изменению внутриклеточного накопления Док при воздействии специфических ингибиторов Pgp (верапамил) и MRP (генистеин).

**Результаты.** Фенотип MDR (Pgp<sup>+</sup> и/или MRP<sup>+</sup>) установлен в 100 % случаев. Более чем в половине ис-

следованных опухолей, а также в 1 из 2 случаев метастазов показано увеличение внутриклеточного накопления Док после воздействия 5-ФУ. Выявлены две реакции клеток на воздействие 5-ФУ: увеличение внутриклеточного накопления Док сопровождалось повышением содержания антрациклина в цитоплазме опухолевых клеток и/или значительным увеличением содержания Док в ядре.

### Выводы.

1. 5-ФУ может ингибировать фенотип MDR в РТК, увеличивая накопление MDR-препаратов в опухолевых клетках, в т. ч. в ядре. Последнее наиболее важно, т. к. именно содержание в ядре и взаимодействие с ядерными мишенями является определяющим в реализации специфической активности большинства цитостатиков.

2. Полученные данные показывают, что при последовательности ежедневного введения 5-ФУ и антрациклина или другого MDR-препарата может быть реализована специфическая активность последних при лечении РТК в результате ингибирования антиметаболитом фенотипа MDR.

*Исследование поддержано грантом РФФИ № 04-04-49-391.*

Н. С. Жангабылов<sup>1</sup>, Л. Б. Горбачева<sup>2</sup>, С. М. Адекенов<sup>1</sup>

## К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА АРГЛАБИНА И ЕГО ГИДРОХЛОРИД ДИМЕТИЛАМИНОПРОИЗВОДНОГО

<sup>1</sup> Институт фитохимии МОН РК, Караганда, Казахстан

<sup>2</sup> Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва

**Задача** исследования — этап изучения возможно-го механизма противоопухолевого действия препарата арглабин.

В настоящей работе изучено влияние лактона арглабина на синтез ДНК в клетках лейкоза P388 мышей и взаимодействие гидрохлорида диметиламиноарглабина с ДНК и азотистыми основаниями в условиях *in vitro*.

**Материалы и методы.** Сесквитерпеновый лактон арглабин, гидрохлорид диметиламиноарглабина (АГ), мыши BDF<sub>1</sub> (C57Bl/6×DBA<sub>2</sub>) с лимфоцитарным лейкозом P388, предшественники синтеза ДНК: 2-<sup>14</sup>C-тимидин и 2-<sup>14</sup>C-дезоксигуанидин, деградированная ДНК спермы лосося, азотистые основания: дезоксиаденозинмонофосфат (dAMP), дезоксигуанинозинмонофосфат (dGMP), дезоксицитидинмонофосфат (dCMP), дезок-

ситимидинмонофосфат (dTMP), ДНК тимуса теленка (все реактивы фирмы Serva).

**Результаты.** При введении сесквитерпенового лактона арглабина 1- и 5-кратно в дозах 110 и 50 мг/кг соответственно в опухолевых клетках лимфоцитарной лейкемии P388 синтез ДНК подавляется по основному пути (включение  $2\text{-}^{14}\text{C}$ -дезоксиуридина) и запасному (включение  $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина). При этом через 3 ч после однократного введения арглабина происходит незначительная стимуляция включения  $2\text{-}^{14}\text{C}$ -тимидина, что характерно для большинства противоопухолевых препаратов.

Гидрохлорид диметиламиноарглабина (АГ) реагирует в условиях *in vitro* с деградированной ДНК

при инкубации на протяжении 2 сут при температуре  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Также результаты подтверждают, что в условиях эксперимента наблюдается взаимодействие АГ с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, причем в большей степени с dAMP и dGMP, чем с dCMP и dTMP.

**Выводы.** В результате проведенного исследования впервые установлено, что сесквитерпеновый лактон арглабин в условиях *in vivo* вызывает заметное и устойчивое ингибирование синтеза ДНК в опухолевых клетках как по запасному пути, так и, особенно, *de novo*. Наблюдаемые эффекты частично обусловлены взаимодействием АГ с нуклеотидами *in vitro*.

*Е. В. Игнатьева, А. П. Полозкова, О. Л. Орлова, М. А. Кортава, И. В. Ярцева, Л. Г. Гатинская, А. А. Виланская, Н. А. Оборотова*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА В ТЕРМОЗАВИСИМУЮ ЛИПОСОМАЛЬНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ФОРМУ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН на протяжении многих лет ведутся исследования по поиску новых средств доставки противоопухолевых препаратов. В ранее проведенных исследованиях в качестве новой лекарственной формы доксорубицина нами предложены длительно циркулирующие термочувствительные липосомы, которые должны захватывать достаточное количество препарата и при нагревании до  $42\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  высвобождать его в окружающую среду.

**Материалы и методы.** Для получения «пустых» липосом использовали дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), дистеароилфосфатидилхолин (DSPC) фирмы Lipoid в соотношении 9:1. Для стерической стабилизации липосом использовали PEG-2000-DSPE. Включение доксорубицина в липосомы проводили с помощью рН-градиентного метода в весовом соотношении препарат/липид — 0,2:1. Не включенный в липосомы доксорубицин отделяли методом гель-фильтрации, пропуская через колонку с Сефадексом G-50. На выходе из колонки получали две фракции: однородную эмульсию (липосомы) и прозрачный раствор невключенного доксорубицина. Содержание

доксорубицина определяли в исходной липосомальной дисперсии и в обеих фракциях. Эффективность включения доксорубицина в липосомы оценивали методом прямой спектрофотометрии при длине волны  $\lambda = 252\pm 2\text{ нм}$ .

**Результаты.** Исследование влияния вспомогательных веществ на спектральные характеристики доксорубицина показало, что присутствие DPPC, DSPC и PEG-2000-DSPE не изменяет положения характеристического максимума, однако эти липиды имеют небольшое собственное поглощение (около 0,07 при  $\lambda = 252\text{ нм}$ ). Поэтому для количественного определения доксорубицина в термолипосомах был применен метод дифференциальной спектрофотометрии с использованием в качестве раствора сравнения раствор «пустых» липосом, приготовленный точно так же, как раствор термолипосом, содержащих доксорубицин.

**Выводы.** Установлено, что включение доксорубицина в липосомы составляет 70–75 %. Таким образом, разработанный метод количественного определения доксорубицина позволяет контролировать включение препарата в липосомы.

С. М. Киселев<sup>1</sup>, А. М. Козлов<sup>1</sup>, А. В. Аклеев<sup>2</sup>, А. Ю. Барышников<sup>1</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИИНВАЗИВНОЙ АКТИВНОСТИ В СИСТЕМЕ IN VITRO ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГУ Уральский научно-практический центр радиационной медицины

Способность опухолевых клеток инвазировать прилежащие нормальные ткани является одной из характерных особенностей проявления их злокачественности и высокого метастатического потенциала. В связи с этим разработка подходов к оценке антиинвазивной активности в эксперименте является основой для поиска потенциальных ингибиторов метастазирования, а также выявления особенностей терапевтического действия лекарственных средств, применяемых в онкологической практике.

**Цели и задачи** — изучение антиинвазивной активности цисплатина, винбластин, винкристина, таксотера и доксорубицина в системе *in vitro*.

**Материалы и методы.** Для проведения инвазивного теста использованы клетки меланомы Mel-1, клетки фибросаркомы HT1080 человека. Тест проводили в 24-луночных планшетах со вставочными ячейками, покрытыми матригелем. Опухолевые клетки, прошедшие через полупроницаемую мембрану (8 мкм) с матригелем, фиксировали и окрашивали по Лейшману. Число опухолевых клеток, прошедших через барьер, подсчитывали под микроскопом. Биологический эффект тестируемого соединения определяли по изменению количества опухолевых клеток, про-

шедших через соединительнотканый барьер по сравнению с контролем (интактные клетки без препарата).

**Результаты.** С использованием модифицированной методики инвазивного теста исследована антиинвазивная активность противоопухолевых препаратов в диапазоне концентраций, не оказывающих цитотоксического действия. Цисплатин ингибировал инвазию клеток Mel-1 и HT1080 на 30 (12 мкМ) и 45 % (7 мкМ) соответственно. Винбластин, винкристин и таксотер также проявили антиинвазивную активность — 35 % (10 нМ Mel-1), 18 % (3 нМ HT1080), 40 % (7 нМ Mel-1), 25 % (5 нМ HT1080), 53 % (30 нМ Mel-1), 45 % (25 нМ HT1080) соответственно. Доксорубицин не оказывал ингибирующего эффекта на инвазивную активность опухолевых клеток. Напротив, прослеживалась тенденция к стимуляции инвазивной активности опухолевых клеток исследуемых линий.

**Выводы.** Получены новые экспериментальные данные, характеризующие особенности биологического действия противоопухолевых препаратов, которые могут быть полезными для корректировки терапевтических схем применения изученных препаратов с учетом выявленной антиинвазивной активности в эксперименте.

С. М. Киселев<sup>1</sup>, А. М. Козлов<sup>1</sup>, А. В. Аклеев<sup>2</sup>, В. А. Макаров<sup>3</sup>, О. Б. Рябова<sup>3</sup>,  
А. Ю. Барышников<sup>1</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИИНВАЗИВНОЙ АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-KB В СИСТЕМЕ IN VITRO

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГУ Уральский научно-практический центр радиационной медицины

<sup>3</sup> Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Высокий уровень активности NF-kB в опухолевых клетках коррелирует с выраженным метастатическим потенциалом. NF-kB, регулирующий активность более 200 генов, в т. ч. ключевых медиаторов инвазивной активности (ММП, урокиназы, ICAM-1, VCAM-1,

ELAM-1), — перспективная мишень антиметастатической терапии.

**Цель** — изучение *in vitro* антиинвазивной активности новых химических соединений, а также применяемых в медицинской практике лекарственных

средств, являющихся ингибиторами фактора транскрипции NF-kB.

**Материалы и методы.** Изучены новые химические соединения: натриевая соль 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]-декан-8-карбодитионовой кислоты (10226098), его нециклический аналог (ОБР-555), 3-циано-4,6-диметил-5-нитро-2-пиридинил-N,N-диметилкарбодитиоат (10226156), 3-нитро-2-пиридинилтетрагидро-1(2H) — пиридинкарбодитиоат (10126072), а также известные фармакологические средства трентал и эуфиллин.

В инвазивном тесте использованы клетки меланомы линии Mel-1 и клетки фибросаркомы линии HT1080 человека. Тест проводили в 24-луночных планшетах со вставочными ячейками, покрытыми матригелем. Опухолевые клетки, прошедшие через полупроницаемую мембрану (8 мкм) с матригелем, фиксировали и окрашивали по Лейшману. Число опухолевых клеток, прошедших через барьер, подсчитывали под микроскопом. Антиинвазивный эффект рассчитывали по формуле  $K_{и}^* = [(A - B)/A] \cdot 100 \%$ , где  $A$  — количество опухолевых клеток, прошедших через барьер без добавления тестируемого соединения;  $B$  — количество опухолевых клеток, прошедших через барьер с добавлением тестируемого соединения.

**Результаты.** Показано, что соединение 10226098 обладает более высоким антиинвазивным потенциа-

лом  $K_{и} HT1080 = 60 \%$  (3 мкМ),  $K_{и} Mel-1 = 40 \%$  (100 мкМ) по сравнению с нециклическим аналогом — соединением ОБР-555  $K_{и} HT1080 = 36 \%$  (20 мкМ),  $K_{и} Mel-1 = 25 \%$  (200 мкМ). Соединение 10226156 в концентрации 7 мкМ ингибировало на 40 % инвазивность клеток Mel-1, эффекта в отношении клеток фибросаркомы выявлено не было. Для проявления антиинвазивной активности соединения 10226172 перед проведением теста необходима преинкубация до 3 сут с клетками. При данных условиях теста ингибирование инвазии клеток линий Mel-1 (3 мкМ) и HT1080 (3 мкМ) составило соответственно 65 и 73 %.

При исследовании антиинвазивной активности препаратов трентала и эуфиллина выявлен минимальный эффект: для трентала  $K_{и} Mel-1 = 17 \%$  (1,2 мМ),  $K_{и} HT1080 = 25 \%$  (0,7 мМ); для эуфиллина  $K_{и} Mel-1 = 13 \%$  (0,6 мМ),  $K_{и} HT1080 = 31 \%$  (0,7 мМ).

**Выводы.** Среди ряда новых химических соединений и применяемых в медицинской практике лекарственных средств — ингибиторов ядерного фактора транскрипции NF-kB выявлена способность подавления инвазивной активности клеток меланомы и фибросаркомы человека *in vitro*. Возможность использования ингибиторов опухолевой инвазии, в частности как компонентов комбинированной терапии, нуждается в углубленном исследовании.

Н. К. Клаан<sup>1</sup>, Г. Н. Апрышко<sup>2</sup>

## КЛАССИФИКАТОР МИШЕНЕЙ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

<sup>1</sup> ВИНТИ РАН, Москва

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

**Задача** исследования — сформировать классификатор известных в настоящее время биологических мишеней действия средств лекарственного лечения злокачественных опухолей.

**Материалы и методы.** Системный анализ современного состояния молекулярной биологии злокачественного роста, экспериментальной и клинической химиотерапии и биотерапии злокачественных опухолей с использованием доступных мировых ресурсов научно-технической информации по биологии и медицине.

**Результаты.** Выделены звенья опухолевого патогенеза, являющиеся ключевыми для создания лекарств, действие которых направлено на блокирование пролиферации опухолевых клеток, процессов инвазии, метастазирования и ангиогенеза или на иммунную систему. Сформирован открытый классификатор мишеней действия химиотерапевтических и биотерапевтических средств лечения рака. Выделены мишени раз-

ных уровней, а именно: биологические системы, органы, ткани, клетки, субклеточные структуры, биохимические процессы, структурные и информационные молекулы, рецепторы, ферменты. Определены иерархические, перекрестные и обратные связи между мишенями разных и одинаковых уровней. Дано краткое описание каждой мишени, ее значения для патогенеза опухоли, известные для нее лекарственные средства, находящиеся на разных стадиях экспериментального и клинического изучения. Для рецепторов приведены эндогенные и экзогенные лиганды. Определены синонимы, приведены общепринятые сокращения и английские варианты терминов.

**Выводы.** Разработанный классификатор может быть использован как справочный материал при создании баз данных по биологически активным веществам, для подготовки тезауруса или толкового словаря по химио- и биотерапии опухолей.

Т. И. Клочкова

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛИОФИЛЬНО-ВЫСУШЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Государственная Фармакопея СССР XI издания, Фармакопеи США и Великобритании не имеют специальной статьи, регламентирующей требования к качеству лиофилизированных препаратов. На основании собственных исследований и анализа имеющихся данных по стандартизации сделана попытка сформулировать требования к показателям качества, зависящим от способа получения.

**Описание.** В описание субстанций правильнее вводить термин «лиофилизированный порошок» без определения его структуры, а для лекарственной формы — «лиофилизированная сухая пористая масса». Цвет полученной массы бывает однородным, четким или с оттенком, которых может быть несколько.

**Растворимость.** Указывается время полного растворения при получении раствора в соответствии с инструкцией по применению. Данный раздел включается при необходимости.

**Средняя масса и однородность по массе.** Представленные в ГФ XI допустимые отклонения от средней массы содержимого одного сосуда можно использовать для характеристики однокомпонентных препаратов. Выбор интервала для многокомпонентного состава обусловлен содержанием по массе всех компонентов и должен иметь большее значение.

**Прозрачность.** Растворы лиофилизированных препаратов прозрачны, иногда имеет место легкая опалесценция, особенно у препаратов белкового происхождения.

**Цветность.** Некоторые вещества могут иметь два или несколько оттенков получаемых растворов. Поэто-

му в разделе «Цветность» для этих препаратов вводится два или больше эталонов.

**pH.** Лيوфилизированные препараты могут иметь два показателя значения pH. Основной заданный интервал значений pH, который определяется в воде, и интервал значений pH в прилагаемом растворителе.

**Однородность дозирования.** Наиболее рациональным подходом к определению данного показателя является решение Фармакопеи США, которая рекомендует определять среднюю массу или однородность дозирования. Во всех случаях определения однородности дозирования отклонение содержания действующего вещества не должно превышать  $\pm 15\%$ .

**Остаточная влажность, или потеря влаги при высушивании.** Остаточная влажность в лиофилизированном препарате является основным показателем, характеризующим эффективность процесса, а также пригодность препарата к длительному хранению. В конце процесса лиофилизации этот показатель не превышает 3%. В процессе хранения возможно увеличение влажности до 10–15%. Значение остаточной влажности для каждого препарата устанавливается экспериментально.

**Остаточные органические растворители.** Данный показатель включается в нормативный документ, если в процессе получения продукта использовались органические растворители для растворения действующего вещества. Несмотря на имеющиеся публикации, основная часть работ по стандартизации носит частный характер. Поэтому выработка общих требований к качеству лиофильно-высушенных лекарств является актуальной.

Н. П. Коновалова, С. А. Гончарова, Т. А. Раевская, А. А. Терентьев,  
М. А. Лапина, Л. Р. Арсланбаева

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА НА РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка

Ранее нами было показано, что доноры оксида азота задерживают развитие лекарственной устойчивости лейкемии P388 к циклофосфану.

**Задача.** В продолжение этих исследований была изучена проапоптотическая активность донора оксида

азота из класса органических нитратов.

**Материалы и методы.** Количество апоптотических клеток определяли морфологически с помощью флюоресцентной микроскопии с использованием смеси красителей акридинового оранжевого и этидиума

бромиды через различные интервалы времени после воздействия NO-донором на штамм лейкемии P388.

**Результаты.** Показано, что через 6 ч после введения NO-донора количество апоптотических клеток увеличивается в 4 раза по сравнению с контролем. Методом иммуноблоттинга исследовано влияние NO-донора на экспрессию белка p53 в клетках чувствитель-

ного и резистентного штаммов лейкемии P388. Обнаружено, что экспрессия белка p53 при действии NO-донора практически не меняется.

**Выводы.** Полученные данные позволяют предположить, что наблюдаемые терапевтические эффекты не связаны с p53-зависимыми молекулярными механизмами.

*Н. Ю. Кульбачевская, Л. М. Михайлова, А. А. Сергеев, О. И. Коняева, Е. Л. Членова*

## МЕТОДИКА ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ СОБАКАМ

*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель** исследования — разработка методики внутриплеврального введения препаратов собакам.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 6 собаках породы английский бигл. За основу методики по внутриплевральному введению препаратов взяты методики по проведению плевральной пункции у собак [Винефильд В. Е., 2000; Шейбниц Х. И., Брасс В., 2001].

**Результаты.** Разработана методика внутриплеврального введения препаратов собакам. Собака находится в положении стоя и удерживается ассистентами за шею и под пах. На левой стороне грудной клетки в области двенадцатого межреберья выбривают кожу в месте инъекции (~2×2 см<sup>2</sup>). Место инъекции обезболивают введением около 0,5 мл 0,5% раствора новокаина. Для манипуляции используют иглы типа «Рекорд» 18G, систему для переливания крови, шприцы стеклянные многоразовые «Рекорд». После анестезии кожу прокалывают пункционной иглой и сдвигают краниально до уровня седьмого межреберья в область наибольшего изгиба ребер. Межреберные мышцы про-

калывают под прямым углом; иглу вводят по верхнему краю нижележащего ребра во избежание повреждения межреберных сосудов и нервов; затем иглу разворачивают параллельно позвоночному столбу так, что она располагается срезом к легкому и продвигается внутри плевральной полости краниально на 2–3 см. Иглу фиксируют прижатием к ребру. В этом положении к игле подключают трубку системы для переливания крови, к которой присоединен шприц с препаратом. Препарат вводят медленно, чтобы избежать попадания раствора под кожу. После окончания введения иглу извлекают, а собаку несколько раз переключают с одного бока на другой (по 10 мин на каждом боку).

**Выводы.** Используемые манипуляции животные переносят хорошо. Применение указанной методики позволяет ввести препараты в плевральную полость без повреждения ткани легкого. Разработанная методика внутриплеврального введения препаратов позволяет увеличить количество моделей для доклинического изучения препаратов, предназначенных для введения в плевральную полость.

*А. В. Ланцова, Н. А. Оборотова, Н. М. Перетолчина, А. П. Полозкова, О. Л. Орлова, З. С. Шпрах, А. Ю. Барышников*

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ - ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОЗОАЛКИЛМОЧЕВИНЫ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель** исследования — изучить противоопухолевую активность липосомальных лекарственных форм отечественных препаратов лизомустин и бис(хлорэтил)нитрозомочевина (БХНМ) в зависимости от состава лекарственной формы.

**Материалы и методы.** Лизомустин и БХНМ — 1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина, воспроиз-

веденная субстанция кармустина (BiCNU) — синтезированы в Институте химии Уральского отделения Академии наук России и изучены в ГУ РОНЦ РАМН. Они отвечают требованиям Фармакопейных статей.

Вспомогательные вещества: лецитин (фосфотидилхолин) — Е-80, холестерин, кардиолипин, фосфо-



тидилэтаноламинполиэтиленгликоль — 2000 (PEG-2000-PE) — Lipoid, Германия, дистеароилфосфотидилэтаноламинполиэтиленгликоль — 5000 (PEG-5000-DSPE) — Avanti Polar Lipids, США.

Для стерической стабилизации липосомальных лекарственных форм в составы липидной оболочки включили PEG-5000-DSPE (ЛЛФ-5000) и PEG-2000-PE (ЛЛФ-2000) — липиды как для лизомустина, так и для БХНМ.

Биологическую активность новых липосомальных лекарственных форм лизомустина и БХНМ изучали на экспериментальной модели опухоли мышей — лейкозе L1210, гибриды BDF<sub>1</sub> (DBA<sub>2</sub>×C57Bl/6), самцы.

**Результаты.** Лизомустин на мышях с лейкозом L1210 в ЛЛФ-5000 в дозах от 125 до 225 мг/кг при однократном внутрибрюшинном применении проявил максимальный терапевтический эффект, при этом излечено 100 % мышей. Гибели животных от токсичнос-

ти не выявлено, в то время как в ЛЛФ-2000 100% излечение наблюдалось только при дозе 175 мг/кг.

БХНМ при лейкозе L1210 в ЛЛФ-5000 проявил максимальный терапевтический эффект в дозах 40 и 45 мг/кг при однократном внутрибрюшинном применении, излечение животных составило 100 %. В дозе 50 мг/кг выявлена 100% гибель животных от токсичности. При применении ЛЛФ-2000 БХНМ 100% излечения не выявлено.

#### **Выводы.**

1. Разработаны модели лекарственных форм лизомустина и БХНМ в виде ПЭГ-липосом.

2. Лизомустин в ЛЛФ-5000 является более эффективной лекарственной формой по сравнению с ЛЛФ-2000, т. к. позволяет расширить диапазон доз от 125 до 225 мг/кг, излечивая 100 % животных, и снизить токсичность препарата.

3. БХНМ в ЛЛФ-5000 вызвала 100% излечение животных от лейкоза L1210 в дозах 40 и 45 мг/кг.

*Н. А. Лесная*

## ХРОНОТОКСИКОЛОГИЯ АРАНОЗЫ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Араноза — новый отечественный противоопухолевый препарат из класса нитрозопроизводных. Как и другие препараты этого класса, араноза имеет ограничения в применении, связанные с побочным действием, сила и выраженность которого зависит от применяемых доз и режима. Это является обоснованием для поиска путей повышения избирательности терапевтического действия препарата. Одним из способов решения этой проблемы может быть использование хронотоксикологических сведений для разработки рациональных режимов терапии.

**Цель** исследования — изучение токсичности аранозы в зависимости от фактора времени.

**Материалы и методы.** Опыты проведены в зимний период на интактных мышях-гибридах BDF<sub>1</sub> самках и параллельно на самцах. Животные были распределены на 8 групп, по 7–9 мышей в каждой. Аранозу применяли в дозе 550 мг/кг, соответствующей приблизительно ЛД<sub>50</sub>. В каждой группе животных препарат вводили однократно в 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20 или 23 часа. Наблюдение за животными — 6 мес. Результаты оценивали по гибели мышей, верификацию токсической гибели проводили по картине патологических изменений при вскрытии павших животных. Статистическая обработка проведена по критерию  $\chi^2$ .

**Результаты.** Установлено, что чувствительность мышей обоего пола к токсическому действию аранозы

зависит от времени суток, к которому приурочено воздействие. Суточные (циркадные) колебания токсичности аранозы у самцов и самок имеют вид кривых с двумя пиками максимальной гибели: в группах с утренними и вечерними часами введения. Характер кривых для самок и самцов различается по амплитуде колебаний и не совпадает по фазам. У самцов максимум превышает минимум в 5 раз, у самок — в 2–3 раза. Кроме суточных установлены многодневные колебания чувствительности мышей к аранозе также с двумя фазами максимальных показателей гибели: 1-я фаза — с 9-го по 27-й день, 2-я фаза — с 81-го по 183-й день. Многодневные колебания реактивности различаются у самок и самцов: в течение 1-го месяца в группах самцов пало 72 % мышей, а среди самок — лишь 9 %; в течение 3–6 мес. среди самцов гибель составила 28 %, а у самок достигла 91 %. Амплитуды многодневных колебаний токсичности аранозы у самцов и самок также не совпадают. Если инъекцию самцам проводили в 5 ч утра, животные погибали в первые двое суток, что не характерно для аранозы. Если инъекцию проводили самкам в 2, 5, 8, 14 или 17 часов, то гибели не было в течение месяца.

**Выводы.** Отмеченные особенности чувствительности мышей разного пола к аранозе позволяют предположить неодинаковую органныю тропность препарата для самок и самцов.

*Н. А. Лесная, Е. М. Трещалина, В. И. Романенко*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОЙНЫХ КОМБИНАЦИЙ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АРАНОЗЫ, ЦИСПЛАТИНА И ДАКАРБАЗИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель** исследования — оценить эффективность комбинаций с включением аранозы, цисплатина и дакарбазина в зависимости от сочетания и последовательности введения препаратов.

**Материалы и методы.** Проведены 2 серии экспериментов на мышах — гибридах BDF<sub>1</sub> с внутрибрюшинным лимфолейкозом L1210 и началом лечения через 24 ч после трансплантации. Изучены 4 схемы тройных комбинаций препаратов в сравнении с двойными комбинациями и с монотерапией. Препараты вводили в дозах, близких к максимально переносимой (МПД) и в 1/2 МПД внутрибрюшинно одновременно через 10–15 мин или последовательно через 1–2 дня. Курс комбинированного лечения составлял 3–4 дня. Эффективность оценивали по увеличению продолжительности жизни мышей (УПЖ) в леченных группах в сравнении с контролем без лечения. Терапевтический выигрыш комбинированного лечения оценивали по стандартным критериям (аддитивность, суммация, потенцирование). Данные обрабатывали статистически с использованием метода Фишера—Стьюдента в модификации Р. Б. Стрелкова.

**Результаты.** При двойной комбинации потенцирующий эффект получен только при сочетании араноза+цисплатин в МПД, УПЖ = 290 % при хорошей переносимости лечения. Тройные комбинации дакарбазин+цисплатин+араноза в различной последовательности введения были существенно менее эффективны и сопровождалась гибелью мышей от токсичности. При уменьшении доз препаратов до 1/2 МПД в таких сочетаниях эффективность была на уровне монотерапии аранозой, а число погибших от токсичности мышей сокращалось до единичных случаев. Введение первым дакарбазина в тройной комбинации приводило к резкому снижению или исчезновению эффекта. Двойные комбинации с использованием дакарбазина также были неэффективны и сопровождалась гибелью мышей от токсичности в зависимости от величины примененной дозы препарата.

**Выводы.** Использование дакарбазина в сочетании с цисплатином и аранозой в двойных или тройных комбинациях независимо от схемы применения и доз комбинантов нецелесообразно, т. к. приводит к снижению эффективности и/или ухудшению переносимости лечения.

*В. Г. Лихванцева<sup>1</sup>, Н. А. Оборотова<sup>2</sup>, Л. М. Когония<sup>1</sup>, О. Ю. Мерзлякова<sup>1</sup>, М. И. Тюрина<sup>1</sup>,  
А. Г. Маркосян<sup>1</sup>, О. А. Анурова<sup>2</sup>, Н. А. Филлипова<sup>1</sup>*

## СКРИНИНГ-ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АРАНОЗЫ В ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ

*<sup>1</sup>ГУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва  
<sup>2</sup>ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Меланома сосудистого тракта — одна из наиболее злокачественных внутриглазных опухолей, представляющая угрозу не только зрению, но и жизни пациента. Химиотерапия в лечении этих опухолей используется исключительно на диссеминированных стадиях. Несмотря на самые жесткие схемы и сложные комбинации препаратов, ее эффективность не превышает 10 %, а продолжительность ремиссии — не более 4 мес. Наряду с высокой химиорезистентностью самой опухоли в качестве причин низкого ответа признают наличие гематоофтальмического барьера (аналога гематоэнцефалического), не позволяющего достичь вы-

сокой концентрации препарата в самой опухоли, в связи с чем мы предприняли поиск отечественных препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер и потенциально эффективных в лечении опухолей меланоцитарного ряда. Для этих целей подходила араноза. Препарат нашел применение в лечении меланомы кожи и ее метастазов в мозг.

**Цель** работы — скрининг-оценка возможности применения аранозы в лечении увеальных меланом.

**Материалы и методы.** Аранозой лечили 5 пациентов с далеко зашедшей стадией неопластического процесса (T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), которым органосохранное лече-

ние было не показано. Возраст пациентов колебался от 30 до 76 лет. Размеры первичного узла варьировали по толщине от 11 до 8 мм, а в диаметре — от 20 до 16 мм. Аранозу вводили из расчета 600 мг/м<sup>2</sup>/сут 3 дня подряд с интервалами в 3 нед., 3–4 курсами, после чего проводили энуклеацию. Энуклеированный глаз подвергли гистологическим исследованиям с анализом степени патоморфологических изменений, вызванных указанным воздействием, на световом и электронно-микроскопическом уровнях. Ход лечения контролировали по данным УЗИ и с помощью фотографической регистрации картины глазного дна. При анализе размеров опухоли использовали комбинацию современных ультразвуковых технологий с определением индекса плотности и васкулогенности опухоли, размеров зон некроза и индекса соотношения объема зон не-

кроза к объему опухоли, гемодинамических показателей кровотока в сосудах опухоли.

**Результаты.** Частичная регрессия от 10 до 30 % от исходного объема опухоли зафиксирована у 3 из 5 пациентов после проведения 3 курсов химиотерапии. Гистоморфологические и УЗИ-данные подтвердили присутствие клинического эффекта.

**Выводы.** Полученные данные являются предварительными, но они обнадеживают. Для детального анализа необходимы более многочисленные и продолжительные наблюдения.

Оптимизацию лечебного эффекта мы видим в поиске комбинаций аранозы с другими химиотерапевтическими препаратами, разработке липосомальных форм препарата, что позволило бы осуществить его адресную доставку или комбинации с другими методами лечения.

*Ир. Г. Меерович<sup>1</sup>, М. Янг<sup>2</sup>, П. Джуанг<sup>2</sup>, Р.-М. Хоффман<sup>2</sup>, В. П. Герасименя<sup>3</sup>, А. Е. Орлов<sup>3</sup>,  
А. П. Савицкий<sup>1</sup>, В. О. Попов<sup>1</sup>*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЛАНОМЫ В16-F0, ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ЗЕЛЕНЫЙ ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩИЙ БЕЛОК (GFP), ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОФОСФАНА И ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ

<sup>1</sup> Институт биохимии им. А. Н. Баха РАН, Москва

<sup>2</sup> AntiCancer, Inc., США

<sup>3</sup> ЗАО «Пульмомед», Москва

Использование моделей опухолей, экспрессирующих цветные флуоресцирующие белки, — перспективное направление экспериментальной онкологии. Метод позволяет наблюдать *in vivo* за развитием опухоли и ее ответом на введение противоопухолевых препаратов без дополнительного введения контрастирующих агентов или субстратов.

**Задача** исследования — изучение сочетанного воздействия циклофосфана и экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* (вешенки) на меланому В16-F0, экспрессирующую GFP.

**Материалы и методы.** Исследования проводили на мышах C57Bl/6 массой 23–30 г. Суспензию полученной в Anticancer, Inc культуры клеток В16-F0-GFP перевивали подкожно в область спины по 10<sup>6</sup> клеток. На 5-е сутки после перевивки были сформированы 4 группы животных. Животным 1-й и 2-й групп циклофосфан вводили однократно внутривентриально в дозе 300 мг/кг. Экстракт мицелия вешенки вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг ежедневно в течение 10 дней (суммарная доза 1 г/кг) животным 1-й и 3-й групп (животным 1-й группы первую инъекцию вводили через 2 ч после введения циклофосфана). В 4-й

группе (контроль) животные не получали препаратов. Измеряли массу тела, размеры опухоли и количество лейкоцитов в периферической крови, а также 2–3 раза в неделю регистрировали с помощью ССD-камеры флуоресцентные изображения опухолей при облучении светом с длиной волны 470 нм.

**Результаты и выводы.** Показана возможность прижизненного наблюдения за развитием меланомы В16-F0-GFP и ее ответом на противоопухолевую терапию. Метод позволил через 2 сут после перевивки визуализировать опухоли, которые не определялись пальпаторным методом. Показан высокий противоопухолевый эффект комбинации циклофосфана и экстракта мицелия вешенки (ТРО = 94 %), не превышающий эффекта циклофосфана. При проведении терапии циклофосфаном и экстрактом мицелия вешенки количество лейкоцитов в периферической крови мышей снижается в 1,97 раза на 3-е сутки после начала введения препаратов, тогда как после проведения терапии циклофосфаном — в 3,7 раза. Экстракт мицелия вешенки в дозе 100 мг/кг при внутривентриальном введении в течение 10 дней тормозит рост меланомы В16-F0-GFP на 61 %.

*И. Б. Меркулова, Л. М. Михайлова, Н. Ю. Кульбачевская, Т. В. Абрамова, Ю. Е. Чикунова, Е. Л. Членова, Н. П. Ермакова, О. И. Коняева, В. Е. Липатова*

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕСТНОТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ "ТФ+АК" У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Частое осложнение при ряде злокачественных опухолей — опухолевый (метастатический) плеврит. При лечении онкологических больных с выпотом в плевральную полость актуален подбор препаратов, обладающих местным склерозирующим действием.

**Цель работы** — патоморфологическая оценка местнотканевых реакций при внутриплевральном введении каталитической системы «ТФ+АК» животным.

**Материалы и методы.** В предварительном опыте использовано 30 неинбредных крыс-самцов, у которых внутрибрюшинное однократное применение «ТФ+АК» в МПД (80 мг/кг) по ТФ в 0,5 и 1% растворах использовали для моделирования склерозирования брюшины (серозной оболочки). Исследование брюшной полости проведено на 3, 15 и 45-е сутки опыта. Локальное действие «ТФ+АК» на плевру (серозную оболочку) исследовали у 30 мышей и 6 собак после однократного внутриплеврального введения «ТФ+АК» на 3, 15 и 45-е сутки наблюдения. Мышам «ТФ+АК» вводили в МПД (50 мг/кг) по ТФ в 0,5 и 1% растворах. Собакам «ТФ+АК» вводили в дозе 5 и 16 мг/кг по ТФ в 0,5% растворе. На аутопсии проводили макроскопическое обследование брюшной и плевральной полостей. Для гистологического исследования брали участки брюшины, плевры, диафраг-

мы, места сращений внутренних органов или легких. Материал подвергали общепринятым гистологическим методам обработки и окраски.

**Результаты.** «ТФ+АК» при внутрибрюшинном введении крысам вызывает воспаление брюшины с образованием асцита, содержащего большое число клеток, деструктивные и продуктивные изменения в париетальной и висцеральной брюшине, образование соединительнотканых спаек, наиболее выраженных на 15-е и 45-е сутки. У мышей после внутриплеврального введения «ТФ+АК» к 15-м суткам отмечены признаки плеврита (серозита), перикардита и плевродеза. «ТФ+АК» при внутриплевральном введении собакам вызывает в плевре развитие очаговых продуктивных воспалительных изменений, выражающихся в макрофагальной инфильтрации, образовании отдельных фиброзных спаек, преимущественно между легочной и диафрагмальной плеврой, а также серозной оболочкой перикарда.

**Выводы.** Патоморфологическая оценка местнораздражающего действия каталитической системы «ТФ+АК» при внутриплевральном введении мышам и собакам показала, что «ТФ+АК» приводит к образованию соединительнотканых спаек между листками плевры, вызывая неполную облитерацию плевральной полости.

*Л. М. Михайлова, О. И. Коняева, И. Б. Меркулова, Е. Л. Членова, Н. П. Ермакова, Н. Ю. Кульбачевская, Т. В. Абрамова, Ю. Е. Чикунова, Р. И. Якубовская, А. А. Панкратов*

## ТОКСИЧНОСТЬ БИНАРНОЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ "ЭФИТЕР + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА" ПРИ ПРИМЕНЕНИИ У СОБАК

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель исследования** — доклиническое изучение токсичности бинарной каталитической системы (БКС) «Эфитер + Аскорбиновая кислота» («ЭТФ-К+АК») при применении у собак.

Эфитер, созданный в ФГУП ГНЦ НИОПИК, представляет собой метилполиэтиленгликолевый эфир ок-

та-4,5-дикарбоновой кислоты фталоцианаина кобальта, который включен в пропиленгликолевый эфир циклодекстрина (ЭТФ-К). Экспериментальные исследования показали высокую и воспроизводимую противоопухолевую активность эфитера (ЭТФ-К) в сочетании с аскорбиновой кислотой (АК).

**Материалы и методы.** Исследования были проведены на собаках породы английский бигл — самках и самцах. ЭТФ-К вводили животным в виде 10% водного раствора внутривенно, многократно, ежедневно в течение 15 дней в суммарных дозах 190, 950 и 1900 мг/кг. АК применяли внутривенно через час после введения ЭТФ-К в виде 5% официального раствора в дозах, соответствующих молярному соотношению ЭТФ/АК, равному 1:30 (весовое соотношение 1:0,354). Оценивали количественную токсичность БКС и ее влияние на морфофункциональное состояние органов и тканей животных (качественная токсичность).

**Результаты.** Определены 3 уровня токсических доз «ЭТФ-К+АК»: высокие токсические дозы (ВТД) — МПД = 1900 мг/кг, низкие токсические дозы (НТД) — 950 мг/кг и высокие нетоксические дозы (ВНТД) — 190 мг/кг. Была установлена хорошая переносимость БКС животными при применении во всех изученных дозах. «ЭТФ-К+АК» в ВТД и НТД вызывал токсические морфофункциональные изменения в печени в виде дистрофических изменений клеток печени и уменьшения уровня креатинина и общего белка в сыворотке

крови собак в 1,5–2 раза по сравнению с фоновыми показателями. «ЭТФ-К+АК» в ВТД и НТД влиял также на периферическую кровь собак, уменьшая в 1,5–2 раза общее количество эритроцитов, уровень гемоглобина и снижая в 1,5–2 раза показатели гематокрита. При введении животным БКС во всех изученных дозах наблюдалось окрашивание мочи в синий цвет, в ВТД и НТД — окрашивание также слизистых рта и кожи. Интенсивность и длительность окраски зависели от величины примененной дозы. «ЭТФ-К+АК» не оказывал токсического действия на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, легких, почек, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Однако данные патоморфологических исследований показали, что «ЭТФ-К+АК» вызывал у животных обратимые дистрофические изменения в почках, выраженные воспалительные изменения в легких, а в ВТД и НТД — обратимые изменения в щитовидной железе (деструкция тиреоидного эпителия), яичниках (повреждение яйцевых фолликулов) и надпочечниках (дистрофия клеток клубочковой зоны). «ЭТФ-К+АК» при применении в ВНТД не вызывал морфофункциональных изменений в органах и тканях собак.

*Л. М. Михайлова, Н. Ю. Кульбачевская, И. Б. Меркулова, О. И. Коняева, Е. Л. Членова, Н. П. Ермакова, А. А. Сергеев, Ю. Е. Чукунова, Т. В. Абрамова, В. Е. Липатова*

## ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ БИНАРНОЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ "ТЕРАФТАЛ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА" ПРИ ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель** исследования — доклиническое изучение токсичности бинарной каталитической системы (БКС) «Терафтал + Аскорбиновая кислота» («ТФ+АК») при внутриплевральном введении.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 150 мышах-гибридах F<sub>1</sub>, 30 неинбредных крысах и 6 собаках породы английский бигл. «ТФ+АК» вводили внутриплевральное (в/пл), однократно в дозах 16 и 5 мг/кг (по ТФ) в 0,5 и 1% концентрациях. ТФ применяли одновременно с АК в фиксированном дозовом соотношении 1:2,2. Введение «ТФ+АК» в плевральную полость мышей проводили по методике, разработанной в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН [Трещалина Е. М., Андропова Н. В., 2000]. «ТФ+АК» вводили в плевральную полость собак по методике, разработанной авторами настоящего исследования. Срок наблюдения за животными — 45 сут. Полученные данные по токсичности при в/пл введении сравнивали с данными по токсичности при внутривенном введении.

**Результаты.** Установлены количественные критерии токсичности КС: ЛД<sub>10</sub> (МПД) — 62 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> =

80 мг/кг (на мышах); высокая нетоксическая доза (ВНТД) — 5 мг/кг и низкая токсическая доза (НТД) — 16 мг/кг (на собаках), характеризующие токсичность «ТФ+АК» при однократном в/пл применении. Определена «узкая» широта токсического действия «ТФ+АК» при в/пл введении.

Однократное в/пл введение «ТФ+АК» в ВНТД и МПД вызывает развитие асептического продуктивного воспаления в плевральной полости и наружных оболочках перикарда, выраженные признаки которого сохраняются в течение всего срока наблюдения. Воспалительные изменения сопровождаются образованием фиброзных спаек, преимущественно между плеврой и перикардом. «ТФ+АК» вызывает образование спаек между листками плевры, выраженность которых находится в прямой зависимости от дозы БКС.

«ТФ+АК» при в/пл применении в переносимых дозах не влияет на общее состояние и поведение животных. Установлено, что БКС при в/пл введении в 1,5–2 раза менее токсична, чем при в/в применении. Влияние БКС на морфофункциональное состояние ор-

ганов и тканей животных аналогично влиянию «ТФ+АК» при внутривенном введении.

**Выводы.** Полученные данные по доклиническому изучению токсичности каталитической системы при

внутриплевральном применении «ТФ+АК» позволяют рекомендовать БКС в 0,5% концентрации для плевросклерозирующей терапии онкологических больных с опухолевыми плевритами.

*Л. М. Михайлова, Н. П. Ермакова*

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЕПЕЗИДА И ЛИЗОМУСТИНА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Основанием для проведения исследований явились случаи непрогнозируемых осложнений у больных при комбинированном применении вепезида и лизомустина в дозах 100 и 300 мг/м<sup>2</sup> соответственно в режиме внутривенного последовательного введения препаратов.

**Цель** исследования — изучение фармакологической совместимости вепезида и лизомустина при внутривенном последовательном (одновременном) применении.

**Материалы и методы.** В работе использовали 200 мышей-самцов F<sub>1</sub> (СВА×С<sub>57</sub>В<sup>1/6j</sup>), массой 20–25 г. Препараты вводили внутривенно. Вепезид применяли животным однократно в интервале доз 30, 60, 80, 120, 150 и 180 мг/кг, лизомустин — сразу после введения вепезида в однократной переносимой дозе для мышей, равной 120 мг/кг, адекватной по номинальному значению дозе лизомустина для человека (300 мг/м<sup>2</sup>). Лизомустин вводили животным однократно в интервале доз 180, 200, 240, 260, 300 и 400 мг/кг. Вепезид применяли сразу после введения лизомустина в однократной переносимой дозе для мышей, равной 30 мг/кг, адекватной по номинальному значению дозе вепезида для человека (100 мг/м<sup>2</sup>). Параллельно оценивали токсичность лизомустина и вепезида в отдельности.

О токсичности комбинации лизомустина и вепезида судили по изменению ЛД<sub>10</sub> и ЛД<sub>50</sub> препаратов, срокам гибели, клинической картине интоксикации, поведенческим реакциям, изменению массы тела, аутопсии павших животных. Рассчитывали токсические дозы по методу Литчфилда—Уилкоксона.

**В результате** проведенных исследований установлено, что лизомустин при комбинированном применении с вепезидом влияет на токсичность последнего, увеличивая ее в 2,8 раза. МПД (ЛД<sub>10</sub>) вепезида при этом уменьшается в среднем со 100 (86–117) до 34 (27–42) мг/кг, а среднесмертельная доза (ЛД<sub>50</sub>) — со 155 (132–181) до 52 (43–65) мг/кг. В то же время вепезид при комбинированном применении с лизомустином увеличивает токсичность последнего в 1,6 раза. При этом МПД лизомустина уменьшается в среднем с 206 (200–212) до 125 (109–144) мг/кг, а ЛД<sub>50</sub> — с 250 (242–258) до 177 (154–204) мг/кг.

**Выводы.** Полученные результаты показывают, что одновременное применение вепезида и лизомустина вызывает усиление токсичности названных препаратов, что свидетельствует о фармакологической несовместимости лизомустина и вепезида. Полученные данные необходимо учитывать при их клиническом применении.

*Т. Г. Николаева, Г. В. Вышинская*

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ S-ФАЗНЫХ КЛЕТОК, ПЛОИДНОСТИ И РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ПРИ ЗАПУЩЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Опухоли одного генеза весьма вариабельны и не могут быть оценены только по клинико-морфологической картине болезни. Клинические наблюдения за ходом течения рака молочной железы и выживаемос-

тью при этом заболевании указывают на значительные различия в характере болезни: от высокопрогрессивных форм заболевания до весьма доброкачественного течения.

**Задачей** исследования было изучение кинетических параметров опухолей молочной железы.

**Материалы и методы.** У 70 больных местнораспространенным раком молочной железы, не получающих противоопухолевой терапии в ткани первичной опухоли был определен уровень S-фазных клеток, плоидность и содержание рецепторов стероидных гормонов. Уровень S-фазных клеток и плоидности определяли методом проточной цитофлюориметрии. После биопсии первичной опухоли больным проводили курсы химиотерапии по схеме CAF. Оценивали лечебный эффект в соответствии с критериями ВОЗ.

**Результаты.** При анализе данных не отмечено зависимости между содержанием S-фазных клеток и эффективностью проведенной химиотерапии. Среднее содержание S-фазных клеток в опухоли эффективно леченных больных составила  $26,6 \pm 2,7$  %, а при неэффективном лечении этот показатель был равен  $21,7 \pm 3,0$  % (разница не достоверна). Анализ выживаемости больных в зависимости от содержания S-фазных клеток в опухоли показал статистически достоверные различия в выживаемости между группами с фракциями S-фазных клеток до 12 % и более. Медиана выживаемости больных и 5-летняя выживаемость при уровне S-фазных клеток менее 12 % составили соответственно 42 мес. и 40 % в отличие от групп с большим (более 12 %) уровнем S-фазных клеток, где аналогичные показатели составили 23,8 мес. и 15,5 %. Самыми неблагоприятными в прогностическом отношении оказались анеуплоидные опухоли (медиана выживаемости в этой группе больных составила 20

мес., для больных диплоидными опухолями — 31 мес. 3- и 5-летняя выживаемость больных анеуплоидными опухолями составила 30,5 и 13,2 %, выживаемость больных диплоидными опухолями оказалась лучше — 42 и 28 % соответственно.

Проанализирована выживаемость больных в зависимости от уровня рецепторов эстрогена и прогестерона в ткани опухоли. Медиана выживаемости при отрицательных уровнях рецепторов эстрогена и прогестерона составила соответственно 17,5 и 19,5 мес. При рецепторположительных опухолях медиана выживаемости больных составила 34 (эстрогенположительные) и 37 (прогестеронположительные) мес. Анеуплоидия и высокий уровень S-фазных клеток часто коррелируют с отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани опухоли. Отмечены достоверные различия в выживаемости между больными с рецепторотрицательными и рецепторположительными диплоидными и анеуплоидными опухолями. По результатам многофакторного анализа изученных биологических характеристик информативная значимость располагается в такой последовательности: уровень S-фазных клеток, рецепторный статус и плоидность.

**Выводы.** Выявлена прогностическая значимость показателей плоидности, доли S-фазных клеток и содержания рецепторов стероидных гормонов в отношении общей выживаемости больных местнораспространенным раком молочной железы. Анеуплоидия, высокий уровень S-фазных клеток и отсутствие рецепторов стероидных гормонов прогнозируют наиболее неблагоприятный вариант течения болезни.

*М. В. Огородникова, Е. Ю. Лысюк, Ю. В. Шишкин, А. Ю. Барышников*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЦИКЛОПЛАТАМОМ И ОКСАЛИПЛАТИНОМ

*ГУ РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель работы** — сравнительное изучение апоптоза, индуцированного действием отечественных противоопухолевых препаратов циклоплатам и оксалиплатин.

**Материалы и методы.** К суспензии клеток линии Jurkat ( $5 \cdot 10^4$  клеток/180 мкл среды) добавляли 20 мкл цитостатика в концентрациях  $0,5 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  и  $1 \cdot 10^{-4}$  М, инкубировали 24 или 48 ч при температуре 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Контролем служили интактные клетки, которые инкубировали в тех же условиях, но в отсутствие препарата. После окончания инкубации клетки окрашивали аннексином V FITC (Caltag) и пропидиума йодидом PI (Sigma) по стандартной методике. Оценку проводили по следующим критериям: живые клетки (AnV-PI-), ранние апоптотические клетки (AnV+PI-), предположительно поздние апоптотические или некротические клетки (AnV+PI+).

**Результаты.** Под действием циклоплатам в концентрациях  $0,5 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-4}$  М (инкубация 24 ч) количество клеток в раннем апоптозе (AnV+PI-) составило 23,6, 34,7 и 30,9 %, тогда как для оксалиплатина — 3,3, 4,0 и 29,9 % соответственно. Количество клеток, положительных по AnV+ и PI+ (предположительно поздние апоптотические или некротические клетки), для циклоплатам составило 2,4, 3,5 и 18 %, а для оксалиплатина — 1,8, 1,5 и 3,2 % соответственно. При увеличении времени инкубации до 48 ч под действием циклоплатам количество клеток в раннем апоптозе (AnV+PI-) несколько уменьшилось и составило 15,7, 22,8 и 20,2 %. Для оксалиплатина количество ранних апоптотических клеток при использовании концентраций  $1 \cdot 10^{-5}$ ,  $1 \cdot 10^{-4}$  М увеличилось и составило 11,9 и 10,2 % соответственно. Количество положительных

по AnV<sup>+</sup> и PI<sup>+</sup> клеток для циклоплатамы значительно увеличилось и составило 9,2, 20,9 и 39,2 %, а для оксалиплатина — 4,8, 3,1 и 12,2 % соответственно.

**Выводы.** Под действием циклоплатамы при инкубации 24 ч количество клеток в раннем апоптозе (AnV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup>) и предположительно в позднем апоптозе или некрозе (AnV<sup>+</sup>PI<sup>+</sup>) увеличивается пропорционально

увеличению дозы цитостатика. При увеличении времени инкубации до 48 ч процент клеток в раннем апоптозе уменьшается, а в позднем апоптозе или некрозе — увеличивается. При действии оксалиплатина прослеживается аналогичная тенденция. Циклоплатам, в отличие от оксалиплатина, индуцирует гибель опухолевых клеток по типу апоптоза более эффективно.

*С. И. Павлова<sup>1</sup>, И. Г. Козлов<sup>1</sup>, А. В. Сергеев<sup>2</sup>, М. В. Максимова<sup>2</sup>*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСТРАКТА КОРНЯ СОЛОДКИ И ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

<sup>1</sup> *Российский государственный медицинский университет, Москва*

<sup>2</sup> *ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Одним из биологически активных компонентов экстракта корня солодки (ЭКС) является тритерпеновый гликозид глицирризиновой кислоты (ГК). Гидрофильная углеводная часть гликозида представлена 2 молекулами глюкуроновой кислоты, а гидрофобным агликоном является глицирретовая кислота. Содержание ГК в корнях солодки достигает 24 %, что может определять фармакологическую активность ЭКС.

**Задача** исследования — изучить возможность использования ЭКС и препарата глицирам (глицирризинат аммония) в химиотерапии злокачественных новообразований.

**Материалы и методы.** Противоопухолевую и антиоксидантную активность *in vivo* оценивали по показателю увеличения продолжительности жизни в процентах к контролю, антиоксидантную активность — в цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой, индуцируя перекисидацию в гомогенате печени, уровень общей глюкуроновой кислоты — карбазоловым методом, активность МOC — в тесте гексеналового сна.

**Результаты.** В эксперименте на мышцах-самцах BDF<sub>1</sub> с перевиваемым внутрибрюшинно лейкозом P388 не отмечено значимого увеличения продолжи-

тельности жизни мышей под влиянием различных доз ЭКС и препарата глицирам, однако стимуляции роста опухоли также не наблюдалось. При комбинировании ЭКС в дозе 0,1 г/кг или эквивалентного количества глицирама с цитостатиками обнаружено умеренное потенцирование противоопухолевого эффекта циклофосфамида в терапевтической дозе 50 мг/кг. В опытах на интактных мышцах в модели цитостатического токсикоза с использованием летальных доз циклофосфамида различные дозы ЭКС и глицирама увеличивали продолжительность жизни мышей на 140–367 % по сравнению с контролем. Параллельно в опытах *in vitro* показано, что курсовое введение ЭКС в дозе 1,0–0,01 г/кг повышает антиоксидантный потенциал, содержание свободной и связанной глюкуроновой кислоты в печени как у мышей с лейкозом, так и у интактных мышей, а также корригирует снижение активности МOC печени, вызванную лейкозом P388.

**Выводы.** ЭКС и глицирам не оказывают стимулирующего действия на лейкоз P388, но способны снижать токсическое действие циклофосфамида. Антиоксидантное действие ЭКС, по-видимому, определяется содержащейся в экстракте ГК.

*Л. В. Пивенштейн*

## ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАЗАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА (РАСШИРЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ РЕГИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ)

*ГУЗСООД, Екатеринбург*

**Задачи исследования.** Известно, что пациенты с ОНПЛ, несмотря на небольшое количество в общей популяции онкобольных, сегодня сложны для практи-

кующего онколога как в диагностическом, так и в лечебном планах. Прогноз у них в целом остается неудовлетворительным. Следовательно, не исчерпаны



возможности повышения уровня специализированной помощи таким пациентам. Было сделано предположение, что при ОНПЛ оправдано вычленение максимально информативной диагностической цепочки и разработка рекомендаций по лечению, применимых в местных условиях.

**Материалы и методы.** Нами проанализированы результаты медикаментозной терапии у пациентов с ОНПЛ по завершению полноценного диагностического этапа за период 2002–2004 гг. В изучаемую группу включали пациентов с морфологически подтвержденным наличием злокачественной опухоли, получивших по ходу лечения не менее 2 «оценочных» циклов ПХТ.

Клинические (объем метастатического поражения, локализация вторичных очагов) и морфологические результаты (данные цитологии, гистологии, ИГХ) оценивали с учетом прогностических факторов.

На собственном материале доказана целесообразность этапного подхода к диагностике при ОНПЛ, большое значение морфологии при планировании терапии и необходимость учета факторов прогноза.

**Результаты.** Оценка эффекта ПХТ у исследуемой группы пациентов указывает на высокую по сравнению с другими вариантами ценность платиносодержащих режимов.

**Выводы.** Создание диагностических и лечебных рекомендаций по терапии вышеуказанного сложного контингента больных чрезвычайно актуально в местных условиях.

Целесообразность получения высоких непосредственных результатов ПХТ у пациентов с ОНПЛ в ряде случаев сомнительна. Альтернативой цитостатической терапии может быть адекватная поддерживающая терапия.

*Л. В. Платинский, В. В. Брюзгин, В. Д. Соколова, Л. В. Манзюк*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АРАНОЗЫ ПРИ МЕТАСТАЗАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РАЗНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Лечение отечественным противоопухолевым препаратом аранозой в сочетании с другими противоопухолевыми лекарствами проведено 24 больным с множественными метастазами в головной мозг, подтвержденными компьютерной томографией. У 6 больных выявлен одиночный метастаз, у 3 — 2 метастаза, у 15 — множественные метастазы. Первичная опухоль локализовалась: в легком — у 3 больных, в молочной железе — у 4 больных, меланоме — у 6 больных, саркоме мягких тканей — у 2 больных, другие локализации — по 1 больному. Общее состояние больных по шкале ВОЗ в среднем 2,4. Мужчин было 10, женщин 14. Возраст от 32 до 49 лет (в среднем — 42 года).

Лечение проводилось в амбулаторных условиях. Араноза вводилась ежедневно по 0,5 г в течение 2 дней, затем по 0,5–1,0 г через день. Суммарная доза составила от 2,0 до 4,0 г, в среднем — 2,6 г. Одновременно больные получали: при раке легкого — цисплатин и этопозид или паклитаксел, при раке молочной железы — фторафур, при меланоме — дакарбазин и цисплатин, при саркоме мягких тка-

ней — винкристин, доксорубин, циклофосфан и препараты платины. Число курсов — от 1 до 7. Кроме того, больным проводилась симптоматическая терапия: кортикостероиды, спазмолитики (трентал или винпоцетин) и др.

Объективное улучшение зарегистрировано у 7 (29 %) больных (при раке легкого — у 1 больного, раке молочной железы — у 1, меланоме — у 3, саркоме мягких тканей — у 1), стабилизация процесса — у 5 больных. Субъективный эффект наблюдался у 12 пациентов. Продолжительность частичной ремиссии колебалась от 2 до 11 мес. Токсичность III–IV степени: лейкопения — у 11 больных, тромбоцитопения — у 9, рвота — у 3 пациентов. Другие побочные реакции наблюдались в единичных случаях. Все токсические проявления были непродолжительными и носили обратимый характер.

Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность включения аранозы в комбинированную химиотерапию при метастазах злокачественных новообразований в головной мозг.

*Л. В. Платинский, В. В. Брюзгин, Ю. Н. Соколов*

## СЕГИДРИН В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Сегидрин — один из немногих отечественных препаратов, назначаемых в случаях, когда возможности химиотерапии практически исчерпаны. Однако, несмотря на положительные результаты, полученные при клинических испытаниях, сегидрин назначается сравнительно редко. В настоящем исследовании оценивается роль сегидрина как противоопухолевого средства. Кроме того, в задачу исследования входило определение симптоматического действия препарата, его способность уменьшать болевой синдром, а также изучалось влияние сегидрина на эффективность химиотерапии.

216 больных разными злокачественными новообразованиями получали сегидрин в качестве единственного противоопухолевого или симптоматического средства, после того как возможности химиотерапии были исчерпаны. Все больные были с распространенной стадией заболевания и ранее получили от 2 до 19 курсов химиотерапии. Общее состояние большинства больных, по критериям ВОЗ, в среднем оценивалось как 2,9.

Сегидрин назначался амбулаторно по 1 таблетке (60 мг) 2–3 раза в день. Курс лечения — 1 мес. Интервал между курсами — 2 нед. Больные получили от 1 до 7 курсов. Продолжительность лечения от 1 до 9 мес.,

в среднем — 2,5 мес. Частичный объективный эффект выявлен у 22 (10,2 %) больных (по 1 наблюдению при раке носоглотки, мелкоклеточном раке легкого, меланоме и др.). Симптоматическое улучшение проявилось в снижении лихорадки, дыхательной недостаточности, отеков, интенсивности болей, уменьшении кровохарканья, улучшении общего самочувствия, повышении двигательной активности, улучшения аппетита у 45,6 % больных.

Для изучения влияния сегидрина на эффективность химиотерапии проведено сравнительное нерандомизированное исследование. 340 больных различными злокачественными новообразованиями получали только химиотерапию. Аналогичная химиотерапия в сочетании с сегидрином проведена 318 больным. Из них 174 больных получали сегидрин по 60 мг 2 раза в день и 144 пациента — 3 раза в день.

По сводным данным, отмечено незначительное (на 7,4 %), но статистически достоверное увеличение эффективности химиотерапии при использовании сегидрина.

Таким образом, сегидрин может быть рекомендован пациентам с опухолями, резистентными к химиотерапии, а также в тех случаях, когда возможности химиотерапии исчерпаны.

*С. В. Саакян, М. Г. Жильцова*

## РОЛЬ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГЛАЗА И ОРБИТЫ У ДЕТЕЙ

*МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва*

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ретинобластомы (РБ) — внутриглазной злокачественной опухоли оптически деятельной части сетчатки и орбиты — рабдомиосаркомы (РМС), терапия их представляет значительные трудности. До настоящего времени остается актуальным подбор оптимальных протоколов лекарственной терапии и отработка методов комбинированного лечения этих больных.

**Цель работы** — оценить роль полихимиотерапии (ПХТ) в лечении опухолей глаза и орбиты.

**Материалы и методы.** Пролечено 56 детей с разными формами (моно- и билатеральная) РБ и 14 детей с РМС орбиты. Средний возраст детей с РБ составил 28 мес., а с РМС — 7,5 лет. Больным с РБ на первом этапе проводилась неадьювантная химиотерапия по схеме: 18,7 мг/кг массы тела карбоплатина и 0,05 мг/кг винкристина в/в 1 раз в 3 недели. Всего проводилось 6 курсов. Группа детей с РМС получала комплексную терапию, включающую ПХТ по 2 протоколам — VAC (дактиномицин, винкристин, циклофосфан) и CWS-

96. Для морфологического подтверждения диагноза всем детям с РМС и 12 детям с РБ проведены ТИАБ (тонкоигольная аспирационная биопсия) и иммуногистохимическое исследование.

**Результаты.** На фоне ПХТ наблюдалась регрессия опухоли у всех больных РБ, при этом толщина опухоли уменьшилась на 58 % уже после 2 курсов лечения; резорбция патологического очага выявлена у 7 больных с проминенцией образования 2,5 мм. В группе

больных с РМС регрессия новообразования отмечена в 49 % случаев, причем побочные эффекты более выражены при применении протокола CWS-96.

**Выводы.** Неадекватная ПХТ позволила расширить показания к проведению органосохранного лечения с использованием брахитерапии и лазердеструкции, в результате чего удалось сохранить глаза у детей с бинокулярной формой РБ и избежать калечащих операций (эксцентрации) орбиты у детей с РМС.

*А. В. Сергеев, М. Я. Шапкина, Е. Н. Анашкина, Г. И. Кабацкая, Л. И. Карасева*

## СОЗДАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ СРЕДСТВ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Задачи исследования.** В соответствии с общепринятыми принципами создания и использования средств химиопрофилактики рака (ХПР) ранее нами были разработаны препараты, обладающие антимуtagenными, антиканцерогенными и иммуномодулирующими свойствами: бета-каротин, бетаск, каскатол, каскорутол и др. В последнее время наметилась тенденция использовать в качестве средств ХПР соединения, обладающие наряду с вышеперечисленными свойствами антиоксидантной, антиэстрогенной, противовоспалительной активностью. В связи с этим нами разработана серия новых средств ХПР на основе лиофилизированных экстрактов лекарственных растений и проведены доклинические и клинические наблюдения возможности их использования в онкологической практике.

**Результаты.** Создана рецептура и технология изготовления фитопрепаратов на основе лиофилизированных экстрактов корня солодки, травы эхинации, плодов шиповника, березового гриба чаги. Препараты Солодка, Эхинация, Шиповник разработаны в форме драже, Чаговит — в форме твердых желатиновых капсул. Установлены критерии стандартизации и контроля качества, сроки годности препаратов. Подготовлена и утверждена нормативно-техническая документация и получено разрешение на промышленный выпуск

всех фитопрепаратов. В доклинической части исследования изучена иммуномодулирующая, антиоксидантная, антиоксидантная активность новых средств ХПР. Все препараты в оптимальной для каждого из них концентрации обладали широким спектром иммуностропной активности, усиливая пролиферацию спленоцитов мышей BALB/c в ответ на митогены и аллоантигены, дополнительное образование Т-киллеров в смешанной культуре лимфоцитов, цитотоксическую активность естественных киллеров и перитонеальных макрофагов. Экстракт солодки снижал токсическое действие циклофосфана и повышал антиоксидантный потенциал организма. Проведены рандомизированные клинические наблюдения по использованию препаратов Солодка и Чаговит в группах онкологического риска у злобных курильщиков и у женщин с мастопатиями. Предварительные результаты показали положительное влияние фитопрепаратов при их длительном систематическом применении на состояние пациентов. Наблюдения продолжаются.

**Выводы.** Разработанные нами фитопрепараты могут рассматриваться как потенциальные средства ХПР и одновременно использоваться как фармакологические средства «терапии сопровождения» при комплексном лечении онкологических заболеваний.

*В. Б. Сирота<sup>1</sup>, М. В. Мезенцева<sup>2</sup>, В. Э. Щербенко<sup>2</sup>, С. С. Альжанов<sup>3</sup>, К. Ж. Мусулманбеков<sup>1</sup>*

## АРГЛАБИН В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> Карагандинская государственная медицинская академия, Казахстан

<sup>2</sup> НИИЭМ им Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва

<sup>3</sup> Институт фитохимии МОН РК, Караганда, Казахстан

**Цель** исследования — определить роль арглабина в комплексном лечении рака молочной железы (РМЖ) и оценить его влияние на показатели интерферонов и цитокинов у данной группы больных.

**Материалы и методы.** Исследовано 140 больных РМЖ со II и III стадиями процесса, разделенные на группы. 1-я группа — 30 больных РМЖ, в комплексное лечение которых было включено интратуморальное введение арглабина при предоперационной лучевой терапии (ЛТ) мелкими фракциями из расчета 2 мг препарата на 1 см<sup>3</sup> опухоли 2 раза в неделю. Радикальная мастэктомия производилась через 10 дней с последующей химиогормонотерапией согласно алгоритму лечения. 2-я группа — 42 больных РМЖ, в лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии арглабином на фоне предоперационной ЛТ. Арглабин вводили из расчета 185 мг/м<sup>2</sup> в виде 2% раствора внутривенно за 15–20 мин до сеанса ЛТ. Количество введений 15–20. 3-я группа — 18 больных РМЖ, получавших арглабин в монорежиме до начала предоперационной ЛТ в той же дозе, в количестве 15 внутривенных введений. 4-я (контрольная) группа — 50 больных, получавших комплексное лечение без арглабина (ЛТ + радикальная мастэктомия + химиогормонотерапия).

Методика фракционирования дозы у всех больных одинакова. Исследовались непосредственные и отдаленные результаты лечения. Определяли влияние арглабина на интерфероновый и цитокиновый статусы, цитокиновый профиль и показатели системы ПОЛ-АОЗ крови больных.

**Результаты.** Интратуморальное и внутривенное введение арглабина в сочетании с предоперационной ЛТ у больных РМЖ повышает эффект последней на 30 % и показатели полной регрессии опухоли на 43 и 37 % соответственно. Показатели 2-, 3-летней выживаемости при внутривенном применении арглабина на фоне ЛТ составили 93 и 90 % соответственно, что достоверно выше, чем при проведении только облучения (63 и 53 %). Арглабин на фоне ЛТ оказывает позитивное воздействие на систему ПОЛ-АОЗ в целом, что проявляется в снижении степени аккумуляции диеновых конъюгатов в 1,3 раза, кетодиенов — в 1,5 раза и молекул средней массы — в 1,3 раза в эритроцитах крови, коэффициента липопероксидации — в 1,5 раза.

**Выводы.** Данные, полученные в ходе исследования системы интерферона и цитокинов у больных РМЖ, свидетельствуют о высокой иммунокорректирующей способности арглабина.

*З. С. Смирнова, И. Ю. Кубасова, Л. М. Борисова, М. П. Киселева, Т. Д. Миникер, И. Л. Плихтяк, С. Я. Мельник*

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛО[2,3-А]КАРБАЗОЛА ЛХС-1006

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Известно, что синтетические и природные соединения класса N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазола обладают различными видами биологической активности, в т. ч. противоопухолевой. Среди них найдены вещества, являющиеся ингибиторами протеинкиназы С, топоизомераз I и II, а также циклинзависимой киназы CDK-1.

По результатам прескрининга, проведенного в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Национальном институте рака США, а также по данным биохимических исследований, для изучения противоопухолевой активности на перевиваемых опухолях животных было

отобрано производное ЛХС-1006, полученное разработанным нами ранее методом. Структура данного соединения была подтверждена методами УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

**Цель** настоящей работы — изучение противоопухолевой активности ЛХС-1006 при лимфолейкозе L1210 и аденокарциноме молочной железы Ca755.

**Материалы и методы.** L1210 перевивали мышам линии DBA<sub>2</sub> внутрибрюшинно по 1·10<sup>6</sup> лейкозных клеток в 0,3 мл среды 199, а Ca755 — мышам-гибридам BDF<sub>1</sub> подкожно в правую подмышечную область по 0,5 мл среды 199, содержащей 50 мг опухолевой

ткани. ЛХС-1006 растворяли в ДМСО (10% раствор) и физиологическом растворе и вводили внутривенно ежедневно в течение 5 дней в широком диапазоне доз от 10 до 125 мг/кг. Критериями эффективности служили увеличение продолжительности жизни опытных животных по сравнению с контрольными (УПЖ, %) и торможение роста опухоли (ТРО, %).

**Результаты.** Показано, что при L1210 соединение ЛХС-1006 вызывает увеличение продолжительности жизни опытных животных по сравнению с контрольными в дозе 50 мг/кг, которое составляет только 18 %. При этом выявлена доза ЛД<sub>50</sub>, равная 100 мг/кг.

В отношении Ca755 соединение ЛХС-1006 было более эффективным, и после его введения в максимально переносимой дозе 75 мг/кг в течение 5 дней ТРО составляло 81 %.

**Выводы.** Данные о наличии противоопухолевой активности при Ca755 у соединения ЛХС-1006, а также ранее полученные данные для соединений того же класса — ЛХС-999 и ЛХС-1054 дают нам основание продолжить изучение противоопухолевой активности N-гликозидов с различными углеводными остатками и/или модифицированным индолкарбазольным агликоном.

*И. И. Сходкина<sup>1</sup>, Н. П. Коновалова<sup>1</sup>, Р. А. Котельникова<sup>1</sup>, Е. С. Фрог<sup>1</sup>, Г. Н. Богданов<sup>1</sup>, В. С. Романова<sup>2</sup>*

## ХЕМОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НИТРОКСИЭТИЛПРОИЗВОДНОГО ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub> В КОМБИНАЦИИ С ЦИТОСТАТИКАМИ

<sup>1</sup> *Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка*

<sup>2</sup> *Институт элементоорганического синтеза РАН, Москва*

Серьезной проблемой химиотерапии опухолей является относительно высокая токсичность современных цитостатиков. В связи с этим проводятся многочисленные исследования, направленные на разработку способов повышения чувствительности опухолей, что позволит снизить дозы вводимых препаратов без потери противоопухолевой эффективности. В настоящей работе было синтезировано нитроксиэтилпроизводное L-пролил-фуллерена C<sub>60</sub> (НЭПФ), образующее при биотрансформации монооксид азота.

Показано, что полученное соединение проникает через липидный бислой биологических мембран и выступает вектором доставки NO к клеткам-мишеням.

**Цель.** Настоящая работа посвящена изучению хемосенсибилизирующего действия НЭПФ при комбинированной химиотерапии лимфоцитарной лейкемии P388 циклофосфаном (ЦФ).

**Материалы и методы.** В качестве хемосенсибилизатора использовали НЭПФ. опыты проводили на

мышцах линии BDF<sub>1</sub> с лейкемией P388. Было исследовано влияние НЭПФ на противоопухолевую активность ЦФ, который вводили в низкой неэффективной дозе (30 мг/кг) дважды. НЭПФ вводили в дозе 50 мг/кг, с 1-х по 5-е сутки после трансплантации. Результаты оценивали по степени выживаемости и изменению индекса увеличения средней продолжительности жизни животных (УПЖ, %).

**Результаты.** Показано, что в случае применения комбинированной терапии (ЦФ+НЭПФ) выживаемость животных к 60-м суткам составила 63 % (при введении одного ЦФ к 30-м суткам пали все животные). Продолжительность жизни животных при лечении ЦФ составила 142 % по сравнению с контролем, а в случае комбинации ЦФ + НЭПФ — 265 %.

**Выводы.** Показан хемосенсибилизирующий эффект нитроксиэтилпроизводного L-пролил-фуллерена C<sub>60</sub> при химиотерапии лейкемии P388 циклофосфаном, вводимым в низких малоэффективных дозах.

*Р. А. Тацков, Ю. И. Бородин*

## ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МИТОМИЦИНОМ-С В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЭПИБУЛЬБАРНОЙ МЕЛАНОМЫ

*НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва*

Сложность лечения меланом конъюнктивы обусловлена высокой вероятностью метастазирования при хирургических вмешательствах и недостаточной эффективностью локального облучения.

**Цель работы** — изучить возможность комбинированного лечения эпibuльбарной меланомы с использованием локальной химиотерапии митомицином-С (ММС).

**Материалы и методы.** В период с 2001 по 2004 г. пролечено 26 больных с эпibuльбарной меланомой в стадии T<sub>1-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Срок наблюдения составил от 3 мес. до 3 лет. Инстилляциии водного 0,04% раствора ММС по 1 капле 4 раза в день проводились в течение 14 дней, после чего выполнялась брахитерапия по радикальной программе (21 глаз в стадии T<sub>3-4</sub>) или эксцизия новообразования (5 глаз в стадии T<sub>1-2</sub>) с аппликацией 0,04% ММС на ложе опухоли в течение 5 мин. Удаленные опухоли верифицированы гистологически.

**Результаты.** Первые признаки реакции опухоли на инстилляцию ММС отмечены на 3-и сутки в виде ее отека, появлялась смешанная сосудистая инъекция ок-

ружающей конъюнктивы. На 7-е сутки появлялось разряжение пигмента на поверхности опухоли. На 10–14-е сутки отмечен некроз на поверхности опухоли. После комбинации ММС с брахитерапией полная регрессия опухоли наблюдалась в сроки от 3 до 6 мес. При динамическом наблюдении за больными в сроки от 3 до 36 мес. признаков локального рецидива, региональных и отдаленных метастазов не выявлено. Аллергических реакций на инстилляцию ММС не отмечено.

**Выводы.** Предварительные результаты включения ММС в схему комбинированной терапии позволяют расширить показания для органосохранного лечения меланом эпibuльбарной локализации.

А. Н. Тевяшова<sup>1</sup>, Е. Н. Олсуфьева<sup>1</sup>, А. А. Штиль<sup>2</sup>, И. Д. Трещалин<sup>1</sup>, Е. М. Трещалина<sup>2</sup>,  
М. Н. Преображенская<sup>1</sup>

## ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

<sup>1</sup> ГУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Природные антрациклиновые антибиотики — даунорубин, доксорубин являются высокоэффективными препаратами, применяемыми в современной химиотерапии опухолевых заболеваний, однако их использование ограничено побочными токсическими эффектами, а также явлением множественной лекарственной устойчивости (MDR) опухолевых клеток к применяемым препаратам. В этой связи поиск новых антрациклиновых препаратов как биосинтетического происхождения, так и полученных в результате модификации природных антибиотиков, является актуальной задачей.

Исходными соединениями для модификации были даунорубин и полусинтетический карминомицин, полученный с выходом 30 % из даунорубина. Нами был разработан метод получения конъюгатов антрациклиновых антибиотиков — доксорубина и 14-гидроксикарминомицина — с моно- и дисахаридами реакцией восстановительного алкилирования аминогруппы остатка даунозамина. Использованный подход позволил избежать восстановления 13-кето-группы в молекуле антрациклинового антибиотика.

Среди серии полученных производных доксорубина и 14-гидроксикарминомицина наиболее

перспективными оказались два соединения: конъюгат доксорубина и мелибиозы и конъюгат 14-гидроксикарминомицина с галактозой. Конъюгат доксорубина и мелибиозы в экспериментах *in vivo* в эквитоксических дозировках обладал меньшей кумулятивной токсичностью по сравнению с доксорубином. Конъюгат 14-гидроксикарминомицина с галактозой, аналогично карминомицину, был одинаково активен в отношении чувствительных клеток и MDR-резистентных клеток лейкоза и рака молочной железы (K562, K562i/S9, MCF-7, MCF-7Dox соответственно). В предварительных экспериментах *in vivo* использование конъюгата 14-гидроксикарминомицина с галактозой для лечения мышей с лейкозом P388 приводило к полному излечению животных.

Впервые получены ковалентно связанные конъюгаты доксорубина с высокомолекулярным полисахаридом (галактоманнаном). Новые производные можно рассматривать как депо-формы доксорубина. Изучение их активности на моделях *in vitro* показало, что эти конъюгаты сохраняют активность в отношении культур В16-F1, MCF-7 и HT-29.

И. Д. Трещалин<sup>1</sup>, Д. А. Бодягин<sup>1</sup>, Э. Р. Переверзева<sup>1</sup>, И. А. Ефименко<sup>2</sup>

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПАЛЛАДИЯ - ЭФАЗОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup> ГУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва

<sup>2</sup> ИОНХ им. Н. С. Курнакова РАН, Москва

Поиск путей повышения эффективности лечения злокачественных опухолей в настоящее время остается актуальным. **Целью** исследования являлось выявление возможности повышения противоопухолевой активности и снижения побочного действия некоторых противоопухолевых препаратов или локального облучения при сочетании их с препаратом эфазол.

**Материалы и методы.** Линейным мышам в мышцу бедра прививали Ca755 или асцитную карциному Эрлиха по  $1 \cdot 10^6$  клеток. Лечение начинали при объеме опухоли 1 см<sup>3</sup>. Локальное облучение опухолей производили однократно в дозе 45 Гр при помощи установки ГУТР (Цезий 137). Циклофосфамид вводили внутривенно однократно в дозе 200 мг/кг, цисплатин — внутривенно пятикратно через 72 ч в разовой дозе 1,5 мг/кг. Эфазол, представляющий собой комплексное соединение хлористого палладия (II) с гидрохлоридом эфедрина, вводили внутривенно в дозе 15 мг/кг через 15 мин после облучения или на следующие сутки после введения цитостатиков. Противоопухолевый эффект оценивали по изменению

объема опухолей и количеству излеченных мышей, гематомодифицирующую активность эфазола — по числу кариоцитов костного мозга и лейкоцитов периферической крови.

**Результаты.** Эфазол не влиял на скорость роста экспериментальных опухолей и продолжительность жизни мышей. При облучении или применении цитостатиков происходило уменьшение объема опухолей с последующим возобновлением роста. Сочетание облучения или цитостатиков с эфазолом приводило к регрессии опухолей с последующим излечением. Эфазол не влиял на клеточность костного мозга и периферическую кровь. Применение эфазола после облучения или цитостатиков не купировало развития лейкоцитопении, но способствовало более быстрому восстановлению показателей периферической крови и числа кариоцитов костного мозга.

**Выводы.** Применение эфазола повышает эффективность и снижает гематотоксическое действие рентгеновского облучения, циклофосфамида и цисплатина.

Л. Г. Тургунова<sup>1</sup>, Р. С. Досмагамбетова<sup>1</sup>, Н. С. Умбеталина<sup>1</sup>, К. К. Наурзбаев<sup>2</sup>,  
О. И. Недова<sup>2</sup>

## АРГЛАБИН В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

<sup>1</sup> Карагандинская государственная медицинская академия МЗ РК, Казахстан

<sup>2</sup> Областная клиническая больница, Караганда, Казахстан

**Цель** работы — изучение противоопухолевого эффекта арглабина при хронических лейкозах, влияние его на функциональные показатели печени, почек, гемостаза, иммунный статус и качество жизни больных.

**Материалы и методы.** Обследовано 40 больных с хроническими лейкозами (11 больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 29 — с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ); мужчин — 14, женщин — 26). Средний возраст составлял  $58 \pm 14,6$  лет, длительность заболевания — от 3 мес. до 4 лет. Монотерапия арглабином проведена 21 пациенту (5 — с ХМЛ, 16 — с ЛПЗ), комбинированная терапия — 19

больным, из них 6 — с ХМЛ (арглабин, гидреа, цитозар) и 13 — с ЛПЗ (арглабин+СОР). Использованы общеклинические методы исследования, гемограмма, миелограмма, исследование коагулограммы, иммунограммы. Качество жизни исследовалось при помощи опросника EORTC QLQ-C30 (version 3.0). В контрольную группу вошло 25 больных, получавших стандартную терапию (10 с ХМЛ — интерферон, гидреа, цитозар; 15 с ЛПЗ — СОР).

**Результаты.** Установлено, что при лечении хронических ЛПЗ арглабином в сочетании с химиотерапией клинико-гематологическое улучшение отмечается

в 1,6 раз чаще по сравнению с монотерапией арглабином ( $p < 0,05$ ) и в 1,2 раза чаще по сравнению со стандартной химиотерапией. Применение арглабина характеризовалось тенденцией к улучшению иммунного статуса, уменьшением частоты инфекционных осложнений, улучшением показателей коагулограммы и качества жизни больных ( $p < 0,05$ ). Сопоставимость результатов лечения, полученных у больных с ХМЛ, при проведении стандартной терапии с интерфероном и замене его арглабином обнадеживает в плане воз-

можности использования арглабина в комбинированной терапии ХМЛ.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о возможности лечения арглабином хронических ЛПЗ в виде монотерапии или в сочетании с цитостатиками при условии дифференцированного подбора больных и выбора тактики лечения. Необходимо дальнейшее изучение эффективности арглабина, включая длительное динамическое наблюдение за больными с учетом отдаленных результатов лечения.

*Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб, Н. П. Коновалова, Т. А. Саенкова*

## РАЗРАБОТКА НАУЧНЫХ ОСНОВ СИНТЕЗА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОВЫШЕННОЙ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ ДЕЙСТВИЯ

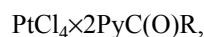
*Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка*

В современной клинической практике при лечении злокачественных опухолей и их метастазов широко используются комплексные соединения платины (цисплатин и карбоплатин) или их комбинации с другими цитостатиками. Существенными недостатками этих препаратов являются высокая токсичность (ЛД<sub>50</sub> равна 12,5 мг/кг для цисплатина и 36 мг/кг — для карбоплатина), узкий интервал терапевтических доз и чрезвычайно низкая селективность действия. Все это ограничивает возможности их практического применения.

Еще одной нерешенной проблемой следует считать отсутствие в фармакологической практике антиметастатических лекарственных средств.

**Цель** настоящей работы — синтез неизвестных ранее комплексных соединений платины, подавляющих развитие метастазов злокачественных опухолей.

Работа базируется на идее использования в качестве лигандов полифункциональных биогенных мембранотропных соединений — производных никотиновой и изоникотиновой кислот. Особое внимание в работе уделено синтезу замещенных амидов, содержащих группировки, способные в условиях биотрансформации генерировать монооксид азота. На сегодняшний день нами синтезирован ряд металлокомплексов на основе замещенных амидов никотиновой и изоникотиновой кислот и тетрахлорида платины общей формулы:



где R =  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ;  
 $\text{NHC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ;  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ ;  
 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ ;  $\text{NHOH}$ .

Эти соединения при низкой острой токсичности (ЛД<sub>50</sub> = 300–1000 мг/кг) и отсутствии миелосупрессии проявляют высокую антиметастатическую активность при экспериментальных меланоме В16 и карциноме легких Льюис (ингибирование процесса метастазирования составляет 96–98 %). Несколько металлокомплексов ингибируют процесс метастазирования на 96 % при экспериментальной меланоме В16 при пероральном введении.

В настоящее время нами синтезирован широкий спектр метаболически активных соединений — генераторов NO, которые при их использовании в качестве хемосенсибилизаторов в цитостатической химиотерапии опухолей способны усиливать противоопухолевый эффект этих цитостатиков. Использование нескольких синтезированных нами соединений позволяет при минимальных дозах (1–2 мг/кг) цитостатиков и NO-доноров полностью ингибировать процесс метастазирования при экспериментальной меланоме В16. Проявляется также высокий терапевтический эффект при лейкозах (100% выживание животных при лейкемии Р388 при минимальных терапевтических дозах одного и другого препаратов, когда по отдельности ни один, ни другой препарат не проявляют активности).



*В. А. Филов*

## СЕГИДРИН В ХИМИОТЕРАПИИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ

*ГУ НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург*

Сегидрин является ингибитором метаболизма ксенобиотиков. Так, в случае асцитной гепатомы Зайдела, лимфосаркомы Плисса и саркомы 180 комбинирование неэффективных доз сегидрина и тиофосамида приводит к задержке роста соответственно на 85, 70 и 60 %. Комбинирование с циклофосфамидом, задерживающим рост саркомы 180 на 70 %, снижает эффект до 40 %. В обоих случаях сегидрин тормозит метаболизм другого препарата, но в первом это приводит к эффекту, во втором, где для проявления действия необходим метаболизм, — снижает эффект. Сегидрин воздействует на изоферментный состав митохондриальной МАО и сильно ингибирует ее активность, что ведет к накоплению биогенных аминов. Препарат вызывает значительное снижение митотической активности опухолевых клеток, причем уменьшение числа делящихся клеток происходит за счет снижения количества профаз; следовательно, интерфазные клетки замедляют прохождение по циклу и задерживаются с вступлением в митоз. Кроме того, сегидрин способен повреждать митотический аппарат опухолевых клеток. Препарат является стабилизатором цитомембраны и мембран клеточных органелл. При этом, в частности, имеет место выраженное изменение белкового состава мембран митохондрий. Сегидрин ингибирует витамин В<sub>6</sub>, приводя к его дефициту. В результате воздействия сегидрином в микросомах опухоли Уокер

значительно уменьшается активность глюкозо-6-фосфатазы, УДФазы, нейтральной и щелочной фосфатаз; активность АТФазы митохондрий возрастает. В токсических дозах сегидрин ингибирует глуконеогенез, подавляя ключевой фермент этого процесса — фосфоэнол-пируваткарбокситегеназу. Механизм действия сегидрина, таким образом, включает несколько звеньев, ведущим в которых, по нашему мнению, является ингибирование МАО.

В соответствии со скромными противоопухолевыми эффектами сегидрина в эксперименте они таковы же и в клинике: 0,8 % с объективным эффектом «3», 3,4 % — с «2», стабилизация процесса — 35,5 %. Существенно лучших результатов удалось добиться при первичных опухолях головного мозга. Однако симптоматическое действие сегидрина (снижение лихорадки, иногда до полной нормализации температуры тела, уменьшение/исчезновение кровохарканья, уменьшение дыхательной недостаточности и отеков, нормализация лабораторных показателей, значительное улучшение общего самочувствия, появление аппетита, снижение или полное купирование болей вплоть до отказа от наркотиков, положительное психотропное действие и др.), достигнутое в 46,5 % случаев, свидетельствует о существенном улучшении качества жизни больных и выводит этот препарат в область лечения больных с исчерпанными возможностями какого-либо иного лечения.

*Н. И. Чевардов, Л. В. Толстых, К. Г. Пузаков, И. А. Зайцева, Ю. Н. Потапов*

## ПРИМЕНЕНИЕ ТАКСОТЕРА У ПАЦИЕНТОК С ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Областной клинический онкологический диспансер, Воронеж*

**Задача работы** — оценить эффективность применения таксотера у больных генерализованным раком молочной железы с вторичными висцеральными изменениями.

**Материалы и методы.** 19 пациенток с метастазами рака молочной железы в печень и/или легкие получили курсы химиотерапии по схеме: таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день и доксорубицин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> 1 день каждый 21-й день. Возраст пациенток колебался от 34 до 72 лет, в среднем — 46 лет. Общее состояние 11 больных, по критериям ВОЗ, было равно 1, у одной па-

циентки — 2 и у 6 больных — 3. В среднем каждая пациентка получила 6 курсов химиотерапии. Эффективность лечения оценивалась по результатам компьютерной томографии согласно критериям ВОЗ.

**Результаты.** Объективный эффект лечения составил 52,6 %, при этом полный регресс метастазов был достигнут у 5 (26,3 %) пациенток, частичный — у 5 (26,3 %). Стабилизация процесса наблюдалась у 4 больных, прогрессирование — у 5 пациенток. Среднее время до прогрессирования заболевания после дости-

жения полной регрессии метастазов составило 12,6 мес., частичной регрессии — 6,5 мес. Продолжительность жизни при отсутствии эффекта от химиотерапии в среднем была 3,2 мес. Основными проявлениями токсичности лечения была алопеция (100 % пациенток), транзиторная нейтропения 1-3б, которая не требовала использования колониестимулирующих факторов и не была причиной удлинения интервала между курсами.

**Выводы.** Применение схемы химиотерапии с таксотером у больных раком молочной железы при наличии висцеральных метастазов приводит к достижению значимого контроля над заболеванием с полной регрессией опухоли у части больных. Лечение хорошо переносится даже достаточно ослабленными пациентами, не требует дорогостоящей поддерживающей терапии и госпитализации.

*Н. Н. Черных, И. С. Булавина, В. Б. Шаманский*

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИЗОМУСТИНА ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА 2-Й ЛИНИИ

*ГУЗО Свердловский областной онкологический диспансер*

В исследование включено 29 больных неоперабельным раком легкого. У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически: в 3 случаях — мелкоклеточный рак и в 26 — немелкоклеточный. Всего было проведено 78 курсов лечения (в среднем — 2,7). Лечебный эффект оценен у 23 пациентов.

Лизомустин вводился в дозе 550 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно или струйно медленно на 5% растворе глюкозы с интервалом 3–4 нед.

Назначению лизомустина предшествовали неоднократные (от 2 до 10) курсы цитостатической терапии (чаще всего — этопозид и цисплатин) с антрациклином, включающие комбинации МАСС, САР.

При мелкоклеточном раке лечебный эффект оценен у 2 пациентов: у 1 — частичная регрессия, у 1 — прогрессирование.

При немелкоклеточном раке эффект оценен у 21 пациента. Объективная регрессия опухоли составила 19,1 % (1/3), в т. ч. одна полная ремиссия. Стабилизация отмечена в 47,6 % случаев (10 из 21). Прогрессирование зарегистрировано у 7 (33,3 %) пациентов.

Гематологическая токсичность лизомустина была незначительной (не более 2-й степени, по шкале ВОЗ) и в основном выражалась в умеренной лейкопении. Из проявлений негематологической токсичности зарегистрирована алопеция (14 %); эметогенное действие лизомустина вполне успешно купировалось однократным введением ондансетрона.

Заслуживает внимания случай полной ремиссии у пациента с периферическим раком левого легкого T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M + (BRA) с множественными метастазами в головной мозг и выраженной неврологической симптоматикой. После 2 циклов цитостатической терапии, включавшей применение этопозида, цисплатина и беллустина и не приведшей к регрессу неврологической симптоматики, подключение к лечению лизомустина в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> позволило добиться полной ремиссии после 5 циклов химиотерапии. Компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга подтвердила резорбцию опухоли и метастазов. Длительность полной ремиссии составляет к настоящему времени уже 9 мес.

*Е. Л. Членова, Л. М. Михайлова, И. Б. Меркулова, О. И. Коняева, Н. Ю. Кульбачевская, Н. П. Ермакова, Т. В. Абрамова, Ю. Е. Чукунова, А. Л. Николаев*

## БЕЗОПАСНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ УСТАНОВКИ УСДТ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОЙ ДЛЯ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель** исследования — изучение безвредности экспериментальной отечественной установки УСДТ и определение биологического действия ультразвука (УЗ), генерируемого ею, при фиксированной частоте и времени воздействия.

Установка УСДТ предназначена для сонодинамической терапии злокачественных опухолей. Аппарат работает в сканирующем и направленном режимах. Терапевтическая эффективность установки обеспечива-

ется сочетанным действием акустических колебаний двух частот — 0,7 и 2,64 МГц, акустическое поле формируется сложением полей отдельных облучателей.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 300 неинбредных крысах. Их помещали в специальное фиксирующее устройство — домик, а УЗ-воздействию подвергался хвост животного, который опускали в ванну с водой. Животных подвергали УЗ-воздействию в терапевтическом режиме (суммарная интенсивность 3 Вт/см<sup>2</sup> с двух полей) с максимальной возможной для данной установки суммарной интенсивностью 6 Вт/см<sup>2</sup> и промежуточной интенсивностью 4,5 Вт/см<sup>2</sup>. Функциональную и гистологическую оценку влияния УЗ на органы и ткани проводили после однократного и многократного воздействий. Оценивали системное и локальное воздействия УЗ установки УСДТ.

**Результаты.** Установлено, что однократное УЗ-воздействие разной интенсивности в сканирующем режиме не вызывает изменений со стороны систем и органов животных и не влияет на поведенческие реакции крыс.

При многократном УЗ-воздействии разной интенсивности у животных не отмечали изменений в поведении. Из клинических проявлений зафиксировано умеренное кратковременное повышение температуры тела крыс. Оценивая влияние УЗ установки УСДТ при многократном воздействии на системы и органы животных, отмечали дозозависимое повышение лейкоцитов и незначительное снижение гемоглобина.

Проведенные исследования показали, что УЗ установки УСДТ обладает локальным повреждающим действием, которое проявляется в виде деструктивно-воспалительных изменений в месте воздействия — отеком соединительной ткани и мышц, полнокровием сосудов, выраженной воспалительной инфильтрацией, а также деструкцией мышечных волокон. Степень повреждения тканей зависит от интенсивности и режима применения прибора. При использовании УЗ установки УСДТ в сканирующем режиме с терапевтической интенсивностью локальная токсичность отсутствовала.

**Выводы.** В результате проведенных исследований установлена безвредность использования экспериментальной установки УСДТ.

*А. Шеллер*

## ПРИМЕНЕНИЕ АРГЛАБИНА У БОЛЬНЫХ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПРОЦЕССОМ

*Leonardis Klinik, Бад-Хайльбрун, Федеративная Республика Германия*

**Цель** исследования — изучение противоопухолевой эффективности препарата арглабин при лечении больных с опухолями разной локализации и диссеминацией опухолевого процесса.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 34 больных раком III и IV стадии с разной локализацией опухоли, прогрессирующим заболеванием после комплексной терапии и развившейся устойчивости к полихимиотерапии. 11 пациентов имели индекс Карновского ниже 60–50 %. Контрольная группа составляла 80 больных с раком III и IV стадии. В основной группе 21 пациент получил 1 курс арглабина, 10 больных — 2 курса, 2 больных — 3 и 1 пациент — 4. Арглабин применяли в дозе 5 мг/кг массы тела пациента в комбинации с различными режимами стандартной полихимиотерапии соответственно локализации опухоли. Исследовали непосредственные результаты лечения, качество жизни и определяли реакцию опухолевых маркеров на арглабинотерапию.

**Результаты.** Из 34 пациентов у 2 был достигнут полный регресс опухоли, у 6 — частичный, у 7 больных — стабилизация процесса и у 18 пациентов —

прогрессирование заболевания. В общем у 44 % пациентов, получавших арглабин, наблюдался положительный эффект. Медиана выживаемости от начала лечения арглабином составила 4,3 мес. В контрольной группе у всех 80 пациентов наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса с летальным исходом. Реакция опухолевых маркеров на арглабинотерапию с полихимиотерапией: у 14 пациентов — повышение показателей опухолевых маркеров, у 6 пациентов — без изменения, у 12 пациентов — снижение показателей, у 2 пациентов показатели не контролировались в динамике. Таким образом, у 36 % больных (1/3) наблюдалось снижение показателей опухолевых маркеров в крови.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что сочетание арглабина со стандартными режимами полихимиотерапии у больных с диссеминированными формами опухолей и развившейся устойчивостью к химиопрепаратам приводит к улучшению качества жизни больных, лучшей переносимости стандартной химиотерапии, снижению показателей опухолевых маркеров в крови.

*З. С. Шпрах*

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИЗОЛЯТОРОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (НА ПРИМЕРЕ ПРОЕКТА РЕКОНСТРУКЦИИ С ТЕХНИЧЕСКИМ ПЕРЕООРУЖЕНИЕМ ОПЫТНО-НАРАБОТОЧНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ГУ РОИЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН)**

*ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Использование барьерных технологий, или изоляторов, в фармацевтической промышленности обусловлено повышением требований к защите как лекарственного средства от воздействия окружающей среды, так и персонала от токсичных продуктов производства, например цитостатиков. Изоляторы полностью защищают фармацевтический продукт от оператора и окружающей среды, создавая физический барьер в виде стенок, выполненных из различных легко стерилизуемых материалов, и повышенного давления воздуха.

Проектом технического перевооружения опытно-наработочной лаборатории ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН предусмотрено использование 100 % изоляторов фирмы La Calhene (Франция), в которых поддерживается отрицательное давление во внутренней рабочей зоне и положительное давление окружающей среды. Воздух внутри изоляторов стерилизован и очищен от аэрозольных частиц с помощью высокоэффективных фильтров (класс А). При производстве противоопухолевых лекарственных средств в опытно-наработочной лаборатории основные технологические операции — розлив во флаконы, лиофилизация,

укупоривание — будут проводиться в отдельных, но соединенных между собой в единую систему изоляторах. Кроме того, проектом реконструкции лаборатории предусмотрено использование изоляторов при взятии навесок действующего вещества, деконтаминации поверхностей флаконов с готовым продуктом и в контрольно-аналитической лаборатории. Использование изоляторов сделает процесс производства закрытым, что позволит исключить риск контаминации, связанной с присутствием операторов, обеспечит высочайший уровень безопасности и легкий контроль производственного процесса — за процессом можно наблюдать непосредственно в любой момент без каких-либо приспособлений.

В соответствии с требованиями Eudralex 4.0 системе изоляторов в опытно-наработочной лаборатории планируется расположить в чистых помещениях класса D, что позволит использовать для организации технологического процесса помещения минимальной площади (около 350 м<sup>2</sup>) и значительно снизить как капиталовложения (до 10–20 %), так и, в дальнейшем, эксплуатационные расходы (возможная экономия до 40–50 %).

*З. С. Шпрах*

## **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (НА ПРИМЕРЕ ПРОЕКТА РЕКОНСТРУКЦИИ С ТЕХНИЧЕСКИМ ПЕРЕООРУЖЕНИЕМ ОПЫТНО-НАРАБОТОЧНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ГУ РОИЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН)**

*ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

В соответствии с Федеральной целевой программой «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера» (подпрограмма «О мерах по раз-

витию онкологической помощи населению Российской Федерации» 2002–2006 гг.) в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН

(ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН) организуется производство противоопухолевых лекарственных средств. Проект реконструкции с техническим перевооружением опытно-наработочной лаборатории ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН разработан ООО ПСП «Чистый воздух» в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», требованиями GMP Европейского Союза и Eudralex 4.0. Проект предусматривает производство жидких (растворов) и лиофилизированных лекарственных средств для инъекций во флаконах. Прототипами планируемых к выпуску препаратов послужили араноза (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций) — препарат, разработанный в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, и широко используемый в медицинской практике раствор 5-фторурацила для инъекций.

Анализ всех стадий производства, подготовка блок-схем всего процесса позволили определить коли-

чественные параметры производства (годовая мощность — до 8 млн флаконов) и основные требования к набору и качеству помещений. Поскольку большая часть противоопухолевых препаратов относится к 1-му классу опасности по токсичности, при создании проекта основное внимание уделено безопасности персонала. С другой стороны, термолабильные противоопухолевые лекарственные средства для инъекций не выдерживают финишной стерилизации и должны производиться асептически, что подразумевает повышенные требования к качеству технологической среды. Для комплексного решения указанных выше задач в опытно-наработочной лаборатории предусмотрено использование барьерных технологий, или изоляторов, на всех стадиях технологического процесса.

В декабре 2004 г. проект реконструкции с техническим перевооружением опытно-наработочной лаборатории ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН получил положительную оценку Центра Госсанэпиднадзора г. Москвы.

*А. Е. Щекотихин<sup>1</sup>, А. А. Штиль<sup>2</sup>, В. Н. Буянов<sup>3</sup>, М. Н. Преображенская<sup>1</sup>*

## ПОИСК ПРОИЗВОДНЫХ 4,11-ДИАМИНОНАФТО[2,3-*f*]ИНДОЛ-5,10-ДИОНА ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

<sup>1</sup> ГУ НИИНА им Г. Ф. Гаузе, Москва

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>3</sup> РХТУ им. Д. И. Менделеева, Москва

Ранее нами синтезирован аналог антрациклинонов — 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион, показана высокая антипролиферативная активность его алкиламинопроизводных и установлено, что некоторые производные 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона активны в отношении опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью (MDR). Известно, что производные 1,4-диаминоантрахинона и его аналогов (аметантрон, пиксантрон) обладают высокой противоопухолевой активностью и низкой кардиотоксичностью. Недостатком препаратов этого класса является недостаточная активность в отношении MDR опухолевых клеток. Поэтому производные 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона перспективны для поиска новых химиотерапевтических средств, активных в отношении резистентных опухолевых клеток.

**Цель** исследования — изучение связи структура — активность в отношении MDR опухолевых клеток в ряду производных 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона.

**Результаты.** Изучение синтезированной серии производных 4,11-*bis*[(2-аминоэтил)амино]нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона показало, что структура аминог-

рупп боковых цепей существенно влияет на антипролиферативную активность в отношении MDR опухолевых клеток с экспрессией Р-гликопротеина (Pgp). Так, для клеток лейкоза K562 и ее устойчивой Pgp-положительной сублинии K562i/S9 индекс резистентности для 4,11-*bis*[(2-метиламиноэтил)амино]- и 4,11-*bis*[(2-диметиламиноэтил)амино]нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диононов ниже, чем для адриамицина. Наличие других заместителей в боковой цепи либо в 1-м или 3-м положении индольного фрагмента приводит к потере активности для клеток K562i/S9. Практически одинаковая цитотоксичность всей серии 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-5,10-диононов для линии карциномы кишечника HCT116 (p53<sup>+/+</sup>) и ее изогенной сублинии с отсутствием гена p53 (p53<sup>-/-</sup>) свидетельствует, что, в отличие от адриамицина, противоопухолевая активность нафтоиндолов не зависит от p53.

**Выводы.** Показана возможность химических модификаций 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона для создания соединений, вызывающих гибель опухолевых клеток с разными механизмами лекарственной устойчивости.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №03-03-32090.*

*И. В. Ярцева, Л. Г. Гатинская, Н. А. Дмитричева, Е. В. Игнатьева, Б. С. Кикоть*

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ДЕГИДРАТАЦИИ ТЕРАФТАЛА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Терафтал — натриевая соль окта-4,5-карбоксихлорида кобальта (II) — новый отечественный препарат для каталитической терапии злокачественных опухолей.

Одним из обращающих на себя внимание свойств терафтала является его высокая способность удерживать воду. Однако при стандартизации препарата для определения содержания основного действующего вещества и других количественных показателей необходимо точное знание содержания в нем воды. Изучение условий высушивания терафтала показало, что препарат, полученный в промышленных условиях, содержит до 7 % адсорбционной или гигроскопической воды, удаляемой при нагревании на воздухе до постоянной массы при температуре 125 °С. Вещество, высушенное таким образом, сохраняет характеристический электронный спектр поглощения; не наблюдается также изменений при анализе ВЭЖХ. Это свидетельствует об устойчивости субстанции препарата к нагреванию в данных условиях. Прочно связанная вода начинает отщепляться при более высоких температурах.

При выдерживании препарата на воздухе до постоянной массы при температуре 250 °С зарегистрировано дополнительное уменьшение массы вещества. Потеря в массе составляла около 17 % от исходной навески. Спектрофотометрически, однако, было показано, что в этих условиях вещество не только теряет присоединенную воду, но и начинает медленно разлагаться. Дальнейшее нагревание при более высоких температурах приводит к выраженному разложению вещества. Поскольку удаление прочно связанной воды на воздухе сопровождается окислительной деструкцией препарата, для получения практически безводного вещества можно предложить как один из вариантов высушивание его в вакууме при температуре 110 °С в присутствии оксида фосфора (V). Отсутствие деструкции терафтала в этих условиях показано спектрофотометрически.

*Работа поддержана Правительством г. Москвы. Авторы благодарят Г. Н. Ворожцова, О. Л. Калию, Е. А. Лукьянца за сотрудничество и предоставленные для исследования образцы терафтала.*

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

*С. Э. Аветисов, В. Г. Лихванцева, М. В. Будзинская, И. В. Гурова, Р. Н. Крупнов, С. А. Шевчик, В. Б. Лощенов, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

## ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОСЕНС В ЛЕЧЕНИИ СУБРЕТИНАЛЬНЫХ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ МЕМБРАН

*ГУ НИИ ГБ РАМН, ГУП МНКЦ «ИнтермедБиофизхим», ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва*

Одной из причин слабовидения является субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ). Гистологической основой СНМ является псевдоопухолевая пролиферация фибробластов, развивающаяся на фоне неангиогенеза в ответ на ишемическое повреждение сетчатки и хориоидеи. Отсутствие единства взглядов и недопонимание патогенеза СНМ объясняет широкий спектр предложенных способов лечения, а также их низкую эффективность. Транслокационная хирургия макулы, эндовитреальное введение стероидов, антиоксидантная терапия, транспупиллярная термотерапия, аргонная лазеркоагуляция — вот далеко не полный их перечень. Перспективной, а в ряде случаев безальтернативной, в лечении СНМ признана фотодинамическая терапия (ФДТ) с применением различных фотосенсибилизаторов (ФС).

**Цель работы** — дать скрининг-оценку эффективности ФДТ с применением отечественного ФС фотосенс в лечении больных с СНМ.

**Материалы и методы.** ФДТ с препаратом фотосенс проводили на лазерной установке для фотодиагностики опухолей и контроля ФДТ ЛЭСА-01-«Биоспек». ФДТ проводили на лазерной установке для ФДТ ЛФТ-630/675-01-«Биоспек» 15 пациентам с СНМ, ранее безуспешно лечившихся с помощью консерватив-

ной терапии. Размеры, локализация, степень активности процесса варьировали. Возраст пациентов колебался от 35 до 75 лет. В диагностике и в качестве критериев эффективности использовали флюоресцентную ангиографию глазного дна, анализ толщины сетчатки (РТА), электрофизиологические методы.

**Результаты.** У всех 15 пациентов с СНМ имело место закрытие мембраны с запускованием новообразованных сосудов, нивелирование отечно-геморрагического компонента с постепенным формированием плоского атрофического рубца, что нашло отражение в ангиографической картине глазного дна, в показателях толщины и структурности сетчатки в центральных ее отделах, в электрофизиологических и функциональных показателях. Прирост зрительных функций колебался от 0,1 до 0,4, уменьшались зоны скотом. К сожалению, малые сроки наблюдения за больными не позволили судить о продолжительности лечебного эффекта.

**Выводы.** Полученные результаты следует расценивать как предварительные. Для полного анализа клинической эффективности необходимо большее количество пациентов и продолжительные сроки наблюдений. Однако первые данные свидетельствуют о перспективности применения метода при СНМ.

*А. З. Альмяшев*

## НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В КОЛОПРОКТОЛОГИИ

*ГОУВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск*

Выяснение механизмов регуляторного воздействия различных физических факторов на биоткани имеет не только теоретическое общебиологическое значение, но и является крайне актуальным для клини-

ческой медицины с целью осознанного применения лазерного излучения (ЛИ) в медицинской практике (флюоресцентная диагностика — ФД, фотодинамическая терапия — ФДТ и др.).

**Задача** исследования — оценить непосредственную (раннюю) эффективность и отдаленные результаты лечения у больных раком толстой кишки (РТК) после применения новых квантовых технологий в пред-, интра- и послеоперационном периодах.

**Материалы и методы.** В работе использован клинический диагностический комплекс для ФД и ФДТ рака — ДТК-3М (ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва). В комплексном лечении больных РТК нами применялась чрескожное, внутрикишечное и надсосудистое ЛИ отечественным терапевтическим полупроводниковым лазером с длиной волны 676 нм и светодиодной матрицей с длиной волны 660 нм (ЗАО «Биоспек», Москва).

**Результаты.** С целью иммунокоррекции и иммуномодуляции ЛИ мощностью 10–30 мВт проводилось на зону тимуса и рукоятки грудины, правую подвздошную область и правое подреберье — после операций на правом фланге ободочной кишки, левое подреберье и левую подвздошную область — на левом фланге, гипогастральную область и промежность — на прямой

кишке соответственно. Наружное ЛИ светодиодной матрицей (мощность излучения 40 мВт) сканирующим методом проводили на область предполагаемого разреза брюшной стенки и послеоперационную рану. Контроль за эффективностью лазерной терапии проводили на основании анализа: 1) времени купирования болевого синдрома и восстановление моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и мочевого пузыря; 2) биоптатов слизистой анального канала и прямой кишки (выраженности воспалительного процесса, микроциркуляции, сроков эпителизации); 3) микробиологического пейзажа пристеночной и внутриполостной флоры (бактерицидного или бактериостатического эффекта).

**Выводы.** Новые лазерно-информационные методы позволяют достоверно детектировать РТК, определять локализацию, истинные размеры опухоли, оказывать реальную помощь больным с высоким риском хирургического вмешательства, уменьшая количество интра- и послеоперационных осложнений, лучевых эпителиитов и мукозитов, нормализуя нейрорефлекторные нарушения.

*Е. Г. Вакуловская, А. Н. Губин, Б. К. Поддубный, Е. С. Вакурова*

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ЛАПАРОСКОПИИ С ПРЕПАРАТОМ АЛАСЕНС У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель** работы — разработать методику флюоресцентной лапароскопии (ФЛ) у больных раком яичника (РЯ) с фотосенсибилизатором аласенс (АС), оценить токсичность препарата, определить его флюоресцентную активность и диагностическую ценность.

**Материалы и методы.** ФЛ с препаратом АС проведена как открытое исследование 6 больным РЯ, находившимся на стационарном лечении в НИИКО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Всем больным ранее проводили комбинированное лечение, признаков метастатического поражения брюшины клинически и инструментально выявлено не было. Препарат АС в виде раствора (1,5 г АС, растворенного в 200 мл негазированной питьевой воды) в дозе 20 мг/кг массы тела больной, приготовленного непосредственно перед приемом, вводился перорально. Спектрально-флюоресцентное обследование больных проводилось до и через 3 ч после введения АС во время выполнения диагностической лапароскопии. В качестве источника излучения, возбуждающего флюоресценцию протопорфирина IX в тканях, использовалась лазерная электронно-спектральная установка ЛЭСА-01-«Биоспек» (ЗАО «Биоспек», Россия), для регистрации спектров флюоресценции и определения флюоресцентной контрастности на границе опухоль/норма — гелий-неоновый лазер, длина волны 633 нм, выходная мощность 1–10 мВт.

**Результаты.** При введении АС побочных реакций отмечено не было, не наблюдалось развития аллергических реакций, токсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта, фототоксических реакций кожи лица и открытых участков кожи пациенток. При ФС у 5 из 6 больных РЯ были выявлены очаги флюоресценции размерами от 0,6 до 1,5 см, флюоресцентная контрастность колебалась в пределах 2,4–3,9 раза, отмечалась неоднородность распределения препарата в зоне флюоресценции. Проведена биопсия всех зон флюоресценции, морфологически верифицировано метастатическое поражение брюшины во всех случаях. У 1 больной при ФЛ и осмотре в белом свете поражения брюшины не выявлено.

**Выводы.** Проведение ФЛ с препаратом АС позволяет получать диагностически значимую информацию у больных РЯ, выявлять метастатическое поражение брюшины в начальной стадии, определять границы распространения процесса, выявлять субклинические очаги. ФЛ с АС характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Препарат АС имеет высокую флюоресцентную активность и не обладает токсичностью, за исключением кратковременного повышения чувствительности кожи к прямому солнечному свету.



М. Л. Гельфонд, А. С. Барчук

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОСЕНСИБИЛИЗИРОВАННОЙ ФОТОМОДИФИКАЦИИ КРОВИ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН® ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Метод фотохимиотерапии (ФХТ) или его частный случай — метод фотодинамической терапии (ФДТ) используются для sensibilizированного красителями уничтожения опухолевых клеток, инактивации вирусов или микробов, а также для подавления иммунитета при трансплантации органов. Метод заключается во введении в организм раствора биохимически инертного в темноте красителя, который под действием света рождает активные формы кислорода (синглетный кислород, пероксиды и т. п.), уничтожающие онкологические опухоли, вирусы и микробы (инфекционные заболевания) или стимулирующие выделение клетками активных факторов иммунной защиты (цитокинов), вызывающих иммуносупрессию при трансплантации органов. При исследовании механизмов этих реакций *in vivo* оказалось, что в дополнение к прямому уничтожению клетки повреждение их мембран при ФДТ связано с выделением клетками воспалительных и иммунных посредников. Они, в свою очередь, запускают каскады событий, ответственных за дальнейшее развитие цитотоксического эффекта. Возрастающее число фактов указывает, что полное разрушение опухоли при ФДТ не обходится без вовлечения в этот процесс иммунной системы. Интенсивный воспалительный эффект при ФДТ может быть иницирующим событием для формирования не только эффективного противоопухолевого иммунитета, но и других эффектов (включая противовирусный иммунитет и разрушение атеросклеротических бляшек в артериальных сосудах).

В настоящее время онкологи часто сталкиваются с ситуациями, когда ФДТ не может быть выполнена в принципе. Это относится к множественному метастатическому поражению легких, печени, головного мозга, лимфатического аппарата, значительным по размерам рецидивам новообразований, когда лазерное излучение невозможно подвести непосредственно к опухолевым тканям.

Вместе с тем в онкологии сравнительно широко используется метод фотомодификации крови для воздействия на иммуномодулирующие клетки и для профилактики послеоперационных осложнений или осложнений, связанных с лучевой или полихимиотерапией.

**Задача** данного исследования — изучение эффективности цитотоксического воздействия на первичную

опухоль и ее метастазы с помощью фотомодифицированной крови после предварительной химиосенсибилизации ее с помощью минимальных доз фотосенсибилизатора.

Преимущества предлагаемого способа заключаются в системном уничтожении опухолевой ткани и отдельных опухолевых клеток, где бы они ни находились, и в значительном расширении возможностей ФДТ злокачественных новообразований.

При экспериментальной разработке метода плазма крови как от здоровых доноров, так и онкологических больных предварительно подвергалась лазерному облучению в другом помещении после добавления фотосенсибилизатора.

После добавления фотомодифицированной плазмы отмечена 100% темновая гибель опухолевых клеток в различных культурах.

Реализация цитотоксического эффекта осуществляется, по-видимому, следующими путями:

1. Фотомодифицированные белки крови после их химиосенсибилизации фотодитазином либо непосредственно участвуют в процессах инициации апоптоза, либо иницируют иммунные реакции организма.

2. Не исключена непосредственная фотоактивация иммунокомпетентных клеток, что приводит к активации противоопухолевого или противовирусного иммунитета.

3. Сочетание этих двух подходов.

Таким образом, помимо классической процедуры ФДТ возможен и другой, но не альтернативный путь ее проведения, при котором нет необходимости доставки света непосредственно к опухоли, что существенно расширяет возможности применения метода ФДТ.

Указанные противоопухолевые эффекты, в случае их доработки до уровня стандартной медицинской технологии и внедрения в клиническую практику, могут стать новым перспективным методом терапии онкологических больных, используемым как в сочетании с рутинными методами лечения онкологических заболеваний, так и самостоятельно.

Данный способ использован при лечении 6 больных в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. В половине случаев отмечен несомненный клинический

эффект, заключающийся в улучшении самочувствия, повышении работоспособности, купировании болевого синдрома. У 1 пациентки с метастазами рака молочной железы в головной мозг, легкие, лимфатические

узлы средостения в результате химиосенсибилизированной фотомодификации крови достигнут полный регресс метастатических образований. Клиническая ремиссия длится 2 года.

*Н. П. Ермакова, О. И. Коняева, Е. Л. Членова, Н. Ю. Кульбачевская, М. А. Кортава,  
Л. М. Михайлова*

## "ОСТРАЯ" ТОКСИЧНОСТЬ ФОТОСЕНСА В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Фотосенс (смесь натриевых солей ди-, три- и тетра-сульфофталоцианина гидроксиалюминия со средней степенью сульфирования ~3) — фотосенсибилизатор, применяемый для фотодинамической терапии рака, выпускается ФГУП ГНЦ НИОПИК в виде 0,2% раствора для инъекций. Для повышения избирательности фотосенсибилизирующего действия препарата разрабатывается новая лекарственная форма, которая представляет собой 0,2% липосомальную дисперсию фотосенса.

**Цель** настоящего исследования — изучение «острой» токсичности фотосенса в 0,2% липосомальной дисперсии при сравнении с 0,2% раствором фотосенса для инъекций.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на мышах-самках F<sub>1</sub> (СВА×С57В<sup>1/6</sup><sub>J</sub>). Фотосенс в липосомальной дисперсии вводили внутривенно в дозах 50, 100, 170, 250 и 300 мг/кг. В связи с необходимостью введения объемов, превышающих максимально-допустимые объемы жидкости, для введения мышам однократно препарат вводили 1–4-кратно с интервалом 1,5–2 ч между введениями в объемах 0,5–1,0 мл со скоростью 0,5 мл/30 с. В качестве препарата сравнения применяли фотосенс в 0,2% растворе для инъекций в дозе 300 мг/кг, а в качестве контроля животным вводили 0,9% раствор хлорида натрия в объемах, соот-

ветствующих максимально вводимым объемам фотосенса. Срок наблюдения 30 дней.

**В результате** проведенных исследований установлено, что фотосенс в липосомальной лекарственной форме и фотосенс в 0,2% растворе для инъекций во всех изученных дозах не вызывал гибели животных и признаков интоксикации в течение всего срока наблюдения. Отмечалось обратимое умеренное снижение массы тела мышей при применении липосомальной лекарственной формы препарата в дозе 300 мг/кг. При превышении скорости введения препаратов более чем 0,5 мл/30 с в дозах 250 и 300 мг/кг отмечали гибель мышей (в первые 2 часа). При патолого-анатомическом исследовании макроскопически было обнаружено, что у мышей, получавших фотосенс в 0,2% липосомальной дисперсии (в отличие от 0,2% раствора фотосенса для инъекций), кроме окрашивания всех органов и тканей в синий цвет препарат обратимо прокрашивает в голубоватый цвет и ткани головного мозга.

**Вывод.** Липосомальная лекарственная форма фотосенса при внутривенном введении в максимально допустимых объемах, в дозах, превышающих однократную терапевтическую дозу для мышей в 50–300 раз, как и 0,2% раствор фотосенса для инъекций, не вызывает их гибели, изменения поведенческих реакций и клинических проявлений токсичности.

*Н. И. Казачкина, Г. П. Крылова, А. А. Панкратов, В. В. Соколов, Р. И. Якубовская,  
В. И. Чиссов*

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва*

**Цель** исследования — разработка методик сочетанного применения фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсом и лазерной гипертермией (ЛГТ).

**Материалы и методы.** В работе использовали крыс с опухолью РС1, привитой подкожно с внешней стороны задней правой лапы. Лечение начинали, когда опухоль достигала 2–2,8 см в длину.

Работа выполнена с применением лазерного аппарата «Модуль ГФ», который генерирует модулированное излучение с длиной волн 670 (для ФДТ) и 1064 нм (для ЛГТ). При ЛГТ аппарат автоматически поддерживает заданную температуру по принципу обратной связи. ЛГТ создавали при температуре 41 или 43 °С и плотности мощности ( $P_S$ ) 400, 600 или 800 мВт/см<sup>2</sup>. Температуру в опухоли контролировали внутритканевым термодатчиком, который внедряли под опухоль. Время поддержания ГТ — 30 мин.

**Результаты.** ФДТ проводили, используя следующую методику: фотосенс в дозе 2 мг/кг, интервал между введением фотосенса и облучением (670 нм, 75 Дж/см<sup>2</sup>, 71 мВт/см<sup>2</sup>) — 24 ч. ФДТ и ЛГТ применяли последовательно или одновременно. При сочетанном лечении ЛДГ проводили при температуре 41 и 43 °С с  $P_S$  при нагревании 800 мВт/см<sup>2</sup>, при поддержании температуры — 400 или 800 мВт/см<sup>2</sup>.

Показано, что при ЛДГ опухолевая ткань нагрева-

лась до заданной температуры тем быстрее, чем выше была  $P_S$ . До 41 °С опухоли нагревались у 100 % крыс при всех использованных плотностях мощности, до 43 °С — у 100 % крыс при  $P_S$  600 и 800 мВт/см<sup>2</sup> и у 60 % крыс при  $P_S$  400 мВт/см<sup>2</sup>.

Число полных регрессий опухоли в группе крыс, получавших ФДТ с последующей ЛГТ (43 °С, 800 мВт/см<sup>2</sup>) наблюдалось в 85,7 % случаев, при одновременном воздействии ФДТ и ЛГТ (41 °С и 400 мВт/см<sup>2</sup> или 43 °С и 800 мВт/см<sup>2</sup>) — в 100 % случаев. В группах ФДТ полные регрессии опухоли зарегистрированы у 66,7 % крыс, в группе ЛГТ при 43 °С — в 16,7 % случаев и в группе ЛГТ при 41 °С полной регрессии опухоли не наблюдали ни в одном случае.

**Выводы.** ЛГТ увеличивает противоопухолевый эффект ФДТ с фотосенсом в отношении опухоли крыс РС1 при применении различных схем сочетанного лечения при температурах от 41 °С и выше.

*Г. В. Какурина, И. В. Кондакова, В. А. Евтушенко*

## ВЛИЯНИЕ ДОНОРА ОКСИДА АЗОТА НА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск*

Одним из механизмов противоопухолевого действия фотодинамической терапии (ФДТ) является индукция апоптоза опухолевых клеток. Однако развитие устойчивости опухолевых клеток к ФДТ-опосредованному апоптозу представляет существенную проблему. В связи с этим целесообразно изучение использования доноров оксида азота (NO) для усиления противоопухолевого действия ФДТ в эксперименте.

**Задача работы** — исследовать возможность применения NO-доноров для повышения противоопухолевой активности фотодинамической терапии.

**Материалы и методы.** NO-донор (нитрозогуанидин — НГ, 2,5 мг/кг) и фотогем (10 мг/кг) вводили внутривентриально на 4-е сутки после перевивки опухоли. Через 24 ч после введения препаратов животных подвергали облучению лазером на парах золота ( $P = 300$  мВ,  $\lambda = 633,8$ ,  $t = 1$  мин) путем введения фотода внутривентриально. На 3-и сутки после облучения опухолевые клетки забирали из брюшной полости для дальнейших исследований. Противоопухолевый эффект оценивали по уменьшению объема асцита, общей клеточности, по уровню апоптоза в опытной группе животных по сравнению с контрольной, не подвергавшейся ФДТ. Морфологическое исследование индук-

ции апоптоза проводили с использованием красителя Hoechst 33342.

**Результаты.** Исследования показали, что использование ФДТ приводило к уменьшению объема опухоли на 30 % и общей клеточности в 2 раза, к росту апоптотической гибели опухолевых клеток в 1,7 раза по сравнению с контролем. Комбинация ФДТ и НГ увеличивала индукцию апоптоза на 40 % по сравнению с группой животных, получавших ФДТ, остальные показатели при этом практически не изменялись. Результатом использования НГ в качестве фотосенсибилизатора явилось уменьшение объема опухоли в 10 раз и общей клеточности асцита в 2 раза по сравнению с группой животных, получавших стандартную ФДТ.

**Выводы.** Отмечено усиление противоопухолевой активности ФДТ под влиянием NO-донора, что показывает принципиальную возможность применения их комбинации в терапии злокачественных новообразований. Однако нужно учитывать, что NO-доноры неоднозначно действуют на процессы пролиферации и апоптоза опухолевых клеток. Поэтому требуются дополнительные и более детальные исследования для окончательных выводов о клиническом применении доноров оксида азота.

*Т. А. Кармакова<sup>1</sup>, Е. В. Филоненко<sup>1</sup>, А. В. Феофанов<sup>2</sup>, В. В. Соколов<sup>1</sup>, Р. И. Якубовская<sup>1</sup>,  
В. И. Чиссов<sup>1</sup>*

## БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖИВОТНЫХ И В БАЗАЛИОМЕ ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup> МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии РАН, Москва

Эффективность фотодинамического воздействия и механизм повреждения ткани при фотодинамической терапии (ФДТ) зависят от целого ряда факторов, в т. ч. от уровня накопления и распределения фотосенсибилизатора (ФС) в опухоли.

**Целью** настоящей работы являлось изучение биораспределения ФС различной природы (фталоцианинов, хлоринов и эндогенного протопорфирина IX) в тканях экспериментальных опухолей у мышей и в ткани базалиомы человека.

**Материалы и методы.** Методом флюоресцентной микроспектроскопии с использованием замороженных срезов тканей охарактеризовано накопление препарата фталосенс и производных циклоимида хлорина рб в перевивных опухолях мышей, а также аласенс-индуцированного протопорфирина IX, препаратов фотосенс и радахлорин в базалиоме человека

**Результаты.** Выявлено, что все ФС накапливаются как в опухолевых клетках, так и в неопухолевых тканях. В опухолевом узле и прилежащих к опухоли

неопухолевых структурах детектируется более высокое интегральное накопление ФС по сравнению с нормальными тканями, удаленными от зоны опухолевого роста. При этом относительное содержание флюорохромов в опухолевых клетках, строме, стенках кровеносных сосудов и в прилежащих неопухолевых тканях зависит от типа ФС и от времени после его введения. Характер биораспределения красителей свидетельствует о том, что в реализации эффекта фотодинамического воздействия с применением изученных ФС, наряду с прямым поражением опухолевых клеток, существенную роль играет фотоиндуцированное повреждение кровеносных сосудов и стромальных элементов, участвующих в поддержании жизнедеятельности опухоли.

**Выводы.** Данное исследование позволяет детализировать распределение ФС в ткани-мишени и уточнить временной интервал между введением ФС и световым воздействием, оптимальный для достижения наилучшего противоопухолевого эффекта ФДТ.

*М. А. Кортава<sup>1</sup>, Н. В. Рябова<sup>2</sup>, А. П. Полозкова<sup>1</sup>, И. Г. Меерович<sup>1</sup>, И. Ю. Кубасова<sup>1</sup>, Е. В. Игнатьева<sup>1</sup>, Г. А. Меерович<sup>2</sup>, А. А. Стратонников<sup>2</sup>, О. Г. Рогова<sup>1</sup>, О. Л. Орлова<sup>1</sup>, З. С. Смирнова<sup>1</sup>,  
Н. А. Оборотова<sup>1</sup>*

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФОТОСЕНСА

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва

**Цель** исследования — совершенствование липосомальной формы фотосенса с целью повышения содержания препарата во внутрилпосомальном объеме.

**Материалы и методы.** Субстанция фотосенса получена в ФГУП ГНЦ НИОПИК, липиды предоставлены фирмой Lipoid. Для получения липосомальной дисперсии на основе фосфатидилхолина и холестерина использовался метод Бенгема с последующей соникацией и экструзией для уменьшения размера везикул. Для стерической стабилизации липосом использовали PEG-2000-PE. Контроль размера липосом проводили на приборе Submicron Particle Sizer NICOMP-380. Ко-

личественное определение эффективности включения фотосенса в липосомы проводили методом прямой УФ-спектрофотометрии с использованием величины удельного показателя поглощения (E) при длине волны 678 нм. Невключившийся фотосенс отделяли методом гель-фильтрации, пропуская липосомальную дисперсию через хроматографическую колонку с Sephadex G-50. Для контроля степени включения препарата использовали также метод нейтрализации флюоресценции свободного фотосенса. Уровень накопления фотосенса в ткани опухоли Эрлиха и печени мышей BDF<sub>1</sub> проверяли спектрально-флюоресцент-

ным методом с использованием спектроанализатора ЛЭСА-01-«Биоспек».

**Результаты.** Получена липосомальная форма с высокой концентрацией фотосенса во внутрилипосомальном объеме. Установлено, что для эффективного включения фотосенса массовое соотношение липиды/фотосенс должно быть не ниже 10:1. Использо-

вание PEG-2000-PE для стерической стабилизации липосом позволило уменьшить в 1,5 раза их накопление в печени и увеличить на 30 % уровень накопления фотосенсибилизатора в опухоли.

**Выводы.** Получена стерически стабилизированная липосомальная форма фотосенса с включением препарата в липосомы до 80 %.

*Е. К. Кречина, Н. В. Ефремова*

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

*Центральный научно-исследовательский институт стоматологии, Москва*

**Целью** настоящего исследования явилось изучение возможности использования фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

**Материалы и методы.** ФДТ была проведена у 30 человек с воспалительными заболеваниями пародонта, из них у 8 — с катаральным гингивитом, у 12 — с пародонтитом легкой степени и у 10 — с пародонтитом средней степени. ФДТ состояла из нанесения на десневой край фотосенсибилизатора — 0,1% геля фотодитазина (ООО «Вета-гранд», Москва) на 20 мин и последующего лазерного воздействия с помощью полупроводникового аппарата «Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург), длиной волны 662 нм в непрерывном режиме, мощностью на выходе — 1 Вт, плотностью энергии — 80–100 Дж/см<sup>2</sup>; время экспозиции — 8–20 мин.

Результаты лечения оценивались на основании клинических данных и мониторинга состояния микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуриметрии с использованием амплитудно-частотного анализа (ЛДФ), с помощью прибора ЛАКК-01 (НПО «Лазма», Москва).

По данным ЛДФ определялись следующие параметры: М (усл. ед.) — показатель микроциркуляции;  $\delta$  (усл. ед.) — среднеквадратическое отклонение колебаний кровотока;  $K_v$  — коэффициент вариации, характеризующий вазомоторную активность микрососудов. По данным амплитудно-частотного анализа определя-

ли: уровень вазомоций — ALF/ $\delta$ ; сосудистый тонус —  $\delta$ /ALF, высокочастотные флуктуации — АНФ/ $\delta$ ; пульсовые флуктуации — АСФ/ $\delta$ ; индекс флаксмоций — ИФМ; внутрисосудистое сопротивление — АСФ/М.

**Результаты.** Анализ результатов после ФДТ показал нормализацию клинического состояния пародонта как при лечении катарального гингивита, так и пародонтита. По данным ЛДФ, через 3 нед. после ФДТ отмечалась нормализация параметров микроциркуляции. Уровень капиллярного кровотока повысился на 20–56 %, достигая нормальных значений, интенсивность кровотока возрастала на 40–80 %, вазомоторная активность микрососудов увеличивалась на 20–60 % и соответствовала норме. Анализ амплитудно-частотных характеристик доплерограмм показал повышение уровня вазомоций на 22–60 %, что свидетельствовало об усилении активной модуляции тканевого кровотока. Сосудистое сопротивление снижалось более чем в 1,5–2 раза и соответствовало уровню интактного пародонта, свидетельствуя о восстановлении пассажа в посткапиллярно-венулярном отделе микроциркуляторного русла. ИФМ свидетельствовал о его нормализации и восстановлении эффективности регуляции тканевого кровотока в микрососудах (ИФМ повысился на 17–57 % и соответствовал норме).

**Выводы.** Использование ФДТ при лечении воспалительных заболеваний пародонта оказывает положительный клинический эффект и активизирует микроциркуляцию в пародонте.

*И. Ю. Кубасова<sup>1</sup>, З. С. Смирнова<sup>1</sup>, Л. Н. Борисова<sup>1</sup>, А. С. Халанский<sup>3</sup>, Г. А. Меерович<sup>4</sup>,  
А. Ю. Барышников<sup>1</sup>, Е. А. Лукьянец<sup>2</sup>, Г. Н. Ворожцов<sup>2</sup>*

## ИЗУЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСА В ГЛИОМЕ С6 КРЫС

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

<sup>3</sup> НИИ морфологии человека РАМН, Москва

<sup>4</sup> ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва

Драматический рост случаев заболеваемости опухолями головного мозга во всем мире заставляет исследователей искать новые подходы к лечению этих опухолей. В настоящее время для комбинированного лечения глиом применяют фотодинамическую терапию (ФДТ). Преимуществом ФДТ является адресность воздействия за счет светового облучения ограниченной области поражения головного мозга после введения фотосенсибилизатора.

**Цель** исследования — изучить динамику и селективность накопления препарата фотосенс (ФС) в глиоме С6 крыс с целью оптимизации дозы препарата и времени проведения последующего облучения.

**Материалы и методы.** В экспериментах использовали крыс-самок Wistar. Глиому С6 поддерживали *in vitro* как клеточную культуру. Перевивку опухоли осуществляли интракраниально по  $100 \cdot 10^3$  опухолевых клеток в 5 мкл среды RPMI-1640. 0,2% раствор ФС для инъекций (ФГУП ГНЦ НИОПИК) вводили в/в однократно на 9-е сутки опыта в дозах 3,5 и 10 мг/кг. Уровень накопления оценивали по флюоресценции спектрально-флюоресцентным методом с использованием спектроанализатора ЛЭСА-«Биоспек». Возбуждение флюоресценции осуществляли гелий-неоновым лазером с длиной волны 632,8 нм. Интенсивность флюоресценции выражали в у. е. (отношение интегральной интенсивности флюоресценции к интенсивности рассеянной лазерной линии) и определяли в течение 24 ч

после введения препарата. Селективность накопления оценивали как отношение уровня накопления ФС в опухолевой и нормальной тканях головного мозга и выражали в виде индекса селективности.

**Результаты.** Максимальная флюоресценция в опухоли, равная 12,6 у. е., наблюдалась через 4 ч после введения ФС в дозе 10 мг/кг. В здоровой ткани головного мозга крыс максимальное накопление ФС (4,3 у. е.) выявлялось через 0,4 ч после его введения. Через 24 ч уровень накопления препарата в опухоли и в нормальной ткани головного мозга оставался достаточно высоким (8,3 и 2,5 у. е. соответственно). Индекс селективности возрастал с 1,56 до 3,35 в течение суток за счет более быстрого выведения препарата из нормальной ткани головного мозга. Высокий уровень накопления ФС наблюдался при введении препарата и в дозе 3,5 мг/кг. Через 2 ч интенсивность флюоресценции составляла 8,9 у. е. в опухолевой ткани и 4,4 у. е. в здоровой ткани головного мозга. Высокий уровень накопления ФС сохранялся в глиоме С6 в течение 24 ч (8,4 у. е.), тогда как в нормальной ткани мозга снижался до 1,8 у. е. Индекс селективности в течение суток увеличился вдвое и составил 4,6 через 24 ч.

**Выводы.** Высокая селективность накопления фотосенса в глиоме С6 в течение суток позволяет рекомендовать проведение лазерного облучения опухоли через 24 ч после введения препарата в дозе 3,5 мг/кг.

*И. Ю. Кубасова<sup>1</sup>, З. С. Смирнова<sup>1</sup>, Л. Н. Борисова<sup>1</sup>, А. С. Халанский<sup>3</sup>, Г. А. Меерович<sup>4</sup>,  
А. Ю. Барышников<sup>1</sup>, Е. А. Коган<sup>5</sup>, Е. А. Лукьянец<sup>2</sup>, Г. Н. Ворожцов<sup>2</sup>*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОТОСЕНС ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМЫ С6 КРЫС

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

<sup>3</sup> НИИ морфологии человека РАМН, Москва

<sup>4</sup> ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва

<sup>5</sup> ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 9 % среди всех новообразований человека и представляют собой серьезную проблему из-за невозможности адекватного оперативного

вмешательства. Поиск новых методов, дополнительных к лучевой и химиотерапии опухолей головного мозга, остается актуальной задачей онкологии.

**Цель** исследования — оценить эффективность

применения препарата фотосенс для проведения ФДТ глиомы С6 крыс.

**Материалы и методы.** Глиому С6 перевивали интракраниально в область правого бокового желудочка мозга крыс Wistar по  $200 \cdot 10^3$  опухолевых клеток в 5 мкл среды RPMI-1640. Фотосенс, синтезированный в ФГУП ГНЦ НИОПИК (0,2% раствор для инъекций), вводили в/в однократно в дозе 3,5 мг/кг на 9-е сутки опыта. ФДТ проводили через 24 ч после введения фотосенса. Опухоли облучали лазером ЛФТ-630/670-01-«Биоспек»: плотность мощности 100 мВт/см<sup>2</sup> в течение 15 мин. Оценка эффективности ФДТ проводили по изменению размеров опухоли по сравнению с контролем и патоморфозу глиомы С6 после проведенного лечения. Для патоморфологических исследований крыс усыпляли через 72 ч и через 7 дней после ФДТ. После фиксации в 10% формалине мозг разрезали через видимую часть опухоли параллельно стволу и перпендикулярно к лобной. Макроскопически оценивали площадь опухоли. Срезы толщиной 6–8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

**Результаты.** Через 72 ч после проведения ФДТ площадь опухоли в опытной группе была в 3,4 раза меньше, чем в контрольной группе, и составляла 14,4

и 48,4 мм<sup>2</sup> соответственно. На 7-е сутки после ФДТ из-за повреждения прилежащей к опухоли ткани мозга оценка результатов лечения проводилась только патоморфологически. При оценке патоморфоза глиомы С6 через 72 ч после ФДТ было выявлено, что площадь некроза выше в опытной группе (50 %) по сравнению с контрольной (10 %). В контрольной группе спонтанный некроз нарастал к 17-му дню эксперимента (27,5 %), тогда как в опытной группе уменьшался до 27 % за счет усиления репаративных процессов. Разрушение сосудов с кровоизлияниями, а также тромбоз сосудов в результате деструктивного васкулита в опухолях наблюдались только после ФДТ. Повреждения прилежащей к опухоли ткани мозга выявлялись в опытной группе в виде обширных полей некроза, кровоизлияний и выраженного отека мозга; в контрольной группе отмечались выраженные явления отека и продуктивный васкулит с лимфоидной инфильтрацией стенок.

**Выводы.** Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности применения фотосенса для ФДТ глиомы С6 крыс и перспективности дальнейших исследований по разработке метода ФДТ опухолей головного мозга.

*В. Г. Лихванцева, М. В. Будзинская, С. А. Шевчик, О. А. Анурова, М. В. Верещагина,  
Р. Н. Крупнов, В. Б. Лощенов, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

## ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОСЕНС В ОФТАЛЬМООНКОЛОГИИ

*ГУ НИИ ГБ РАМН, ГУП МНКЦ «ИнтермедБиофизхим»,  
ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) как метод лечения в общей онкологии признан перспективным направлением во всех странах мира. В офтальмоонкологии он начал развиваться сравнительно недавно, исключительно за рубежом и только при внутриглазных опухолях. На территории Российской Федерации ФДТ с применением отечественных фотосенсибилизаторов (ФС) только вступила в стадию клинических испытаний.

**Цель работы** — раскрыть возможности применения отечественного ФС фотосенс в фотодиагностике (ФД) и ФДТ опухолей органа зрения.

**Материалы и методы.** ФД с препаратом Фотосенс проводили на лазерной установке для ФД опухолей и контроля ФДТ ЛЭСА-01-«Биоспек». ФДТ проводили на лазерной установке для ФДТ ЛФТ-630/675-01-«Биоспек». Лечение проводили у пациентки 25 лет с рецидивирующей рабдомиосаркомой орбиты (стадия I) в комбинации с нерадикальной циторедукцией, у 4

пациентов с увеальными меланомами (стадия T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) и у 2 пациентов с прогрессирующими невусами конъюнктивы. Для опухолей различной локализации применяли различные дозы ФС, сроки проведения и режимы ФДТ.

**Результаты.** Фотосенс появлялся в конъюнктиве и новообразованиях конъюнктивы на 10-й секунде. Градиент контрастности между нормальными тканями глаза и опухолью достигал пика на 3-и сутки за счет экстравазального выхода препарата и его депонирования в опухоли. Избирательное накопление фотосенса, имеющего значительное поглощение в спектральном диапазоне 0,650–700 мкм, обеспечивало высокую контрастность патологического очага по сравнению с окружающими тканями, позволяло определить его границы, включая зону скрытого роста. Это значительно повышало надежность и точность лазерного терапевтического воздействия. Положительный результат в виде полной или частичной регрессии опухоли до-

стигнут во всех случаях. Однако непродолжительные сроки наблюдения за больными не позволяют судить о клинической эффективности метода с позиций стандартных критериев оценки эффективности, принятых в онкологии.

**Выводы.** Представленные данные являются предварительными. Однако даже они позволяют думать о перспективности метода в целом и наметить пути его развития, а также спектр опухолей органов зрения, для которых он может быть пригоден.

*В. Г. Лихванцева, М. В. Будзинская, С. А. Шевчик, Р. Н. Крупнов, В. Б. Лощенов, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

## ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСИЛЛЮМИНАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА В ОФТАЛЬМООНКОЛОГИИ

*ГУ НИИ ГБ РАМН, ГУП МНКЦ «ИнтермедБиофизхим», ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва*

Беспигментные опухоли сосудистого тракта глаза составляют примерно одну треть часть от пигментированных опухолей хориоидеи. Их диагностика порой представляет неразрешимую задачу. Маркировка границ такой опухоли на операционном столе как предварительный этап подшивания радиоактивного аппликатора — одна из причин неудач брахитерапии.

**Цель работы** — оценка возможностей трансиллюминационной диагностики с применением гелий-неонового лазера.

**Материалы и методы.** Трансиллюминационную диагностику (ТД) проводили на лазерной установке для ФД опухолей и контроля ФДТ ЛЭСА-01-«Биоспек». При проведении ТД использовали диагностический режим гелий-неонового лазера с длиной волны 633 нм и мощностью 50 мВт/см<sup>2</sup>. Параллельно пытались определить границы опухоли традиционным трансиллюминационным методом с помощью обычного портативного световода. Полученные результаты регистрировали с помощью фоторегистрации, используя современные цифровые технологии анализа изображения.

В исследование вошло 5 пациентов с беспигментными меланомами сосудистого тракта глаза. Диагноз подтверждали с помощью ультразвуковых методов ис-

следований и флюоресцентной ангиографии с флюоресцеином.

**Результаты.** Определение границ опухоли с помощью традиционного трансиллюминационного метода в 3 случаях оказалось неэффективно: тень опухоли на склере в проекции ее расположения не выявлялась. В двух положительных случаях тень была слабой и носила неуверительный характер. Трансиллюминационное просвечивание при длине волны 633 нм давало интенсивное затемнение на склере в проекции залегания опухоли. При этом размеры выявляемых образований на 1–2 мм превышали исходные размеры опухолей по результатам УЗИ. Это позволило предположить, что в зону затемнения на склере, выявленную с помощью ТД, вошли участки скрытого плоскостного роста опухоли, не определяемые с помощью УЗ-методов.

**Выводы.** ТД с применением гелий-неонового лазера является высоко информативным, достоверным и надежным методом диагностики границ беспигментных внутриглазных опухолей.

Использованный нами принцип диагностики может быть положен в основу разработки отечественного портативного лазерного диагностического оборудования для лазерной трансиллюминационной диагностики внутриглазных опухолей.

*В. Г. Лихванцева, Р. Н. Крупнов, А. В. Решетников*

## СКРИНИНГ-ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА РАДАХЛЮРИН® В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*ГУ НИИ ГБ РАМН, Москва*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) как метод лечения опухолей органа зрения признана перспективным направлением во многих странах мира. Появление от-

ечественных фотосенсибилизаторов (ФС) раскрыло путь для изучения возможностей метода на территории Российской Федерации.



**Цель работы** — определить возможности применения отечественного ФС Радахлорин® в ФДТ опухолевых заболеваний глаза в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 60 кроликах породы шиншилла (самцы массой 2 кг, 120 глаз). Модель эпибульбарной (ЭМ) и увеальной меланомы (УМ) создавали, прививая меланому В16 в эпибульбарное или субхориоидальное пространство глаза. Для проведения ФДТ использовали полупроводниковый лазерный диодный модуль «Лакта-Милон» производства ЗАО «МИЛОН ЛАЗЕР» (Санкт-Петербург) и 0,35% раствор препарата Радахлорин® (РХ) для внутривенного введения, изготовленный в НИИ Фармакологии МЗ РФ по заказу ООО «РАДА-ФАРМА». ФДТ ЭМ и УМ проводили лазерным излучением с длиной волны 0,662 мкм. Использовали 2 режима облучения: плотность мощности 200 и 500 мВт/см<sup>2</sup> при одинаковой экспозиции 5 мин. Анализировали 2 дозы РХ: 1,0 и 3,0 мг/кг массы тела. Контролем ФДТ ЭМ служили 2 группы животных, которых облучали в одном режиме (плотность мощности — 500 мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция — 5 мин), но вводили РХ только в 1-й группе контроля (3,0 мг/кг). Контролем ФДТ УМ служили также 2 группы животных: в 1-й группе вводили 1,0 мг/кг РХ, не проводя ФДТ;

во 2-й группе проводили облучение (плотность мощности — 500 мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция — 5 мин), не вводя РХ. Данные, полученные в экспериментальных и контрольных группах, сопоставляли.

**Результаты.** РХ появлялся в конъюнктиве и ЭМ на 5-й секунде, пик концентрации в тканях регистрировали через 90 мин. Градиент контрастности между конъюнктивой и ЭМ зависел от концентрации вводимого препарата и времени регистрации. Он развивался за счет экстравазального выхода препарата и его депонирования в ЭМ. Избирательное накопление РХ, имеющего максимум поглощения в спектральном диапазоне 0,662 мкм, обеспечивало высокую контрастность патологического очага по сравнению с окружающими тканями и позволяло точно определить его границы, включая зону скрытого роста, а также избирательно воздействовать на очаг с помощью ФДТ. Наибольшая регрессия опухоли отмечена при плотности мощности лазерного воздействия 500 мВт/см<sup>2</sup>, расчетной дозе РХ 3,0 мг/кг. При этом коэффициент абсолютного торможения в этой группе был выше, чем в других группах, а полная регрессия меланом отмечалась в 50 % случаев.

**Выводы.** Проведенные исследования являются скрининговыми, они раскрывают возможности ФДТ в офтальмоонкологии.

*И. П. Макогон*

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АЛАСЕНС НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

*ГУЗ Республиканский онкологический диспансер, Саранск*

Среди современных методов ранней диагностики рака наиболее перспективными в настоящее время считаются флюоресцентные методы с применением фотосенсибилизаторов, способных накапливаться в опухолевой ткани. Градиент накопления между здоровой тканью и патологической может составлять от 1:2 до 1:15 в зависимости от вида тканей, структуры опухоли, пораженного органа, типа сенсибилизатора. Альтернативным путем создания эффективных концентраций фотосенсибилизаторов в опухоли является стимуляция организма к продукции эндогенных фотоактивных соединений посредством экзогенного введения их предшественников.

**Задачи исследования** — клиническая лазерная биоспектроскопия у больных раком желудка (РЖ) с применением диагностического комплекса ДТК — 3М (ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва) с препаратом аласенс (5-АЛК, ФГУП ГНЦ НИОПИК), являющимся предшественником эндогенного фотоактивного туморотропного протопорфирина IX. Оценка влияния аласенса на активность ферментов сыворотки крови.

**Материалы и методы.** Исследовали активность аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АСТ,

АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови у больных РЖ в контрольной и опытной группах до введения препарата, через 1, 7 и 14 суток после операции. Активность ферментов определяли на биохимическом комплексе «Фотофермент-01».

**Результаты.** Флюоресцентная диагностика с препаратом аласенс является эффективным методом ранней диагностики РЖ. Проведенные исследования не выявили отрицательного действия аласенса на ферментативные показатели цитолиза гепатоцитов (АСТ, АЛТ). Исследование сывороточной активности ЛДГ — одного из важнейших ферментов углеводного обмена в динамике послеоперационного процесса также не выявило каких-либо изменений, связанных с применением препарата. О реактивных изменениях эпителия желчевыводящих путей судили по уровню мембраносвязанных ферментов — ЩФ и ГГТ, которые являются индикаторами цитолитического и холестатического синдромов. Как и предыдущие ферменты, их изменения связаны с ответной реакцией организма на стресс в результате оперативного вмешательства.

**Выводы.** Аласенс не обладает токсичностью в терапевтических дозах, хорошо переносится больными.

*А. А. Панкратов<sup>1</sup>, Н. И. Казачкина<sup>1</sup>, Р. И. Якубовская<sup>1</sup>, В. В. Соколов<sup>1</sup>, В. И. Чиссов<sup>1</sup>,  
В. М. Мизин<sup>2</sup>*

## СВЕТОДИОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИЗЛУЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup> МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва

<sup>2</sup> ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

Одним из путей развития метода фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований является разработка, создание, апробация в эксперименте и внедрение в клиническую практику новой аппаратуры для ФДТ.

В ФГУП ГНЦ НИОПИК разработаны светодиодные установки с максимумами излучения при длине волны  $633 \pm 10$  нм (для порфирина-опосредованной ФДТ) и  $685 \pm 10$  нм (для фталосенс-опосредованной ФДТ), характеризующиеся простотой и безопасностью в использовании, долговечностью службы и дешевой.

**Целью** настоящей работы являлась апробация данных светодиодных установок как источников оптического излучения для ФДТ с препаратами аласенс (5-АЛК, эндогенный предшественник протопорфирина IX — ППХ) и фталосенс на мышцах с перивизными опухолями.

**Материалы и методы.** У мышей с опухолью Эрлиха, получавших 5-АЛК с последующим облучением при плотности мощности  $\sim 30$  мВт/см<sup>2</sup> до достижения световой дозы 100 Дж/см<sup>2</sup>, наблюдали развитие характерных для 5-АЛК-ФДТ реакций: формирование некротического струпа, задержку роста опухоли (90–75 %) и гибель части животных от общей фототоксичности (до 30 %). При сравнении противоопухоле-

вых эффектов ФДТ с 5-АЛК при использовании в качестве оптического излучения светодиодной установки и лазера «Мехатрон», применяющегося в клинике, были получены сходные результаты.

**Результаты.** На мышцах с карциномой толстой кишки С26 и лимфолейкозом Р388 показано, что при использовании в качестве источника света светодиодного излучателя противоопухолевая эффективность ФДТ с препаратом фталосенс проявлялась в ингибировании роста опухолей и их полной регрессии. Эффективность ФДТ пропорционально зависела от дозы фотосенсибилизатора и плотности энергии. Так, применение исследованных режимов ФДТ с препаратом фталосенс позволяло добиться длительного ТРО на 50–100 % у мышей с С26 и на 68–100 % у мышей с Р388, полной регрессии леченного опухолевого узла — у 30–100 % мышей с Р388, 25–60 % излеченности — у животных с С26.

**Выводы.** Апробированные светодиодные излучатели могут быть рекомендованы для проведения порфирина- и фталосенс-опосредованной экспериментальной ФДТ. Эти приборы могут служить основой для создания терапевтических источников светового излучения с максимумами при длине волн  $633 \pm 10$  и  $685 \pm 10$  нм для порфирина- и фталосенс-опосредованной ФДТ в клинике.

*А. В. Рябова<sup>1</sup>, М. А. Кортава<sup>2</sup>, Е. А. Лукьянец<sup>3</sup>, В. М. Негримовский<sup>3</sup>, А. А. Стратонников<sup>1</sup>, Г. А. Меерович<sup>1</sup>,  
В. Б. Лощенов<sup>1</sup>, И. Ю. Кубасова<sup>2</sup>, Н. А. Оборотова<sup>2</sup>*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ВКЛЮЧЕНИЯ ФОТОСЕНСА ВНУТРЬ ЛИПОСОМ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ТУШЕНИЯ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ ПРИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИИ

<sup>1</sup> ЦНИИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва

<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>3</sup> ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

Липосомальные формы препаратов для фотодинамической терапии (ФДТ) имеют ряд преимуществ перед их водными растворами. Благодаря им удается повысить селективность накопления препарата в опухоли и, соответственно, снизить концентрацию фотосенсибилизатора в коже, что очень важно для предотвращения кожной фототоксичности у пациентов после проце-

дуры ФДТ. Эффективность липосомальной формы фотосенсиса зависит от степени его включения внутри липосом, что делает актуальной задачу контроля за этим параметром. Существующие хроматографические методы дорогостоящи и требуют больших затрат времени.

**Задача** исследования — разработка метода оперативного контроля за степенью включения фотосенсиса

внутри липосом, основанного на нейтрализации флюоресценции фотосенса при образовании им комплексов с молекулами некоторых фталоцианинов.

**Материалы и методы.** В работе использовались растворы фотосенса, липосомальных дисперсий фотосенса на основе фосфатидилхолина и холестерина с различной степенью включения фотосенса внутрь липосом и катионного производного фталоцианина — октаakis(пиридинометил)фталоцианин хлоралюминия октохлорид ( $AlPcPum_8$ ). Возбуждение флюоресценции осуществлялось гелий-неоновым лазером с длиной волны 633 нм. Измерение флюоресценции и поглощения проводилось лазерным электронным спектральным анализатором ЛЭСА-01-«Биоспек». В качестве контроля использовали также колоночную хроматографию.

**Результаты.** Водные растворы как чистого фотосенса, так и  $AlPcPum_8$  имеют значительную флюоресценцию, однако, если оба вещества находятся в растворе, их молекулы образуют комплекс, что приводит

к тушению флюоресценции. При добавлении  $AlPcPum_8$  в раствор липосомального препарата фотосенса в образовании комплексов будут участвовать лишь те молекулы фотосенса, которые находятся вне липосом, т. е. при постепенном добавлении  $AlPcPum_8$  представляется возможным определить по минимальным значениям интенсивности флюоресценции долю фотосенса, находящуюся вне липосом. Дополнительными опорными точками в этом анализе являются различия между максимумами флюоресценции чистого фотосенса, фотосенса высокой концентрации внутри липосом и  $AlPcPum_8$ .

**Выводы.** Использование эффекта тушения флюоресценции фотосенсом при добавлении  $AlPcPum_8$  позволяет устанавливать степень включения фотосенса внутрь липосом с точностью до 5 %. Было проанализировано несколько отличающихся экспериментальных партий препарата липосомального фотосенса и установлено в них включение фотосенса внутрь липосом от 15 до 80 %.

*В. П. Сажин, Д. Л. Коган, М. Н. Демин, В. М. Савельев, Т. А. Коган*

## ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*МУЗ Новомосковская городская клиническая больница*

**Материалы и методы.** За период с 2001 по 2005 г. методом фотодинамической терапии (ФДТ) пролечено 42 пациента. Женщин было 20, мужчин — 22. Средний возраст — 63 года.

Больные были разбиты на 3 группы. В 1-ю группу вошло 13 пациентов с опухолями полых органов: рак пищевода — 8 больных, рак желудка — 3, рак прямой кишки — 1, рак легкого — 1. 2-ю группу составили 18 больных со злокачественным поражением плевры первичного и метастатического характера. В 3-ю группу вошли 11 больных раком мочевого пузыря  $T_1N_xM_0$ .

На первом этапе выполнялась трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря. На втором этапе проводилась ФДТ.

Для проведения ФДТ использовали лазерную установку на парах золота «МЕТАЛА3-3» с длиной волны 627,8 нм, фиброэзофагогастроскоп фирмы OLYMPUS GIF E, стандартные цистоскоп, ректоскоп. Использовали фотосенсибилизатор фотогем в дозе 1,5–3 мг/кг.

**Результаты.** После фотодинамической терапии начальных стадий рака пищевода и желудка (3 больных) был отмечен полный регресс опухолей. Рецидивов выявлено не было. При стенозирующих опухолях

начальный просвет составлял от 0,1 (опухоль пищевода) до 1,0 см (опухоль прямой кишки). После проведения ФДТ просвет полых органов восстанавливался до 1,0–1,2 см при опухолях пищевода и до 1,5 см при раке кардиоэзофагальной области. Уменьшался болевой эффект, восстанавливалась проходимость пищи. В 2 случаях через 3–4 мес. наблюдался рестеноз опухоли.

При злокачественных плевритах после ФДТ отмечался выраженный болевой синдром, который купировался назначением ненаркотических анальгетиков. Длительность болевого синдрома — 7–20 дней. Гипертермический синдром наблюдался у 6 (33,3 %) пациентов. Осложнений не было. Полное исчезновение экссудации наблюдалось у 12 (66,6 %) пациентов, частичное — у 33,4 %. Отмечено уменьшение болевого синдрома, исчезновение одышки, улучшение общего самочувствия. Рецидив плеврита наблюдался у 1 пациентки через 3 мес. Сроки наблюдения составили от 2 до 15 мес.

При раке мочевого пузыря в 7 случаях был отмечен полный регресс опухоли, в 4 — частичный регресс. Рецидивы наблюдались в 4 (36,4 %) случаях.

**Выводы.** Эндоскопическая ФДТ эффективна при опухолях полых органов и плевры.

А. А. Штиль<sup>1</sup>, В. А. Ольшевская<sup>2</sup>, А. В. Зайцев<sup>2</sup>, И. Гофман<sup>3</sup>, В. Н. Калинин<sup>2</sup>

## НОВЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ КАРБОРАНИЛПОРФИРИНОВ: СИНТЕЗ И МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ИИЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва

<sup>3</sup> Медицинский университет г. Инсбрука, Австрия

На основе синтетического 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина и природного протогемина IX разработаны эффективные, протекающие с высокими выходами методы синтеза борированных производных порфиринов для исследований в онкологии. Разработан синтез бифункциональных карборанилпорфиринов при реакции 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина и его медных, никелевых и цинковых комплексов с впервые полученными 1-литий-9-изоциано-*о*- и *м*-карборанами. Последовательная трансформация изоцианатной группы в уретановую, а затем в аммонийную приводила к водорастворимости полученных соединений. Новые производные 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина, а также синтезированные нами ранее его борированные производные исследованы на способность вызывать гибель опухолевых клеток человека.

Наибольшая активность выявлена у цезиевой соли [2-(1'-*к*лозо-монокарборанилгидроксиметил)-5,10,15,20-тетрафенилпорфиринато]меди (II) (IC<sub>50</sub> ~5 мкМ для клеток рака толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, яичников, меланомы и гемобластозов, а для неопухолевых фибробластов препарат оказался инертен до 100 мкМ). Соединение вызывало гибель клеток рака молочной железы, устойчивых ко многим противоопухолевым лекарствам; механизм гибели отличался от классического апоптоза и некроза.

Выявлен важнейший механизм цитотоксичности этого соединения — способность связываться с ДНК, ингибирование синтеза ДНК. Медный монокарборанилпорфирин предотвращал р53-индуцируемую активацию транскрипции. Эти свойства монокарборанилпорфиринов — новые для данного класса соединений. Наконец, синтезирована серия новых борированных производных протогемина IX, содержащих полиэдрические нейтральные *о*- и *м*-карборановые заместители, *о*-, *м*-C<sub>2</sub>V<sub>10</sub>H<sub>12</sub>, анионный монокарборан, CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub>, а также анионы *нидо*-7,8- и 7,9-дикарбаундекаборатов, *нидо*-7,8-C<sub>2</sub>V<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup> и *нидо*-7,8-C<sub>2</sub>V<sub>9</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>. Установлено, что 1,3,5,8-тетраметил-2,4-дивинил-6(7)-[2'-(*к*лозо-монокарборан-1-ил)метоксикарбонилэтил-7(6)-(2-карбоксиэтил)порфиринато]железо проявляет выраженный эффект при ФДТ экспериментальной саркомы.

Таким образом, разработаны стратегии синтеза различных борированных производных синтетических и природных порфиринов, отобраны активные соединения, изучен механизм их противоопухолевого действия и показана возможность их предклинического применения.

*Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 03-03-20007 совместно с Wissenschaftlich-Technisches Abkommen mit Russland 2004-2005 (No. I.11/04), Österreichischer Austauschdienst, Австрия.*

# РАЗНОЕ

*Т. В. Абрамова<sup>1</sup>, И. Б. Меркулова<sup>1</sup>, А. Д. Чекмарев<sup>2</sup>, Н. В. Данилевская<sup>2</sup>*

## ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ РАСТИТЕЛЬНО-ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ДОБАВКИ У ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ С ЦЕЛЮ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФАКТОРАМ СОДЕРЖАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВА

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> МГАВМиБ им. К. И. Скрябина, Москва

Питание — один из ключевых факторов, определяющих здоровье нации. Особенно чувствительны к качеству продукции онкобольные, которые имеют различные нарушения обмена веществ. При их комплексном лечении используют хирургические, радиологические, химиотерапевтические методы, что резко увеличивает токсикологическую нагрузку на организм и ведет к энтеро- или гепатотоксичности.

Продукты птицеводства относятся по составу к диетическим и легкоусвояемым. Но промышленные технологии часто предполагают включение ростстимулирующих средств (кормовые антибиотики, гормоны, синтетические добавки и др.), что неприемлемо в клиническом питании. В связи с этим была поставлена **задача** разработки экологически чистых технологий выращивания цыплят-бройлеров с использованием в качестве ростстимулирующих ингредиентов спирулины и отечественного лакто-бифидосодержащего препарата лактобифадола.

**Материалы и методы.** Исследование роста и развития цыплят-бройлеров (ЦБ) проведено на агроферме «Луч». 1500 ЦБ, содержащихся на обычном пищевом рационе, составили контрольную группу. 1500 ЦБ — на обычном рационе с добавлением растительно-пробиотической добавки (на 1 т комбикорма 2 кг премикса и 2 кг микроводоросли спирулины) — составили опытную группу. Срок наблюдения — 43 дня. У 10 ЦБ контрольной и 10 ЦБ опытной групп на 15-й и 43-й дни опыта определяли биохимические показатели крови, патоморфологическое исследование с использованием гистологических методов. Патоморфологическому исследованию подвергли печень, отбра-

кованную по макроскопическим критериям при убое 13 ЦБ возрастом 46 и 53 дня.

**Результаты.** Применение растительно-пробиотической добавки вызвало статистически значимые увеличение массы ЦБ, уменьшение массы отбракованной печени, нормализацию уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ) к 43–53-му дню опыта. Патоморфологическое исследование внутренних органов ЦБ контрольной группы показало, что у многих из них обнаруживались катарально-десквамативные воспалительные изменения в двенадцатиперстной и тощей кишках, очаговые деструктивные нефротические изменения в почках, очаговые дистрофические изменения гепатоцитов и воспалительные инфильтраты в печени, многочисленные очажки воспаления и десквамации эпителия в отделах желудка. При гистологическом исследовании отбракованной печени обнаруживали очаговую или диффузную мелкокапельную жировую дистрофию, сочетавшуюся с очаговой воспалительной (преимущественно лимфомакрофагальной) инфильтрацией. Применение растительно-пробиотической добавки опытным ЦБ снижало частоту и глубину отмеченных выше изменений, что было особенно выражено на 43-й день опыта, а также значительно снижало среднюю массу отбракованной печени.

**Выводы.** Растительно-пробиотическая добавка на основе спирулины и отечественного лакто-бифидосодержащего препарата лактобифадола при кормлении ЦБ оказывает выраженное защитное действие на организм ЦБ, чем может быть объяснено повышение их продуктивности.

С. М. Адекенов

## ПЕРСПЕКТИВЫ СИНТЕЗА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРГЛАБИНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ОРИГИНАЛЬНЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ

*Институт фитохимии, Караганда, Казахстан*

**Цель** исследования — химическая модификация молекулы сесквитерпенового лактона арглабин из эндемичного растения *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая), изучение взаимосвязи структура — биологическая активность в ряду полученных соединений.

**Материалы и методы.** Проведены реакции эпоксирирования, аминирования, фосфорилирования, карбогалогенирования, бромирования, алкилирования по таким реакционным центрам в молекуле арглабина, как эпоксидное кольцо, олефиновая двойная связь и экзометиленовая группа  $\gamma$ -лактонного цикла. В результате раскрытия эпоксидного цикла молекулы образуются хлоргидрины и диолы. По олефиновой двойной связи арглабина получены б- и в-эпокси- и галогенпроизводные. По экзометиленовой группе, сопряженной с лактонным карбонилем как по нуклеофильному центру, при взаимодействии исходной молекулы с первичными и вторичными аминами, диалкилфосфитами получены соответствующие амино- и фосфорсодержащие соединения, а карбогалогенирование приводит к галогенкарбенпроизводным арглабина. И по этому же реакционному центру при алкилирова-

нии образуются водорастворимые четвертичные соли. Проведен биоскрининг арглабина и его производных на моделях *Artemia salina*, экспериментальных перевиваемых опухолей и линиях опухолевых клеток.

**Результаты.** В результате химической модификации молекулы арглабина получено 31 новое его производное. В ходе биоскрининга установлено наличие противоопухолевых, цитотоксических, противовоспалительных, иммуномодулирующих, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных свойств производных арглабина. На основе гидрохлорида диметиламиноарглабина разработан противоопухолевый препарат арглабин. На базе Института фитохимии завершено строительство Карагандинского фармацевтического завода, соответствующего Международным стандартам качества производства (GMP), обеспеченного возобновляемой сырьевой базой.

**Выводы.** В результате проведенных исследований установлено, что химическая модификация молекулы арглабина позволяет получить новые биологически активные производные и создает возможности для направленного поиска потенциальных источников оригинальных противоопухолевых препаратов.

*Е. Н. Анашкина, А. А. Калошин, А. И. Соловьев, Е. Ю. Филинова*

## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОМПЛЕКСА ДНК - ПОЛИЭТИЛЕНИМИН (PEI) ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСФЕКЦИИ И ДОСТАВКИ ГЕНОВ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Задачи** исследования — изучить комплексообразование плазмидной ДНК с PEI и показать количественную зависимость соотношений ДНК/PEI от размера векторов для двух видов PEI при достижении максимального уровня трансфекции.

**Материалы и методы.** Невирусные векторы с биарной рамкой считывания и селекции по экспрессии FP — pIRES-EGFP, pIRES-YFP, а также двойной селекции FP-NEO — pIRES2-GFP (Clontech) были использованы в работе для клонирования гена ганцикло-

вирзависимой тимидинкиназы вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-TK-I-GCV). Отрабатывали метод трансфекции с PEI (Serva) молекулярной массой 12,5 и 30–40 кДа. Оценивалось оптимальное молярное соотношение ДНК/PEI при комплексообразовании методами электрофореза в 1% агарозном геле, атомной силовой сканирующей микроскопии (NanoScope III-a, Digital Instruments, Santa Barbara, USA), динамического светорассеяния (PSS Nicomp-380, Santa Barbara, USA). Эффект трансфекции в процентном соотноше-

нии определяли методами флюоресцентной (Leica DM RXA2, охлаждаемая камера Olympus DP70, Германия), конфокальной (Leica TCS SP на основе инвертированного DMIRBE, Германия) микроскопии и проточной цитофлюориметрии (FACSCalibur, BD) на клеточных культурах аденокарцином РМЖ HBL-100 (Санкт-Петербург), MDA-MB-435S (NCI, США), карциномы яичника Skov-3 (Кливленд, США).

**Результаты.** Методом электрофореза было показано связывание контрольного вектора pIRES-FP 5,2–5,3 kb в моль% соотношении ДНК/PEI, равном 1:0,8 для 0,05% раствора PEI 12,5 кДа и 1:0,12 для 0,05% раствора PEI 30–40 кДа. Таким образом, 1 мкг плазмиды ДНК связывается с 0,8 и 0,12 моль% PEI. Для HSV-TK-I-содержащего вектора (1134 bp) массой 6,5–6,6 kb выявлено соотношение 1:1,2 для PEI 12,5 кДа и 1:0,2 для PEI 30–40 кДа соответственно. Оптимальный размер образованного комплекса ДНК–PEI, определенный на твердой подложке при помощи атомной силовой микроскопии и в жидкой среде системой динамического светорассеяния, был

постоянен и равен 1100–2000 и 1800–3700 нм для PEI 12,5 кДа и PEI 30–40 кДа соответственно. Выявленные оптимальные размеры комплекса коррелировали с наиболее высоким уровнем трансфекции (30–40 %) для плазмид размером 5,2–6,5 kb. Несмотря на громоздкость комплексов с PEI 30–40 кДа, они обладают меньшей цитотоксичностью, поэтому возможно получать более высокий процент трансфекции при большем количестве ДНК вектора. Показана клеточная локализация рибосомальной экспрессии GFP-HSV-TK при помощи конфокальной микроскопии.

**Выводы.** Впервые показана количественная зависимость эффективности трансфекции *in vitro* для невирусных векторов разного размера при использовании разработанных нами поликатионных агентов на основе полиэтилениминов от соотношения концентраций PEI. Разработка систем доставки невирусных генотерапевтических векторов собственного производства необходима для проведения работ *in vivo* с комплексами ДНК–PEI и ДНК–PEI–PEG.

С. Б. Ахметова, М. К. Смагулов, Р. М. Аксарттов, С. М. Адекенов

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Институт фитохимии МОН РК, Караганда, Казахстан

**Целью** настоящей работы явилось изучение антимикробной активности сесквитерпеновых лактонов и их производных.

**Материалы и методы.** Для антимикробного скрининга использовали диэтилфосфит-, диэтиламино-, диметиламино-, бром-, бромкарбенпроизводное арглабина.

Антимикробная активность вышеуказанных образцов изучалась по отношению к тест-штаммам *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* методом диффузии в агар (метод лунок). Исследуемые образцы растворяли в 96% этиловом спирте в концентрации 1 мг/мл. Препарат сравнения линкомицина гидрохлорид и испытуемые вещества в дозировке 10 мкл, проявившие антимикробную активность, тестировались на определение минимальных бактерицидной и бактериостатической концентраций исследуемого вещества для микроорганизмов к веществу методом серийных разведений в жидкой питательной среде в кратных дозах с двумя сериями контролей.

**Результаты.** Исследования антимикробной активности сесквитерпеновых лактонов и их производных

показали, что слабую и умеренно выраженную антибактериальную активность как к грамположительным, так и по отношению к грамотрицательным бактериям проявляют следующие образцы: диэтиламиноарглабин, диметиламиноарглабин, бромпроизводное арглабина, бромкарбенпроизводное арглабина. Только диэтилфосфит арглабина проявил слабую активность по отношению к *S. aureus*, а в отношении других тест-штаммов зона задержки роста отсутствовала, в то время как все остальные вещества подавляли рост микроорганизмов *in vitro* для всего спектра тест-штаммов. Бромкарбенпроизводное арглабина в результате скрининга проявило умеренно выраженную активность в отношении штаммов *B. subtilis*, минимальные бактерицидная и бактериостатическая концентрации исследуемого вещества для *B. subtilis* составила 0,1 мкл вещества.

**Выводы.** Впервые установлена антимикробная активность арглабина и его производных. Бромкарбенпроизводное арглабина ингибирует штаммы *B. subtilis* в малых дозах, действуя на пептидогликан тонкостенных штаммов грамположительных палочек.

Ю. А. Борисова, Г. Б. Смирнова, Н. О. Вихлянцева, А. Б. Бердалин, Ю. А. Кинзирская,  
Т. А. Богуш

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СПОНТАННОГО И ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЛЕГКИХ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Создание адекватных моделей — это одна из важнейших проблем экспериментальной онкологии. В частности, при изучении механизма химического и, особенно, спонтанного канцерогенеза проведение экспериментов осложняется их длительностью и, вследствие этого, недостаточной количественной воспроизводимостью из-за возможного неконтролируемого воздействия возрастных факторов и факторов окружающей среды. Этим недостатком лишена модель спонтанного и химического канцерогенеза легких у мышей линии А, описанная нами ранее [Bogush T. A. et al. // *Neoplasma*. — 1975. — No. 22. — Vol. 4. — P. 347–354]. Как было показано, при определенных дозах и режимах введения уретана уже через 4 мес. в легких выявляется значительное число множественных аденом, достаточное для количественной оценки процесса спонтанного и химического канцерогенеза. Важно заметить, что на более поздних сроках практически в 100 % случаев аденомы проходили дальнейшую трансформацию и при гистологическом исследовании диагностировались как аденокарциномы.

**Цель** настоящего исследования — количественная характеристика спонтанного и индуцированного уретаном канцерогенеза в легких у мышей линии BALB/c, которые более устойчивы к продолжительному содержанию в условиях вивария по сравнению с мышами линии А.

**Материалы и методы.** В опытной и контрольной группах исследовано по 50 мышей. Уретан вводили

животным в возрасте 4 мес. внутрибрюшинно в дозе 0,25 мг/г 3 раза через день. Животных забивали дислокацией шейных позвонков через 4 мес. после введения канцерогена. Легкие фиксировали в 15% формалине. Аденомы подсчитывали под лупой с увеличением в 10 раз.

**Результаты.** При подсчете аденом в легких выявлены следующие показатели интенсивности канцерогенеза опытной и контрольной групп соответственно:

- количество мышей с аденомами — 92 и 33 %;
- количество мышей с множественными аденомами среди животных с аденомами — 56 и 20 %;
- количество аденом на мышь среди животных с аденомами — 2,1 и 1,4 (индекс множественности аденом);
- количество мышей с аденомами большого размера (диаметр опухоли > 1,5 мм) среди животных с аденомами — 63 и 20 %;
- индекс множественности аденом большого размера среди животных с аденомами — 0,7 и 0,2.

**Выводы.** Охарактеризована модель спонтанного и индуцированного канцерогенеза в легких у мышей линии BALB/c, которая адекватна для изучения роли биологической особенности клеток ткани легкого в реализации процесса канцерогенеза, а также для поиска и изучения его модификаторов. Модель позволяет проводить количественную оценку параметров спонтанного и индуцированного канцерогенеза и не требует длительных экспериментов *in vivo*.

И. Г. Гатауллин, С. В. Петров, А. А. Валиев

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Государственный клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань

**Цель** исследования — улучшение отдаленных результатов лечения больных колоректальным раком и их прогнозирование путем изучения клинко-иммуноморфологических параметров опухоли.

**Материалы и методы.** Проанализированы 76 случаев колоректального рака, в которых, помимо

стандартного гистологического исследования опухоли кишки и регионарных лимфатических узлов, проводились иммуногистохимические исследования тканевых онкомаркеров с помощью набора моноклональных антител к маркеру клеточной пролиферации Ki-67, мутантному белку гена p53, ткане-



вому РЭА, онкобелку Her-2/neu/c-erb-2, гену апоптоза bcl-2, фактору неоангиогенеза CD31, цитокератину № 7.

**Результаты.** Комплексный анализ патоморфологических характеристик опухоли и тканевых маркеров колоректального рака показал, что неблагоприятными прогностическими критериями прогрессии опухолевого роста являются: молодой возраст больного, эндифитный рост опухоли, большая глубина инвазии, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухолей, отрица-

тельная реакция на bcl-2 и CD31, положительная экспрессия Her-2/neu/и p53.

На основании полученных данных проведено математическое моделирование индивидуального прогноза течения заболевания у радикально пролеченных больных по поводу колоректального рака.

**Выводы.** Определение неблагоприятного прогноза позволяет предложить проведение адьювантной химиотерапии при ранних стадиях заболевания и планирование адекватной диспансеризации больных колоректальным раком.

*М. Г. Гринин*

## ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ IN VITRO В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РАДИОДИАГНОСТИЧЕСКИХ И РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

*ГНЦ Институт биофизики, Москва*

**Цель** — провести скрининговое исследование функциональной пригодности октапептида, меченного  $^{113m}\text{In}$  и  $^{111}\text{In}$ , который рассматривается в качестве потенциального диагностического радиофармацевтического препарата, а также комплекса  $^{211}\text{At}$  с 3,7-диметиламинофенотиазин хлоридом (метиленовым синим — МС), являющегося потенциальным радиотерапевтическим агентом. Работа проводилась на клетках различных опухолей человека.

**Материалы и методы.** Для исследования использовались следующие клеточные линии, полученные в Московском научно-исследовательском институте медицинской экологии и в ГУ РОНЦ РАМН: аденокарцинома молочной железы (MCF-7), феохромоцитомы (PC-12), клетки мелкоклеточного рака легкого (H-69) и пигментированная меланома (BRO).

Клетки выращивали в монослой в стандартных условиях.

После внесения октапептида, меченного  $^{113m}\text{In}$  или  $^{111}\text{In}$ , во флаконы, содержащие MCF-7, PC-12, H-69, клетки инкубировали в течение 90 мин. Инкубирование клеток BRO с комплексом  $^{211}\text{At}$ -МС продолжалось 5 ч. Инкубирование проводилось при периодическом встряхивании. После чего среду, содержащую радионуклид, сливали, монослой трижды промывали раствором Хенкса. Клетки снимали раствором версен/трипсин (1:1) и отмывали путем 3-кратного центрифугирования. После последнего центрифугирования клетки ресуспензировали в 1,2 мл среды. 0,2 мл использовали для подсчета концентрации клеточной суспензии, 1 мл — для определения аккумулярован-

ной клетками активности, которую нормировали на  $10^6$  клеток. Для измерения активности использовали  $\alpha$ - и  $\gamma$ -спектрометры.

В качестве контроля для меченого октапептида использовали комплекс  $^{111}, ^{113m}\text{In}$ -ДТРА, контролем для  $^{211}\text{At}$ -МС был  $^{211}\text{At}$  в ионной форме.

Связывание препарата рассчитывали по отношению активности, накопленной клетками, к активности, внесенной в культуральный флакон.

Для приготовления меченого октапептида использовался  $^{113m}\text{In}$ , полученный из  $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$ -генератора (производства ГНЦ РФ ФЭИ, г. Обнинск), и  $^{111}\text{In}$  без носителя в виде солянокислого раствора (производства завода «Медрадиофармацевт», Москва).  $^{211}\text{At}$  был получен на ускорителе У-200 Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ.

**Результаты.** В результате проведенных экспериментов получены кривые накопления меченых соединений клетками опухолей. Определено время максимального накопления клетками меченого пептида и комплекса  $^{211}\text{At}$ -МС. Установлено, что накопление клетками меченого пептида в 3–5 раз, а  $^{211}\text{At}$ -МС в 9 раз выше, чем накопление контрольного препарата.

**Выводы.** Подводя предварительные итоги исследования, можно отметить, что использование клеточных линий различных опухолей человека для скрининговых исследований новых потенциальных радиофармацевтических и радиотерапевтических средств является весьма информативным методом для определения их функциональной пригодности на первых этапах биологических испытаний.

*Н. Е. Зюзина*

## СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ И ОЗДОРОВИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА В УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ

*Медицинский центр Международного университета, Москва*

Особую тревогу вызывает ухудшающееся состояние здоровья подростков, которые определяют будущей интеллектуальной, трудовой, репродуктивной и оборонный потенциал общества.

**Цель** исследования — изучение состояния здоровья подростков из экономически благополучных семей и разработка методов оздоровления без отрыва от учебы.

**Материалы и методы.** Обследовано 975 человек в возрасте 13–17 лет с использованием ряда гигиенических, психологических, антропологических и физиологических методик. При углубленной диспансеризации помимо осмотра специалистов использовались методики доклинической диагностики, выявляющие ранние функциональные нарушения (аурикулодиагностика, диагностика по Накатани, медико-педагогическое тестирование по программе «Резервы здоровья и работоспособности»).

**Результаты.** После диспансеризации 250 подросткам из группы риска проведено комплексное восстановительное лечение (970 сеансов иглорефлексотерапии, 1900 сеансов массажа, фито-, аромо-, музыкотерапии, около 480 сеансов КВЧ-терапии). В результате в 2 раза уменьшилась временная нетрудоспособность лицеистов и студентов, в 2,1 раза реже проявлялись рецидивы имеющихся хронических заболеваний, около 15 % подростков переведены из подготовительной группы по физкультуре в основную.

**Выводы.** Проведенное исследование позволило выявить особенности состояния здоровья подростков и разработать мероприятия по их комплексному оздоровлению, а также оценить эффективность проведенных лечебно-оздоровительных мероприятий.

*В. Г. Лихванцева<sup>2</sup>, О. А. Анурова<sup>1</sup>, М. В. Верещагина<sup>2</sup>*

## ЭКСПРЕССИЯ КИТ (CD117) ПЕРВИЧНЫХ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ И ИХ МЕТАСТАЗОВ

<sup>1</sup> *ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

<sup>2</sup> *ГУ НИИ ГБ РАМН, Москва*

Несмотря на то, что удельный вес увеальных меланом (УМ) составляет 1 % среди других типов рака человека, вклад УМ в показатели смертности от диссеминации достигает 18 %. Сопоставление этих показателей позволяет считать УМ одной из самых злокачественных опухолей. В последние годы благодаря иммуногистохимическим исследованиям достигнут значительный прогресс в раскрытии механизмов прогрессирования этих опухолей. Их данные позволяют прогнозировать исходы неопластического процесса, но, к сожалению, не дают рекомендаций по патогенетически ориентированному лечению. Маркер CD117 представляет собой белковый продукт онкогена КИТ. Клеточный протоонкоген c-kit в норме кодирует рецепторную тирозинкиназу III класса, активирующуюся при связывании с лигандом SCF (Stem cell factor), или фактором стволовых клеток. Активация онкогена вследствие мутации в различных экзонах гена c-kit в опухолевых клетках с последующим образовани-

ем мутантного белка КИТ в отсутствие лиганда приводит к стимуляции митотической активности клеток и прогрессии опухоли. Идентификация гиперэкспрессии CD117 в УМ позволяет считать, что применение ингибиторов тирозинкиназ — путь к патогенетически ориентированной терапии этих опухолей.

**Цель работы** — изучить экспрессию CD117 в первичных УМ и их метастазах.

**Материалы и методы.** Иммуногистохимические исследования проводили на архивных блоках пациентов с 39 первичными и 4 метастазами УМ. Использовали поликлональные антитела CD117 (Dako).

**Результаты.** Иммуногистохимическая реакция с CD117 отсутствовала в 6 (15 %) случаях, слабая экспрессия имела место в 11 (28 %) случаях, умеренная — в 10 (26 %) и выраженная — в 12 (31 %) случаях первичных УМ. В 4 тестируемых образцах подкожных метастазов УМ от разных пациентов выявлена выраженная экспрессия CD117 (100 %). Корреляцион-

ный анализ выявил тесную взаимосвязь с размерами и стадией неопластического процесса. Гиперэкспрессия CD117 нарастала по мере прогрессирования заболевания.

**Выводы.** Несмотря на то, что в первичных УМ выявлены различия в экспрессии CD117 (от отсутствия до выраженной экспрессии), в 31 % случаев имела место его гиперэкспрессия. Повышение частоты

выявления этого феномена на поздних и диссеминированных стадиях неопластического процесса свидетельствуют о том, что активация митотического цикла через тирозинкиназные рецепторы — один из основных механизмов прогрессирования опухоли. Результаты обосновывают включение пациентов с УМ в протокол по клиническим испытаниям препарата иматиниб мезилатом (гливек) или его аналогов.

*В. Г. Лихванцева<sup>1</sup>, О. Ю. Мерзлякова<sup>1</sup>, М. В. Верещагина<sup>1</sup>, О. А. Анурова<sup>2</sup>, А. Г. Маркосян<sup>1</sup>, С. И. Харлап<sup>1</sup>*

## ТРАНСПУПИЛЛЯРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ

*<sup>1</sup> ГУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва  
<sup>2</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Термотерапия как метод лечения внутриглазных опухолей появилась сравнительно недавно. Основным механизмом опухолевой деструкции при термотерапии является комбинированный эффект гипертермии опухоли в диапазоне 42–65 °С и объемной коагуляции новообразованных сосудов в ее строме. Различают транспупиллярную и транссклеральную термотерапию. При транспупиллярной термотерапии лазерное воздействие проводится через зрачковую диафрагму на вершину опухоли, при транссклеральном подходе — на основание опухоли через склеру в проекции ее залегания.

**Цель работы** — изучить возможности транспупиллярной термотерапии в лечении внутриглазных опухолей.

**Материалы и методы.** Транспупиллярную термотерапию проводили на диодном инфракрасном лазере с длиной волны 810 нм производства IRIDEX (США). Мощность лазерного воздействия варьировала от 250 до 1600 мВт и зависела от высоты опухоли, характера пигментации, близости к центральным отделам сетчатки. Экспозиция была величиной постоянной и составляла 60 с. Диаметр светового пятна лучевого воздействия в фокальной плоскости колебался от 600 до 3000 мкм, количество сеансов облучения — от 1 до 3.

Термотерапию провели 26 пациентам в возрасте от 26 до 80 лет (7 мужчин и 19 женщин). При этом у 21 больного была меланома хориоидеи, у 4 — гемангиома хориоидеи, и в 1 случае мы верифицировали лимфому хориоидеи. Размеры опухолей колебались в высоту от 1,5 до 6,0 мм, а в диаметре — от 3,0 до 20,0 мм. Сроки наблюдения колебались от 3 мес. до 1,2 года.

**Результаты.** Во всех случаях зафиксирован положительный эффект: полная регрессия (1-я группа) имела место в 6 (23 %) случаях, частичная (2-я группа) — у 17 пациентов. Непродолжительные сроки наблюдения и продолжающаяся постлучевая регрессия во 2-й группе позволяют надеяться, что исходный результат должен быть выше, чем данные, зафиксированные на сегодняшнем этапе.

**Выводы.** Гипертермия является одним из эффективных методов лечения внутриглазных опухолей, которая может вполне конкурировать с брахитерапией.

Преимуществами транспупиллярной термотерапии перед брахитерапией является неинвазивность, возможность точного дозированного лучевого воздействия на опухоль под визуальным контролем, возможность повторения сеансов и проведение их в амбулаторных условиях.

*В. Г. Лихванцева, С. И. Харлап, А. Г. Маркосян, М. И. Тюрина, О. Ю. Мерзлякова,  
М. В. Верещагина*

## ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ

*НИИ глазных болезней РАМН, Москва  
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Появление современных ультразвуковых технологий (УЗТ) с многочастотными датчиками с применением цветного доплеровского (ЦДК) и энергетического доплеровского (ЭДК) картирования значительно расширили диагностический и информативный диапазон этих исследований. Появилась возможность произвести трехмерную реконструкцию не только самой опухоли, но и ее сосудов (З-Д), а кроме того, проанализировать гемодинамику в магистральных сосудах глазного яблока в условиях неопластического процесса и кровотока в самой опухоли.

**Цель работы** — анализ возможностей современных УЗТ при оценке эффективности лечения внутриглазных опухолей.

**Материалы и методы.** Проведен мониторинг нескольких показателей УЗТ в ходе лечения внутриглазных опухолей. Мы анализировали размеры опухоли (высоту, меридиональный и вертикальный размер, объем), индексы ее плотности и васкулогенности, скоростные показатели гемодинамики в магистральных сосудах глаза и опухоли, наличие зон некроза и индекс соотношения общего объема некротических зон к объему опухоли. Каждый из показателей определяли до, в процессе и после лечения. Исследования проводили у 27 человек с различными внутриглазными опухолями, леченными термотерапией. При этом у 5 пациентов была гемангиома хориоидеи, у 21 — меланома хориоидеи и в 1 случае — лимфома хориоидеи.

**Результаты.** Установлено, что каждый из показателей может быть самостоятельным критерием при оценке эффективности проводимого лечения, например высота опухоли, однако при анализе эффективности лечения более достоверен и надежен ее объем. Информация, которую предоставляет суммарный анализ показателя объема опухоли в комбинации с денситометрическим показателем ее плотности (индекс плотности), индексами ее васкулогенности, а также соотношения объема некротических зон к объему опухоли, позволяет надежно контролировать проводимое лечение. Изменение ангиоархитектоники и кровотока внутри опухоли, а также гемодинамики в магистральных сосудах больного глаза косвенно подтверждают положительный лечебный эффект и позволяют определить показания к повторным сеансам облучения.

**Выводы.** Современные УЗТ значительно расширили спектр диагностических возможностей и объем поступающей информации, которая может быть полезной при анализе эффективности проводимого лечения.

В качестве критериев при оценке эффективности могут быть предложены: показатель объема опухоли, индексы ее плотности, васкулогенности и соотношения объема некротических зон к объему опухоли, а также показатели кровотока внутри опухоли и в магистральных сосудах глаза.

*Л.В. Манзюк, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, Е.В. Артамонова, В.А. Хайленко, В.Д. Ермилова*

## ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РМЖ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГЛАБИНА В КАЧЕСТВЕ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

**Цель исследования** — оценка эффективности арглабина в качестве радиосенсибилизирующего средства у больных местнораспространенным раком молочной железы, получающих предоперационное химиолучевое лечение.

**Материалы и методы.** Включено 20 больных с гистологически подтвержденным диагнозом РМЖ, стадии T<sub>3-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>. Всем пациенткам проведено два курса химиотерапии по схеме: карбоплатин 300 мг/м<sup>2</sup> 1 день; доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> 1, 8 дни; 5-фторурацил —

350 мг/м<sup>2</sup> 1, 8 дни. Между курсами химиотерапии проводилась лучевая терапия на молочную железу и регионарные зоны, РОД – 2 Гр, СОД – 46-50 Гр. Арглабин вводился за 15 мин до облучения через день в дозе 5 мг/кг в/в струйно, всего 15 введений. Через 3-4 нед после 2 курса химиотерапии проводилось оперативное вмешательство и оценка эффективности химиолучевой терапии клинко-рентгенологически и по степени лечебного патоморфоза в опухоли.

**Результаты.** Для оценки роли арглабина как радиосенсибилизатора использована группа исторического контроля, включающая 20 больных РМЖ T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>.<sub>2</sub>M<sub>0</sub> стадии, которым проводилось аналогичное предоперационное химиолучевое лечение без арглабина в НИИ КО РОНЦ несколько лет назад. По результатам клинко-рентгенологической оценки эффективность

химиолучевого лечения в группе с арглабином составила 75 % частичных и 20 % полных регрессий против 65 % и 5 % соответственно в контрольной группе. Лечебный патоморфоз III-IV степени в первичной опухоли в группе с арглабином составил 70 %, в контрольной группе – 20 % (только III степень). III-IV степень лечебного патоморфоза в метастатически измененных регионарных лимфоузлах составила 52,9 % и 11,2 % в исследуемой и контрольной группах соответственно.

**Выводы.** Использование арглабина в качестве радиосенсибилизатора при химиолучевом предоперационном лечении местно-распространенного РМЖ улучшает результаты лечения, увеличивая частоту морфологически подтвержденных частичных и полных регрессий опухоли.

Г. А. Невинский<sup>2</sup>, С. Б. Ахметова<sup>1</sup>, С. М. Адекенов<sup>1</sup>

## АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА АРГЛАБИНА

<sup>1</sup> Новосибирский институт биоорганической химии СО РАН

<sup>2</sup> Институт фитохимии МОН РК, Караганда, Казахстан

**Цель работы** — изучение антивирусной активности арглабина.

**Материалы и методы.** Определение противовирусного действия в отношении ВИЧ проводилось на перевиваемой линии клеток лимфоцитов человека. В каждом опыте в качестве положительного контроля для сравнения используются стандартные противовирусные препараты — ридостин, циклоферон и амиксин. Противовирусный эффект оценивали визуально по цитопатогенному действию вируса (ЦПД50). Противовирусное действие определялось в отношении вируса гриппа типа А на культуре клеток ФЛЭЧ.

**Результаты.** В исследованиях *in vitro* установлено, что сесквитерпеновый лактон арглабин препятствует заражению ВИЧ клеток перевиваемой линии лимфоцитов человека. Эффективность ингибирования репродукции ВИЧ после предварительной инкубации арглабина в дозах 100 мкм после внесения вируса составила 90 %, дозировка арглабина 20 мкм составила 70 % и при последующем внесении 5 мкм вируса — 20 %. Меньший эффект получен при одновременном внесении арглабина и вируса без последующего удаления индуктора. Наиболее выраженный защитный эффект

арглабин проявил на 5-й день совместной инкубации индуктора и вируса. Выявлено, что арглабин вызывает индукцию в клетках ряда белков со средней молекулярной массой 110±20 кДа, которые, по-видимому, обеспечивают протекцию заражения лимфоцитов ВИЧ.

Исследования *in vitro* в отношении вируса гриппа типа А на культуре клеток человека показали, что арглабин при низкой цитотоксичности в дозе 100 мкм проявляет 100% ингибирующий эффект в отношении вируса гриппа типа А.

Не только получены результаты *in vitro* о противовирусной активности в отношении вируса гриппа типа А, но и доказано снижение репродукции вируса геморрагической лихорадки и вируса полиэдроза ядер при совместной инкубации этих вирусов с арглабином на перевиваемых культурах клеток.

**Выводы.** В результате проведенного исследования *in vitro* установлено наличие антивирусной активности сесквитерпенового лактона арглабина в отношении вируса гриппа типа А. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования арглабина в качестве антивирусного средства.

*Т. П. Рябых<sup>1</sup>, Т. В. Осипова<sup>1</sup>, Е. И. Дементьева<sup>2</sup>, Е. Н. Савватеева<sup>2</sup>, А. Ю. Рубина<sup>2</sup>,  
Е. Л. Дарий<sup>2</sup>, А. С. Заседателев<sup>2</sup>, А. Ю. Барышников<sup>1</sup>*

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, ОСНОВАННЫЕ НА НАНОТЕХНОЛОГИИ - ТЕХНОЛОГИИ БИОЧИПОВ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Методы диагностики злокачественных новообразований на основе серологических маркеров получили широкое распространение в онкологии, т. к. они инвазивны и легки в использовании. Основным недостатком этих маркеров является их невысокая чувствительность и специфичность, ограничивающая их использование в ранней диагностике злокачественных опухолей.

Технология биологических микрочипов как одна из нанотехнологий открывает новые перспективы в использовании серологических маркеров в диагностике опухолевых заболеваний. Эта технология позволяет проводить одновременное параллельное определение сразу нескольких (в перспективе — сотен и тысяч) биомаркеров в сыворотке крови, что может значительно улучшить эффективность ранней диагностики.

**Цель** исследования — разработка на основе биочипа тест-системы на несколько опухолевых маркеров: раково-эмбриональный антиген (РЭА), простата-специфический антиген (ПСА), альфа-фетопротеин (АФП) и раковые антигены СА 15-3 и СА 19-9.

**Материалы и методы.** Микрочипы на основе гидрогелей с иммобилизованными моноклональными антителами к опухолевым антигенам были изготовлены в Центре «Биочип» ИМБ РАН. Концентрацию ан-

титенов определяли в сэндвич-иммуноанализе; флюоресцентные сигналы от вторых антител регистрировали с помощью флюоресцентного микроскопа.

**Результаты.** Были выбраны рабочие диапазоны калибровочных кривых для ПСА, РЭА, СА 19-9, АФП и СА 15-3. Стандартные кривые были воспроизводимы и линейны в этих диапазонах концентраций. Аналитическая чувствительность составляла для ПСА 0,02 нг/мл, для РЭА — 0,3 нг/мл, для СА 19-9 — 0,1 МЕ/мл. Уровень этих маркеров в донорских сыворотках, определяемый на биочипе, не превышал порогового уровня, известного из литературы: 4 и 5 нг/мл для ПСА и РЭА соответственно и 30 МЕ/мл для СА 19-9. Средний уровень ПСА в сыворотках доноров (мужчин) составил 0,52 нг/мл. Положительная корреляция ( $r > 0,99$ ) была найдена для ПСА между уровнями маркера в сыворотке онкологических больных, определенными в тест-системе на основе биочипа, и в коммерческой тест-системе фирмы La Roche. Коэффициент корреляции для РЭА был выше 0,9.

**Выводы.** Применение нанотехнологий, в частности технологии белковых микрочипов, позволяющей определять несколько опухолевых маркеров одновременно, может привести к значительному улучшению в диагностике злокачественных новообразований.

*Н. М. Сураева, А. Ю. Барышников*

## ТРАНСФЕКЦИЯ IN VITRO БЛАСТОДЕРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КУР БАКТЕРИАЛЬНЫМ ГЕНОМ $\beta$ -ГАЛАКТОЗИДАЗЫ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Традиционные методы получения трансгенной птицы путем микроинъекции гена в пронуклеус зиготы малоэффективны и крайне трудоемки. Поэтому ППК (первичные половые клетки) кур являются одним из наиболее удобных объектов для получения трансгенных особей, а также сохранения генетического материала различных видов птиц.

Были изучены параметры трансфекции репортерным геном культуры бластодермальных клеток, часть

которых, как и ППК, относят к предшественникам половых клеток кур.

Проверяли эффективность трансфекции с помощью липофекции в зависимости от числа бластодермальных клеток в лунке 96-луночной плашки. Максимальный процент (7,1 %) трансфекции был получен при использовании от 2700 до 5400 клеток на лунку. Для изучения влияния количества гена на эффективность трансфекции культуру трансфицировали 0,2 0,5

и 1,0 мкг гена на лунку при оптимальной плотности от 2500 до 5400 клеток. Оказалось, что концентрация гена влияет на эффективность трансфекции. Так, при концентрации гена 0,2 и 0,5 мкг на лунку процент трансфекции составлял 3,9–4,9 %, тогда как при концентрации ДНК 1 мкг на лунку эффективность трансфекции снижалась до 1,1–3,1 %.

В связи с тем обстоятельством, что при выделении бластодермальных клеток желток яйца не удается удалить полностью, было исследовано его влияние на эффективность трансфекции клеток. Оказалось, что эф-

фективность трансфекции бластодермальных клеток с добавлением желтка уменьшалась в 2,5 раза.

В последующих экспериментах после тщательной отмывки бластодермальных клеток от желтка и при использовании оптимальной концентрации гена 0,5 мкг и плотности клеток 3700 клеток на лунку эффективность трансфекции составила 20–24 % от общего числа клеток.

На основании полученных результатов предложен эффективный способ трансфекции бластодермальных клеток кур чужеродным геном.

Е. М. Трещалина<sup>1</sup>, Н. В. Андропова<sup>1</sup>, Е. В. Степанова<sup>1</sup>, Д. В. Филоненко<sup>1</sup>,  
А. Ю. Барышников<sup>1</sup>, С. М. Деев<sup>2</sup>, Э. Ф. Эдельвейс<sup>2</sup>

## АДАПТАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ РАКА ЯИЧНИКА SKOV3 И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА SKBR3 С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER-2/NEU К РОСТУ У NUDE МЫШЕЙ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Адресная терапия — новое направление в лечении рака молочной железы, яичника и др., ориентированное на определенные мишени в опухоли. Примером такой терапии является препарат герцептин (фирмы La Roche) — моноклональные антитела против рецептора HER-2/neu. Нами разрабатываются препараты, основанные на высокоспецифичных к данному рецептору рекомбинантных мини-антителам (мини-Mat) и/или присоединенных к ним токсических агентов. Для экспериментального изучения этих препаратов необходимо иметь адекватные модели *in vivo* с гиперэкспрессией HER-2+++.

**Цель работы** — адаптация к росту *in vivo* двух клеточных линий опухолей человека с гиперэкспрессией HER-2/neu.

**Материалы и методы.** Опыты проведены на 40 мышцах-самках Balb/c nude массой 18–21 г разведения ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Используются клеточные линии HER-2+++ — аденокарцинома молочной железы SKBR3 (до  $1,6 \cdot 10^6$  рец./кл.) и аденокарцинома яичника SKOV3 (до  $8 \cdot 10^5$  рец./кл.). На 1-м пассаже опухоли трансплантировали по  $9 \cdot 10^6$  кл./мышь подкожно. Далее опухоли объемом  $\geq 0,5$  см<sup>3</sup> выделяли, измельчали и готовили взвесь, которую трансплантировали п/к мышам ( $n=2-3$ ) по 60–100 мг. В течение

8 нед. определяли средний объем ( $V_{cp}$ ) и оценивали скорость роста опухоли в динамике. Показателем адаптации считали получение стандартного опухолевого роста в течение 26–30 сут. Экспрессию HER-2/neu контролировали *in vitro* иммуноцитохимически до и после опыта.

**Результаты.** Проведено 10 пассажей SKBR3. 1-й — на 29-е сутки,  $V_{cp} \leq 0,3$  см<sup>3</sup>; 2-й — на 26-е сутки,  $V_{cp} = 0,75$  см<sup>3</sup>. Стабильный рост получен с 3-го пассажа:  $V_{cp} = 1,8 \pm 0,3$  см<sup>3</sup> на 30-е сутки, латентный период составил 7–8 дней, экспоненциальная фаза роста — 17 дней. Проведено 11 пассажей SKOV3. Стабильный рост получен начиная со 2-го пассажа:  $V_{cp} = 3,0 \pm 0,85$  см<sup>3</sup> на 26–27-е сутки, латентный период составил 5–6 дней, экспоненциальная фаза роста — 3 нед. Начиная с 22–23 сут объем опухолей резко возрастал (специфическая секреция).

**Выводы.** Удалось адаптировать к росту под кожей мышей nude SKOV3 и SKBR3 и получить в течение 3,5–5 нед. стабильный рост опухолевых узлов, достигающих среднего объема 2–3 см<sup>3</sup>. Прослежена динамика и построены кривые роста, свидетельствующие о коротком латентном периоде и достаточно высокой скорости роста (возрастание среднего объема в 20 раз). SKBR3 труднее адаптировалась *in vivo*.

*В. С. Турусов<sup>1</sup>, Ю. Е. Сняк<sup>2</sup>, Е. Е. Антошина<sup>1</sup>, Т. Г. Горькова<sup>1</sup>, Л. С. Труханова<sup>1</sup>*

## ИЗУЧЕНИЕ РАДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДЫ С ПОНИЖЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ДЕЙТЕРИЯ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКИХ ДОЗ РАДИАЦИИ

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

**Задача** исследования — изучить возможность использования воды с пониженным содержанием дейтерия для предотвращения последствий воздействия высоких доз радиации.

**Материалы и методы.** Вода со сниженной концентрацией дейтерия (бездейтериевая) получена методом электролиза, который позволяет снизить концентрацию дейтерия в ней на приблизительно 65 %. Контрольная вода по содержанию в ней дейтерия не отличалась от водопроводной питьевой. Бездейтериевая (опытная) и контрольная вода стандартизовались по физико-химическим и химическим параметрам. Эксперименты проведены на мышах-самцах линии Balb/c с массой тела 26–27 г. Мыши начали получать бездейтериевую и контрольную воду за месяц до облучения и продолжали ее получать до окончания эксперимента. Облучение проводилось однократно гамма-излучением <sup>60</sup>Co в дозах 10 Гр (100 мышей — по 50 животных в опытной и контрольной группах) и 5,5 Гр (100 мышей — по 50 животных в опытной и контрольной группах). Радиозащитную эффективность бездейтериевой воды оценивали по увеличению продолжительности жизни, изменению массы тела, печени, селезенки и тимуса.

**Результаты.** После однократного облучения в до-

зе 10 Гр продолжительность жизни животных в опытной группе увеличилась по сравнению с контрольной на 14,8 % ( $p < 0,05$ ). На 3-и сутки средняя масса тела в опытной группе снизилась на 5,04 г и составила  $22,96 \pm 0,31$  г (потеря 18 % массы тела), а в контрольной — на 6,26 г и составила  $21,64 \pm 0,34$  г (потеря 22,5 % массы тела) ( $p < 0,01$ ). Не выявлено различий в относительной массе селезенки и тимуса в опытной и контрольной группах. Относительная масса печени в опытной группе была на 13,7 % больше, чем в контроле ( $p < 0,002$ ). После облучения в дозе 5,5 Гр практически все животные выжили и были забиты на 44-е сутки. Потеря массы тела в опытной и контрольной группах была практически одинаковой. Достоверных различий в относительной массе селезенки и печени в опытной и контрольной группах не выявлено. Однако относительная масса тимуса в опытной группе была на 63,6 % выше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Вода с пониженным содержанием дейтерия обладает радиозащитными свойствами, что проявилось в достоверном увеличении продолжительности жизни мышей, менее резком снижении массы тела животных, более высокой массе печени при облучении в дозе 10 Гр, а при облучении в дозе 5,5 Гр — более высокой массе тимуса.

*Т. Е. Шайкенов<sup>1</sup>, Ф. Л. Бейкер<sup>1</sup>, Л. Вульфбаргер<sup>1</sup>, С. М. Адекенов<sup>2</sup>*

## АРГЛАБИН - ИНГИБИТОР ФАРНЕЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ИНДУКТОР АПОПТОЗА ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

<sup>1</sup> Ньюонкологджи лабз. Инк., 8032 Эль Рио, Хьюстон, Техас, США

<sup>2</sup> Институт фитохимии МОН РК, Караганда, Казахстан

**Цель** исследования — оценить влияние арглабина на фарнезилрование Ras-протеина и апоптоз экспериментальных опухолевых клеток.

**Материалы и методы.** В исследованиях были использованы человеческий некультивированный тип рекомбинантный H-Ras-протеин, [<sup>3</sup>H]-фарнезилпирофосфат (22,5 Ci/mM), трансформированные NIH3T3 клетки. Ингибирование активности фарнезилтрансферазы (ФТ) определялось с помощью SDS-PAGE. Кине-

тика ингибирования активности ФТ арглабином-ДМА определяли путем измерения преобразования [<sup>3</sup>H]фарнезила из [<sup>3</sup>H]фарнезилпирофосфата в Ras-протеин. Для анализа посттрансляционной модификации Ras-протеина использовали мышь mAb 146-03E04 с применением усиленного хемилюминесцентного реагента. Клетки NIH3T3 выращивали в течение 48 ч в присутствии или отсутствии различных концентраций арглабина-ДМА. Ингибирование роста, зависимого



и независимого от сцепления, определяли с помощью клеток нейробластомы (НБ) и клеток KNRK. Рост клеток определяли через 10 дней. Ингибирование роста клеток первичной опухоли человека определяли на системе адгезивной культуры опухолевых клеток, апоптоз — по методу TUNEL на основании присутствия в месте нахождения изломов спиралей ДНК.

**Результаты.** Арглабин ингибирует фарнезилирование Ras-протеина *in vitro*, посттрансляционную модификацию Ras-протеина, рост клеток НБ, зависящего от сцепления, и рост клеток НБ и KNRK, независимого от сцепления. В тесте на клетках первичной опухоли человека ЛД90 арглабина варьировалось в пределах от 0,74 до 6,6 мг/мл со средним значением 2,2 мг/мл. Наиболее чувствительными

типами опухолей являются рак молочной железы, наименее чувствительными — клетки рака почек. Арглабин вызывает апоптоз в зависимости от концентрации. В концентрации 3 мг/мл происходило ингибирование роста полуконфлюэнтных клеток LJ20S. Около 5 % клеток проявили апоптозные признаки при концентрации 6 мг/мл, а 40 % клеток были апоптозными при 12 мг/мл. При концентрации арглабина 24 мг/мл и выше 80–100 % клеток LJ20S были апоптозными.

**Выводы.** Арглабин, воздействуя на фермент фарнезилпротеинтрансферазу, ингибирует фарнезилирование Ras-протеина и способствует апоптозу опухолевых клеток. Наиболее чувствительны к арглабину клетки рака молочной железы.

*А. В. Юшкова, М. И. Нечушкин, А. Ю. Барышников, Е. В. Степанова, Я. В. Вишневецкая*

## ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ПАРАСТЕРНАЛЬНУЮ ЗОНУ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по частоте возникновения среди женщин и является основной причиной смертности женщин в возрасте 35–55 лет. Идентификация маркеров для более точного прогноза течения заболевания и выбора адекватной терапии является еще открытой проблемой для больных РМЖ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 17 больных РМЖ, имеющих метастазы в парастернальные лимфатические узлы. Всем больным проведены радикальные операции в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН в период с 2000 по 2002 г. У 4 (23,5 %) больных появились метастазы в течение 6–36 мес. после операции. Срок наблюдения за больными составил 13–52 мес. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом на парафиновых блоках больных с использованием антител к Ki-67, Bcl-2, Вах, p53, HER-2/neu и VEGF.

**Результаты.** Накопление p53 наблюдается в 35 % случаев РМЖ, Bcl-2 — 87 %, Вах — в 42 % случаев. 18 % случаев имели гиперэкспрессию HER-2/neu. Экспрессия VEGF — стимулятора ангиогенеза — обнаружена в 36 % случаев. Наблюдается высокая степень со-

ответствия экспрессии p53, Bcl-2 и HER-2/neu в первичной опухоли и метастазы в лимфатические узлы. Экспрессия Вах и VEGF увеличивается в метастазах в лимфатические узлы. Частота экспрессии Вах в лимфатических узлах составляет 75 % по сравнению с 42 % в первичной опухоли. Экспрессия VEGF составляет 36 % в первичной опухоли и 55 % — в метастазах. При отсутствии рецепторов эстрогенов в опухоли время до прогрессирования больных составило 8 мес., а при наличии рецепторов в опухоли не было достигнуто на момент наблюдения ( $p=0,014$ ). Среди 4 больных, имевших прогрессирование болезни, 67 % были HER-2/neu положительными (3+), тогда как среди больных, не имевших прогрессирования, частота гиперэкспрессии HER-2/neu составила 11 % ( $p=0,08$ ). Другие маркеры не показали прогностической значимости на небольшой группе больных.

**Выводы.** Использование молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования течения РМЖ является перспективным направлением. Углубленное изучение маркеров апоптоза и ангиогенеза при РМЖ с метастазами в парастернальную область поможет адекватно оценить прогностическую значимость этих факторов.

# СТЕНДОВЫЕ СООБЩЕНИЯ

*Л. М. Борисова*

## **ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСТРАЗИНА ПРИ СПОНТАННЫХ АДЕНОМАХ ПЕРИАНАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ СОБАК**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

*Г. В. Какурина*

## **ВЛИЯНИЕ ДОНОРА ОКСИДА АЗОТА НА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск*

*Н. К. Клаан*

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИШЕНЕЙ ДЛЯ БИОТЕРАПИИ РАКА**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

*Л. М. Краснопольская*

## **СКРИНИНГ ЭКСТРАКТОВ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

*ГУ НИИНА им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва*

*Г. И. Кулик*

## **ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ДОНОРА NO (NMO) НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В СИСТЕМЕ *IN VITRO***

*ИЭПОР им. Р. Е. Кавецкого НАН, Киев, Украина*

*А. В. Ланцова*

## **ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПЭГИЛИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЛИЗОМУСТИНА**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

*Н. А. Лесная*

## **АРАНОЗА И ЕЕ ВОЗМОЖНОСТИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

*М.В. Лисовский, Н.В. Пливник, К.Ю. Жижин, Е.А. Малинина, Г.А. Серебренникова,  
Н.Т. Кузнецов*

## **ДИЗАЙН БОР-СОДЕРЖАЩИХ ЛИПИДОВ ДЛЯ БНЗТ**

*ИОНХ им. Курнакова РАН*

*А. С. Масько<sup>1</sup>, Е. Ю. Колдаева<sup>1</sup>, Е. Ю. Григорьева<sup>2</sup>, С. А. Петров<sup>2</sup>, Н. Т. Кузнецов<sup>2</sup>,  
К. Ю. Жижин<sup>2</sup>*

## **ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ У МЫШЕЙ C57BL/6 ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛИПИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЛКИЛЬНОГО ТИПА — НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БИНАРНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

<sup>1</sup> *ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

<sup>2</sup> *Институт общей и неорганической химии им. Курчатова РАН, Москва*

*Е. Н. Олсуфьева, А. Н. Тевяшова*

## **ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ**

*ГУ НИИНА им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва*

УДК 618.19-006.6-085:615.277.3:615.849.1:616-097

*E. V. Artamonova, O. V. Korotkova, T. N. Zabolina, A. A. Fedenko,  
Z. G. Kadagidze, L. V. Manzjuk*

## RESULTS OF POLYOXIDONIUM TREATMENT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

### ABSTRACT

After radical surgery patients with breast cancer received adjuvant chemotherapy or chemo-radiation therapy ± immunomodulator Polyoxidonium. It was shown that Polyoxidonium treatment within the intervals between FAC courses improves therapy tolerance and reliably decreases frequency of side effects. The results of dynamic assessment of the immune status revealed positive immunomodulating effect of the drug mainly in patients with initially decreased immune parameters.

**Key words:** Polyoxidonium, breast cancer, chemo-radiation therapy, immune status.

*E. B. Артамонова, О. В. Короткова, Т. Н. Заботина, А. А. Феденко,  
З. Г. Кадагидзе, Л. В. Манзюк*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

### РЕЗЮМЕ

Большим раком молочной железы после радикальной операции проводили адъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию ± иммуномодулятор Полиоксидоний. Показано, что применение полиоксидония в интервалах между курсами FAC улучшает переносимость лечения и достоверно снижает частоту побочных эффектов. При динамической оценке иммунного статуса отмечено положительное иммуномодулирующее действие препарата, преимущественно у пациенток с изначально сниженными иммунологическими показателями.

**Ключевые слова:** полиоксидоний, рак молочной железы, химиолучевая терапия, иммунный статус.

### ВВЕДЕНИЕ

Не менее 80–90 % женщин с операбельным раком молочной железы (РМЖ) нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии, сопровождающейся целым рядом существенных побочных эффектов. Выполнение сохранных операций, количество которых неуклонно растет, увеличивает контингент пациенток, которым показана послеоперационная лучевая терапия. Поскольку и химиотерапию, и лучевую терапию необходимо начинать в определенные сроки после операции, нередко возникают ситуации, когда интенсивное адъювантное лечение приводит к выраженной токсичности, увеличению интервалов между курсами химиотерапии и сокращению их числа. Поэтому в настоящее время широко ведется поиск средств, снижающих частоту побочных эффектов и помогающих провести запланированную терапию в полном объеме.

К числу таких препаратов относится полиоксидоний — сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазин и (N-карбоксийэтил)-1,4-этиленпиперазоний бромида, обладающий иммуностимулирующим, детоксицирующим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием [1]. Результатом его применения является повышение функциональной активности практически всех звеньев противoinфекционной защиты. Препарат обладает также выраженной антиоксической активностью, которая не является результатом стимуляции иммунных механизмов, а определяется его полимерной природой.

Цель работы — изучить влияние Полиоксидония на переносимость послеоперационной химиотерапии или химиолучевой терапии у больных РМЖ, а также оценить иммуномодулирующие эффекты препарата у указанной категории пациенток.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больные РМЖ, которым после радикальной операции проводили адъювантную химиотерапию по схеме FАС (4 курса в стандартных дозах с интервалом 3 нед.) ± лучевая терапия на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования ± лучевая кастрация, были рандомизированы на 2 группы методом блоковой рандомизации.

В 1-й группе (31 пациентка) в интервалах между курсами FАС применяли полиоксидоний по 6 мг в/м через день, всего 9 инъекций с 3-го по 19-й дни цикла. 2-я группа (31 пациентка) — контрольная.

Адъювантную химиотерапию начинали через 2 нед. после операции, лучевую терапию — после 1-го курса FАС; 2-й курс проводили через 3 нед. при нормальных показателях крови независимо от продолжавшейся лучевой терапии.

Показатели иммунитета оценивали с помощью комплекса методов для оценки иммунного статуса, куда входила оценка гуморального иммунитета и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови. Иммунофенотипирование основывалось на определении основных субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD16, CD38, HLA-DR, CD95, CD50, CD11b, CD71, CD25) с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Процент антигенположительных клеток, экспрессирующих дифференцировочные антигены, определяли в «гейте» лимфоцитов на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). В каждом образце накапливали не менее 10 тыс. событий. Анализ проводился с использованием программного обеспечения Consort 32 Lysys II версии 1.02. Содержание IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Иммунологическое обследование проводили перед 1 (исходно), 2, 3 и 4-м курсами химиотерапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Интенсивность проводимого лечения была несколько большей в группе с полиоксидонием по сравнению с контрольной: комплексное лечение (операция + химиотерапия + лучевая терапия) получали 48,4 (15 из 31) и 35,5 % (11/31) пациенток соответственно, комбинированное (операция + химиотерапия) — 51,6 (16/31) и 64,5 % (20/31) соответственно;  $p < 0,05$ .

Тем не менее все больные, применявшие полиоксидоний (31/31 — 100 %), получили запланированное лечение, сохраняя относительно хорошее самочувствие. Из 31 больной контрольной группы 4 курса химиотерапии были проведены только 83,9 % (27/31; различия достоверны,  $p < 0,05$ ). 4 пациенткам лечение было прервано: у 2/31 (6,5 %) после 2 курсов (из-за плохой переносимости — 1, развития острой пневмонии — 1) и у 2/31 (6,5 %) после 3 курсов (из-за стойкой лейкопении в течение более чем 2 мес.).

Различного рода осложнения достоверно чаще регистрировались в контрольной группе (9/31 — 29 %

по сравнению с основной (0/31 — 0 %;  $p < 0,01$ ). В 2 (6,5 %) наблюдениях контрольной группы выявлен острый бронхит, в 1 (3,2 %) — острая пневмония, в 2 (6,5 %) — ОРВИ (1 случай в сочетании с длительной лейкопенией), в 2 (6,5 %) — длительная лейкопения, в 1 (3,2 %) — нагноение послеоперационной раны, в 1 (3,2 %) — кардиотоксичность, в 1 (3,2 %) — ухудшение общего состояния (падение на 2 уровня по ECOG). В целом инфекционные осложнения достоверно чаще зарегистрированы в контрольной группе (6/31 — 19,4 %;  $p = 0,01$ ). Инфекционных осложнений в группе с полиоксидонием не отмечено (0 %).

Средние интервалы между курсами химиотерапии существенно не отличались в сравниваемых группах.

Побочных эффектов самого полиоксидония не выявлено.

При изучении исходных показателей иммунного статуса выраженных изменений не обнаружено, практически все средние значения по группам находились в диапазоне физиологической нормы. Однако у 35 % больных выявлены нарушения иммунитета, которые выражались в снижении маркеров CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD38, HLA-DR, CD95. В процессе динамического наблюдения показано, что в группе больных с исходно сниженными показателями, получавших полиоксидоний, наиболее значимые изменения параметров иммунного статуса выражались в статистически достоверном увеличении до нормальных значений относительного содержания CD3<sup>+</sup> лимфоцитов — с  $49,0 \pm 2,9$  до  $60,0 \pm 3,5$  %, CD4<sup>+</sup> лимфоцитов — с  $22,0 \pm 1,3$  до  $34,6 \pm 3,1$  %, CD16<sup>+</sup> лимфоцитов — с  $7,9 \pm 0,5$  до  $12,2 \pm 1,4$  %. Тенденция к увеличению CD8<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup> лимфоцитов была менее выраженной.

В контрольной группе на фоне терапии не наблюдалось восстановления данных показателей, а наоборот, у 29 % больных (9 из 31) отмечено значительное снижение исходно нормального содержания CD3<sup>+</sup> лимфоцитов — с  $63,4 \pm 0,5$  до  $48,6 \pm 1,2$  %, CD4<sup>+</sup> — с  $41,2 \pm 1,9$  до  $26,5 \pm 1,6$  %. Уменьшение уровня CD16<sup>+</sup> клеток выявлено у 35 % больных (11 из 31) — с  $20,8 \pm 1,4$  до  $11,8 \pm 1,3$  %.

## ВЫВОДЫ

Применение полиоксидония в интервалах между курсами химиотерапии у больных РМЖ значительно улучшает переносимость лечения и достоверно уменьшает частоту побочных эффектов. Отмечено положительное иммуномодулирующее действие препарата, преимущественно у пациенток с изначально сниженными иммунологическими показателями.

## ЛИТЕРАТУРА

Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение / Под ред. проф. Б. В. Пинегина, д-ра физ. наук. А. С. Сафа. — Москва.: ООО «Издательский дом Константа», 2000. — 94 с.

*Li Dapeng<sup>1</sup>, Piao Bingkui<sup>2</sup>, Lin Hongsheng<sup>2</sup>, Li Peiwen<sup>3</sup>, Li Xue<sup>3</sup>, Wu Liangcun<sup>4</sup>, Lin Shengyou<sup>4</sup>, Zhu Yafang<sup>5</sup>, Guo Yadong<sup>6</sup>, Li Yuquan<sup>6</sup>*

## **A PHASE III CLINICAL INVESTIGATION OF KANGLAITE INJECTION IN THE TREATMENT OF PRIMARY BRONCHOGENIC PULMONARY CARCINOMA**

<sup>1</sup> *Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Co., Ltd*

<sup>2</sup> *The Chinese Academy of TCM Affiliated Guang An Men Hospital*

<sup>3</sup> *Beijing Sino-Japanese Friendship Hospital*

<sup>4</sup> *Zhejiang TCM College Affiliated Hospital*

<sup>5</sup> *Nantong Municipal Tumor Hospital*

<sup>6</sup> *Jilin Provincial Tumor Hospital, China*

### **ABSTRACT**

The phase III clinical trial for Kanglaite Injection (KLT) was carried out and coordinated by the Chinese Academy of TCM Affiliated Guang An Men Hospital and participated in by several other hospitals from February 1996 to May 1997. The purpose of the trial was to continue the study for evaluating therapeutic effects and clinical safety of KLT based on the results of phase II clinical trial. The phase III clinical trial was conducted as a multicentre, randomized and controlled study. 305 patients with primary bronchogenic pulmonary carcinoma, confirmed by pathologic or cytological studies, were divided into KLT treated group ( $n=214$ ) and chemotherapy group (Control,  $n=91$ ).

**Result.** The effective rate (CR+PR) for KLT treated group was 12,15 % and that for control group being 14,29 %. There was no statistically significant difference between the two groups ( $p>0,05$ ). Rates for improvement of symptoms and signs were 78,97 % in KLT treated group versus 47,25 % in control group. The difference was notable ( $p<0,05$ ). Immunological exams revealed that: NK-cells activity, IL-2 level and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were increased in a much larger extent in KLT treated group, indicating that KLT has the ability of enhancing human immunological functions. Results also showed that KLT could increase the Karnofsky scores and body weight of patients, and improve their life quality. Symptoms of fever, nausea, vomit and phlebitis may occasionally appear after IV instillation of KLT, persisting for 1–7 days. Fever could be relieved after symptomatic treatment; nausea, vomit and phlebitis were usually subsided spontaneously. There were no marked untoward effects of KLT on heart, liver and kidney.

**Conclusion.** KLT has a definite therapeutic effect for pulmonary cancers. The efficacy of sole KLT therapy was similar to that of chemotherapy. The preparation can enhance human immunological functions, improve life quality of cancer victims. It is safe to use.

*Ли Дапэн<sup>1</sup>, Пяо Бинкуй<sup>2</sup>, Линь Хуншен<sup>2</sup>, Ли Пэйвэнь<sup>3</sup>, Ли Сюэ<sup>3</sup>, У Лянцун<sup>4</sup>, Линь Шеню<sup>4</sup>, Чжу Яфан<sup>5</sup>, Го Ядун<sup>6</sup>, Ли Юйцюань<sup>6</sup>*

## **III ФАЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАНГЛАЙТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ БРОНХОГЕННОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО**

<sup>1</sup> *Фармацевтическая компания «Канглайт», Чжэцзян*

<sup>2</sup> *Больница Гуан Ань Мэнь Китайской академии традиционной медицины*

<sup>3</sup> *Пекинская китайско-японская больница*

<sup>4</sup> *Больница Чжэцзянского университета традиционной медицины*

<sup>5</sup> *Муниципальная онкологическая больница Наньтун*

<sup>6</sup> *Онкологическая больница провинции Цзилинь, Китай*

### **РЕЗЮМЕ**

III фаза клинических исследований Канглайта для инъекций (КЛТ) проводилась с февраля 1996 по май 1997 г. в Китайской академии традиционной медицины Гуан Ань Мэнь и в ряде других больниц Китая. Цель исследования — продолжить изучение для оценки терапевтических эффектов и клинической безопасности КЛТ на

основе II фазы клинических исследований. III фаза выполнялась как многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. 305 больных первичным бронхогенным раком легкого, диагноз которых был подтвержден патолого-анатомическими или цитологическими исследованиями, были разделены на 2 группы: 1-я группа (214 больных) получала КЛТ, 2-я (91 больной) — химиотерапию.

Результат. Эффективность КЛТ (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)) составила 12,15 %, в контрольной группе эффективность была равна 14,29 %. Между двумя группами не было статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ). Симптоматика улучшилась в группе, принимавшей КЛТ в 78,97 % случаев в отличие от контрольной группы (47,25 %). Разница была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Иммунологическое исследование показало, что активность НК-клеток, уровень ИЛ-2 и иммунорегуляторный индекс  $CD4^+/CD8^+$  возросли в большей степени в группе, принимавшей КЛТ. Это доказывает, что КЛТ имеет свойство улучшать функции иммунной системы человека. Результаты также говорят о том, что КЛТ может увеличивать показатели шкалы Карновского, массу тела пациентов и улучшать качество их жизни. Такие симптомы, как лихорадка, тошнота, рвота и флебит, могли иногда проявляться после 4-го введения КЛТ и продолжались от 1 до 7 дней. Против лихорадки применяли симптоматическое лечение. Тошнота, рвота и флебит обычно проходили спонтанно. Не отмечено также значимых побочных эффектов КЛТ на сердце, печень и почки.

Заключение. КЛТ обладает определенным терапевтическим эффектом при раке легкого. Эффективность одиночной КЛТ-терапии была сходна с эффективностью химиотерапии. Препарат безопасен в использовании, может повышать функции иммунной системы человека, улучшать качество жизни больных раком.

## ВВЕДЕНИЕ

КЛТ был получен из семян травы коикс — традиционного в китайской медицине растения — с помощью современных технологий в Чжэцзянском университете. II фазу клинического испытания препарата проводили с июля 1993 по декабрь 1994 г., III фазу клинических испытаний КЛТ — с февраля 1996 по май 1997 г. у больных первичным раком легкого. Результаты показали, что эффективность КЛТ (ПР+ЧР) при первичном бронхогенном раке легкого была 12,15 %, а в контрольной группе, где применяли химиотерапию, — 14,29 %. Клинические симптомы больных, принимавших КЛТ, значительно улучшились (общая эффективность — 78,97 %), особенно при болях в грудной клетке, слабости и утомляемости, кашле, одышке. Активность НК-клеток, уровень ИЛ-2 и иммунорегуляторный индекс  $CD4^+/CD8^+$  также возросли после применения КЛТ, улучшились иммунологические функции и качество жизни больных. Выявлена ощутимая разница в результатах между группой, принимавшей КЛТ, и контрольной. Влияние КЛТ на периферическую гемограмму было незначительно. Никаких побочных эффектов на функции сердца, печени и почек не наблюдалось. Главными побочными реакциями были лихорадка (3,74 %), тошнота (3,74 %), флебит (4,67 %) и, время от времени, диарея (0,47 %).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

305 больных были рандомизированы на 2 группы: 214 попали в группу КЛТ, 91 пациент — в группу, получавшую химиотерапию, т. е. контрольную. КЛТ-группа получала КЛТ по 200 мл в/в капельно 1 раз в день. Курс лечения длился 21 день, всего 2 курса. Контрольная группа получала химиотерапию по схемам: для больных аденокарциномой — MVP, MMC по 6–8 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, VDS по 3 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, PDD по 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 3-й и 4-й дни; для больных плоскоклеточным раком — EP, Vp-16 по

120 мг/м<sup>2</sup> капельно в 1, 3 и 5-й дни, PDD по 600 мг/м<sup>2</sup> капельно в 1-й день. Во время курса терапии в обеих группах другое противоопухолевое лечение и специфические иммунологические агенты не применяли.

У больных до лечения и во время лечения определяли активность НК-клеток, уровень ИЛ-2, процент клеток  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ .

Рентгенологическое обнаружение уменьшения размера опухоли более чем на 50 % считалось эффективной терапией, а менее чем на 50 % — неэффективной. В зависимости от поведения опухоли эффективность подразделяли на:

- полную ремиссию (ПР) — рентген и эндоскопия показывают полное исчезновение опухоли;
- частичную ремиссию (ЧР) — повреждение уменьшилось на 50 % и более;
- стабилизацию — опухоль уменьшилась менее чем на 50 % или увеличилась не более чем на 25 % после лечения;
- прогрессирование заболевания — опухоль увеличилась более чем на 25 % после лечения. Эффективность оценивали после 2 курсов лечения как сумму ПР+ЧР.

В соответствии со шкалой Карновского больные были обследованы до и после лечения. Если значения шкалы снижались или повышались более чем на 10 пунктов, это оценивали как улучшение или, соответственно, ухудшение; если же значения шкалы изменялись менее чем на 10 пунктов, состояние оценивалось как стабильное.

Если масса тела после лечения снижалась или увеличивалась более чем на 1 кг, то это оценивали как снижение или увеличение, а если менее чем на 1 кг — то как стабильность.

Снижение интегральной величины симптомов  $\geq 2/3$  оценивали как заметное улучшение,  $\geq 1/3$  — как частичное улучшение, отсутствие изменений оценивалось как стабильность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

384 больных были отобраны из разных больниц: больницы Китайской академии традиционной китайской медицины Гуан Ань Мэнь, Пекинской больницы китайско-японской дружбы, больницы Чжэцзянского университета, онкологической больницы провинции Цзилинь, онкологической больницы провинции Ань Хуэй и муниципальной онкологической больницы Наньтун. Больные были госпитализированы с февраля 1996 по май 1997 г. с диагнозом первичный бронхогенный рак легкого, подтвержденным цитологическими и/или патолого-анатомическими исследованиями. Больные были разделены на 2 группы: 1-я получала КЛТ (248 больных, из них 34 впоследствии выбыли из исследования), 2-я группа (136 больных, 45 выбыли из исследования) — контрольная. В результате было исследовано 305 больных. Группа КЛТ состояла из 214 пациентов, а контрольная, в которой больные получали химиотерапию, — из 91 пациента.

Распределение по половому признаку: мужчины — 218 (71,48 %) человек, женщины — 87 (28,52 %), отношение М:Ж=2,5:1 (табл. 1). Значительной разницы в отношении числа мужчин и женщин не было среди двух групп ( $p>0,05$ ).

Таблица 1

## Распределение пациентов по половому признаку

Группа	Число пациентов	Мужчины	Женщины	Соотношение М:Ж
КЛТ	214	159	55	2,89:1
Химиотерапия	91	59	32	1,84:1
Всего, <i>n</i>	305	218	87	2,5:1
$\chi^2=2,36$ $p=0,0984$				

Исследуемые больные были в возрасте от 30 до 74 лет, средний возраст — 57,31 (табл. 2). Значимой разницы между двумя группами по возрастному распределению не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 2

## Распределение пациентов по возрасту

Группа	Возраст, лет					Всего, <i>n</i>
	30–40	41–50	51–60	61–70	>70	
КЛТ	8	15	55	91	45	214
Химиотерапия	2	11	26	38	14	91
Всего, <i>n</i>	10	26	81	129	59	305
$p>0,05$						

У всех больных был подтвержденный цитологическими тестами первичный бронхогенный рак легкого; пациентов со II стадией заболевания — 28 (9,2 %) человек, с III и IV стадиями — 277 (90,8 %) человек. Значимой разницы между двумя группами по распределению в них больных с плоскоклеточным, аденоматозным и плоскоклеточным-аденоматозным раком не было ( $p>0,05$ ) (табл. 3).

## Диагноз и стадии заболевания

Таблица 3

Группа	Заболевание	Стадия заболевания			Всего
		II	III	IV	
КЛТ	Плоскоклеточный рак	5	30	39	74
	Аденоматозно-клеточный рак	12	33	76	121
	Плоскоклеточный-аденоматозно-клеточный рак	4	0	15	19
Химиотерапия	Плоскоклеточный рак	3	12	19	34
	Аденоматозно-клеточный рак	3	9	36	48
	Плоскоклеточный-аденоматозно-клеточный рак	1	4	4	9
Всего		28	88	189	305
$p>0,05$					

Показатели шкалы Карновского в обеих группах до лечения были 50–90. Между двумя группами заметной разницы не было (табл. 4).

Таблица 4

## Распределение пациентов по шкале Карновского до лечения

Группа	Число пациентов	Показания шкалы Карновского			
		60	70	80	90
КЛТ	214	104	86	21	3
Химиотерапия	91	34	40	17	0
$p>0,05$					

Между двумя группами не было большой разницы в распределении основных симптомов, таких как кашель, кровавая мокрота, одышка, боль в грудной клетке, утомляемость, плохой аппетит ( $p>0,05$ ), но существовала разница при таком симптоме, как лихорадка ( $p<0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 5

## Распределение больных по клиническим симптомам

Симптом	Группа				$\chi^2$	<i>p</i>
	КЛТ, <i>n</i> =214		Химиотерапия, <i>n</i> =91			
	абс.	%	абс.	%		
Кашель	176	82,24	78	85,71	0,33	0,51
Кровь в мокроте	75	35,05	32	35,16	0,01	0,91
Одышка	127	59,35	54	59,34	0,02	0,90
Боль в грудной клетке	92	42,99	30	32,97	2,27	0,13
Лихорадка	47	19,50	10	10,99	4,36	0,03
Утомляемость	171	79,90	80	87,91	2,29	0,10
Плохой аппетит	160	74,77	74	81,32	3,23	0,07



Наблюдение терапевтической эффективности у 305 больных показало, что ремиссия (ПР+ЧР) наблюдалась в 12,15 % (26 из 214) случаев в группе КЛТ против 14,29 % (13 из 91) в контрольной группе. Между двумя группами не было значительной разницы ( $p>0,05$ ) (табл. 6).

Таблица 6

### Изменения опухолевых повреждений после лечения

Группа	Число больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания	ПР+ЧР, %
КЛТ	214	—	26	165	23	12,15
Химиотерапия	91	1	12	62	16	14,29

$p>0,05$

Статистические результаты показали, что не было значительной разницы между двумя группами по терапевтическим эффектам при плоскоклеточном, аденоматозном и плоскоклеточно-аденоматозном типах рака ( $p>0,05$ ) (табл. 7)

Таблица 7

### Связь между типами рака и терапевтической эффективностью

Тип рака	Группа	Число больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания
Плоскоклеточный	КЛТ	74	0	13	52	9
	Химиотерапия	34	1	7	23	3
Аденоматозный	КЛТ	121	0	12	98	11
	Химиотерапия	48	0	3	34	11
Плоскоклеточно-аденоматозный	КЛТ	19	0	1	17	1
	Химиотерапия	9	0	2	5	2

$p>0,05$

После лечения КЛТ уменьшались такие симптомы, как мокрота с кровью, боль в грудной клетке, лихорадка, утомляемость, плохой аппетит и т. д. Лечение КЛТ влияло на симптомы в 78,97 % случаев, а химиотерапия — в 47,25 %. Между двумя группами была значительная разница ( $p<0,05$ ) (табл. 8 и 9).

Таблица 8

### Терапевтическое воздействие на симптомы

Симптом	КЛТ		Химиотерапия			$\chi^2$	$p$
	До лечения	Улучшение	До лечения	Улучшение			
		абс.	%	абс.	%		
Кашель	176	118	67,05	78	31	39,74	4,18 0,036
Кровь в мокроте	75	45	60,00	35	24	68,57	0,06 0,80
Одышка	127	82	64,57	55	19	34,55	3,81 0,048
Боль в грудной клетке	92	72	78,26	40	9	25,71	9,38 0,002
Лихорадка	47	32	68,09	17	9	52,94	0,09 0,76
Утомляемость	171	132	75,43	80	38	47,50	4,09 0,04
Плохой аппетит	165	104	63,03	70	19	27,14	8,14 0,003

### Улучшение симптомов

Лечение	Всего больных	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие эффективности	Всего, %
КЛТ	214	73	96	45	78,97
Химиотерапия	91	8	35	48	47,25

Показатели шкалы Карновского после лечения КЛТ были повышены у 101 больного и снижены у 16. После химиотерапии показатели шкалы Карновского были повышены у 8 и понижены у 40 пациентов. Существовала значительная разница между двумя группами ( $p<0,05$ ), показывающая, что КЛТ может значительно улучшать качество жизни больных.

После лечения КЛТ масса тела понизилась у 26 больных и возросла у 71. После химиотерапии масса тела снизилась у 50 больных и возросла у 10. Между двумя группами существовала значительная разница ( $p<0,05$ ), показывающая, что КЛТ может значительно повышать массу тела (табл. 10).

Таблица 10

### Сравнение физического состояния

Лечение	Показатели шкалы Карновского			Масса тела		
	Повышение	Стабилизация	Понижение	Повышение	Стабилизация	Понижение
КЛТ	101	97	16	71	117	26
Химиотерапия	8	43	40	10	31	50

$p<0,05$

Из 305 пациентов иммунологические функции, а именно: НК-клетки, ИЛ-2, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, после лечения были исследованы у 31 больного из группы КЛТ и у 30 больных из группы химиотерапии. Сравнение активности НК-клеток после лечения в двух группах показало значительную разницу ( $p<0,05$ ) по увеличению у больных, леченных КЛТ. Это доказывает, что КЛТ может повышать активность НК-клеток более эффективно, чем химиотерапия (табл. 11).

Таблица 11

### Изменение активности НК-клеток после лечения

Группа	Число пациентов	До лечения (x ± SD)	После лечения (x ± SD)	t	p
КЛТ	31	18,11±3,24	27,54±7,85	6,36	<0,01
Химиотерапия	30	18,79±3,33	18,05±3,20	0,12	>0,05

Нормальное значение для НК-клеток — 18,4±3,8.  
Сравнение двух групп:  $t=6,28$ ,  $p<0,01$ .

Никакого значимого повышения ИЛ-2 после лечения не было отмечено ни в группе КЛТ ( $p>0,05$ ), ни в группе, получавшей химиотерапию ( $p<0,05$ ), но была значимая разница в уровне ИЛ-2 между паци-

ентами в обеих группах после лечения ( $p<0,05$ ), показывающая, что КЛТ более эффективно повышает уровень ИЛ-2, чем химиотерапия (табл. 12).

Таблица 12

## Изменение уровня ИЛ-2 после лечения

Лечение	Число больных	Уровень ИЛ-2		<i>t</i>	<i>p</i>
		До лечения (x ± SD)	После лечения (x ± SD)		
КЛТ	31	28,77±14,15	32,06±15,17	1,69	>
Химиотерапия	30	25,93±13,19	24,57±12,56	1,12	>

Нормальный уровень ИЛ-2: 15–18 мг/мл.  
Сравнение двух групп после лечения:  $t=2,19$ ,  $p<0,05$ .

CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-клетки у пациентов в группе КЛТ значительно возросли после лечения ( $p<0,05$ ). Клетки CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> незначительно изменились после химиотерапии. Сравнение двух групп после лечения показало, что количество CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток значительно возросло у пациентов в группе КЛТ и разница между группами была статистически значимой ( $p<0,05$ ) (табл. 13). В группе КЛТ иммунорегуляторный индекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> увеличился после лечения, различие было статистически значимо ( $p<0,05$ ); в группе, получавшей химиотерапию, иммунорегуляторный индекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> увеличился незначительно после лечения. Иммунорегуляторный индекс в группе КЛТ увеличился больше, чем у больных, получавших химиотерапию. Разница была статистически значимой ( $p<0,05$ ) (табл. 14).

Таблица 13

## Изменение подгрупп Т-лимфоцитов после лечения

Группа	CD	Число больных	Уровень ИЛ-2		<i>t</i>	<i>p</i>
			До лечения (x ± SD)	После лечения (x ± SD)		
КЛТ	CD3 <sup>+</sup>	31	60,15±8,63	66,11±9,79	3,66	0,001
	CD4 <sup>+</sup>	31	33,86±4,67	35,15±5,21	2,43	0,02
	CD8 <sup>+</sup>	31	23,21±5,45	21,42±4,38	1,51	0,14
Химиотерапия	CD3 <sup>+</sup>	30	58,48±7,79	58,71±7,76	0,83	0,41
	CD4 <sup>+</sup>	30	30,09±3,16	29,49±3,92	14,41	0,17
	CD8 <sup>+</sup>	30	18,94±2,02	19,34±2,04	0,91	0,37

Сравнение групп, получавших КЛТ и химиотерапию:  
CD3<sup>+</sup>:  $t=3,42$ ;  $p=0,001$ .  
CD4<sup>+</sup>:  $t=4,99$ ;  $p=0,0001$ .  
CD8<sup>+</sup>:  $t=2,42$ ;  $p=2,02$ .

Таблица 14

Изменение иммунорегуляторного индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> после лечения

Группа	Число больных	Индекс CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		<i>t</i>	<i>p</i>
		До лечения (x ± SD)	После лечения (x ± SD)		
КЛТ	31	1,47±0,36	1,65±0,24	2,82	0,008
Химиотерапия	30	1,58±0,18	1,54±0,18	1,54	0,13

Сравнение групп КЛТ и химиотерапии:  $t=2,60$ ;  $p=0,01$ .

Количество лейкоцитов >4000/мм<sup>3</sup> считали нормальным, <4000/мм<sup>3</sup> — пониженным. Как видно из данных табл. 15, у 96,26 % больных в группе КЛТ лейкоциты были >4000/мм<sup>3</sup>, а у 3,74 % — <4000/мм<sup>3</sup> до лечения. После лечения у 97,2 % лейкоциты были >4000/мм<sup>3</sup> и у 2,8 % — <4000/мм<sup>3</sup>. В группе, получавшей химиотерапию, у 95,6 % пациентов лейкоциты были >4000/мм<sup>3</sup>, у 4,4 % — <4000/мм<sup>3</sup> до лечения. После лечения у 79,12 % лейкоциты были >4000/мм<sup>3</sup>, у 20,88 % — <4000/мм<sup>3</sup>. Сравнение двух групп показало значительную разницу ( $p<0,05$ ), доказывающую, что КЛТ не влияет на периферические лейкоциты, а химиотерапия может значительно снизить их количество.

Таблица 15

## Изменение лейкоцитов после лечения

Группа	Количество лейкоцитов					
	>4000/мм <sup>3</sup>		>3000/мм <sup>3</sup>		>2000/мм <sup>3</sup>	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КЛТ	206	208	6	6	2	0
Химиотерапия	87	72	3	13	1	6

Сравнение до и после лечения в группе КЛТ:  $p>0,05$ .  
Сравнение двух групп после лечения:  $p<0,05$ .

В группе КЛТ не было значимого изменения уровня гемоглобина до и после лечения ( $p>0,05$ ). Отмечена существенная разница в уровне гемоглобина между двумя группами после лечения ( $p<0,05$ ), показывающая, что химиотерапия значительно снижает гемоглобин во время лечения, в то время как КЛТ статистически не влияет на его уровень (табл. 16).

Таблица 16

## Изменение уровня гемоглобина

Группа	Уровень гемоглобина, г/100 мл									
	-11,0		-9,5		-8,0		-6,5		<6,5	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КЛТ	189	195	14	9	10	3	1	5	0	2
Химиотерапия	84	65	4	15	3	11	0	3	0	0

Сравнение до и после лечения в группе КЛТ:  $p>0,05$ .  
Сравнение двух групп после лечения:  $p<0,05$ .

Не было значительной разницы в уровне тромбоцитов до и после лечения в группе КЛТ. Отмечена статистически значимая разница в уровне тромбоцитов после лечения между двумя группами ( $p<0,05$ ), показывающая, что химиотерапия может значительно снизить уровень тромбоцитов, а КЛТ незначительно влияет на тромбоциты (табл. 17).

Таблица 17

## Изменение уровня тромбоцитов

Группа	Уровень тромбоцитов, 10 000/мм <sup>3</sup>									
	-10,0		-7,5		-5,0		-2,5		<2,5	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КЛТ	208	207	5	5	1	2	0	0	0	0
Химиотерапия	89	82	2	4	0	3	0	1	0	1

Сравнение до и после лечения в группе КЛТ:  $p>0,05$ .  
Сравнение двух групп после лечения:  $p<0,05$ .

В соответствии со стандартами ВОЗ о градации острых и подострых токсических проявлений и реакций противоопухолевых препаратов печеночные и почечные функции пациентов до и после лечения измеряли по их интегральному значению (0, I, II, III, IV, или нет, +, ++, +++, +++++, обозначали как 0, 1, 2, 3, 4). Результаты в группе КЛТ показали, что печеночные и почечные функции не нарушились после лечения у 214 больных ( $p>0,05$ ). Зато после лечения между двумя группами наблюдалась значительная разница ( $p<0,05$ ), что доказывает, что КЛТ не оказывает побочных эффектов на печеночные и почечные функции (табл. 18).

Таблица 18

### Влияние на функции печени и почек

Функции	Интегральное значение	КЛТ		Химиотерапия	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Печень	0	213	214	91	84
	1	1	0	0	7
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Почки	0	213	214	91	0
	1	1	0	0	84
	2	0	0	0	3
	3	0	0	0	4
	4	0	0	0	0

Печеночные функции: SGPT, билирубин.  
Почечные функции: мочевой азот, креатинин.  
Печеночные функции: КЛТ до и после лечения  $p>0,05$ ; сравнение двух групп после лечения  $p<0,05$ .  
Почечные функции: КЛТ до и после лечения  $p>0,05$ ; сравнение двух групп после лечения  $p<0,05$ .

Функции сердца у пациентов до и после лечения оценивались по интегральному значению (0, 1, 2, 3, 4). Результаты у 305 больных раком легкого показали, что в группе КЛТ (214 больных) не было значительной разницы до и после лечения ( $p>0,05$ ). Статистически значимая разница была между двумя группами после лечения ( $p<0,05$ ), показавшая, что лечение КЛТ не дает побочных эффектов на функции сердца (табл. 19).

Таблица 19

### Влияние КЛТ на функции сердца

Интегральное значение	КЛТ		Химиотерапия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
0	212	213	91	85
1	2	1	0	6
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

КЛТ до и после лечения:  $p>0,05$ .  
Сравнение двух групп между собой после лечения:  $p<0,05$ .

Никаких аллергических реакций или кожной сыпи во время лечения КЛТ не наблюдалось.

Побочные реакции в группе, получавшей КЛТ, были, в основном, следующие: лихорадка у 8 (3,74 %) больных, обычно 37,8–38,5 °С, проявлявшаяся на 1-й день после начала лечения, длящаяся 1–3 дня, проходящая после симптоматического лечения (индометацин в суппозиториях); слабая тошнота у 8 (3,74 %) больных, длящаяся от 3 до 7 дней, проходящая спонтанно; слабый флебит у 10 (4,67 %) пациентов, лечение не было необходимо; диарея у 1 (0,47 %) больного, прошла после симптоматического лечения (табл. 20).

Таблица 20

### Побочные реакции

Проявление	Количество	Сложность	Время, дни	Лечение
Лихорадка	8	37,8–38,5 °С	1-3	Симптоматическое
Тошнота	8	Слабая	3-7	Нет
Флебит	10	Слабый	3-7	Нет
Диарея	1	Слабая	1	Симптоматическое

Из 384 изначально выбранных пациентов 79 были исключены. 34 больных из группы КЛТ были исключены из исследования, т. к. оно было для них слишком дорогостоящим, или они лечились также радиотерапией либо химиотерапией, или не дошли до конца исследования. Из группы, получавшей химиотерапию, 45 пациентов были исключены из-за сильной супрессии костного мозга, острых гастроинтестинальных реакций или из-за того, что они не довели лечение до конца. В результате было исследовано 305 пациентов. Из них 288 закончили 2 курса лечения, как планировалось. 17 пациентов не закончили лечения (11 пациентов из группы КЛТ, 6 — из группы, получавшей химиотерапию). Сравнение пациентов, которые не закончили лечение, между двумя группами не показало значительной разницы ( $p>0,05$ ) (табл. 21 и 22).

Таблица 21

### Сравнение исключенных и выбывших из исследования пациентов между двумя группами

Группа	Число пациентов	2 курса		Основные причины
		Завершено	Не завершено	
КЛТ	214	203	11	Дорогостоящее лечение; прогрессирование заболевания*
Химиотерапия	91	85	6	Супрессия костного мозга; побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта; прогрессирование заболевания*

\*  $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,79$ .

Таблица 22

## Анализ причин исключения пациентов

Группа	Число пациентов	Основные причины
КЛТ	34	Комбинация с радио- или химиотерапией; дорогостоящее лечение; выход из исследования
Химиотерапия	45	Супрессия костного мозга; сильные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

## ОБСУЖДЕНИЕ

КЛТ был разработан в больнице Чжэцзянского университета традиционной китайской медицины и экстрагирован из семян традиционной китайской травы коикс с помощью современных технологий. С февраля 1996 по май 1997 г. на основе II фазы клинического изучения проводили III фазу, исследование проходило во многих больницах, для этого было отобрано 395 пациентов. Изначально были выбраны 384 пациента с первичным бронхогенным раком легкого. Их заболевание было подтверждено точным цитологическим и/или патолого-анатомическим диагнозом, заболевание в основном было II–IV стадии. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала КЛТ (284 пациента, 34 из них впоследствии исключены из исследования), 2-я — получала химиотерапию (136 пациентов, из них 45 были исключены). В результате группа КЛТ состояла из 214 пациентов, а группа, получавшая химиотерапию, — из 91, между двумя группами не было значительной разницы в поле, возрасте, патологическом типе, клинических симптомах и качестве жизни ( $p > 0,05$ ).

Ремиссия (ПР+ЧР) при первичном бронхогенном раке легкого была в 12,15 % наблюдений в группе КЛТ и в 14,29 % — в группе, получавшей химиотерапию. КЛТ был более эффективен в отношении клинических

симптомов (79,97 %), таких как кашель, одышка, боль в груди, утомляемость, плохой аппетит, и улучшил показатели шкалы Карновского, массу тела, а также качество жизни больных, в отличие от химиотерапии.

Исследование иммунологических функций показало, что КЛТ может увеличивать активность НК-клеток, уровень ИЛ-2, иммунорегуляторный индекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, улучшать иммунологические функции. КЛТ не оказывает нежелательного воздействия на периферическую гемограмму, не повреждает печень и почки, не дает аллергических реакций. Основными побочными эффектами были лихорадка, тошнота, рвота и флебит, обычно продолжающиеся в течение 1–7 дней. Лихорадка проходила после симптоматического лечения. Тошнота, рвота и флебит обычно исчезали спонтанно.

## ВЫВОДЫ

КЛТ эффективен в снижении повреждений у пациентов с раком легкого, ремиссия (ПР+ЧР) наступает у 12,15 % больных. Препарат может улучшать клинические симптомы у больных раком, общая эффективность 78,97 %. Он также может воздействовать на улучшение качества жизни, иммунологические функции и защищает периферическую гемограмму.

Наблюдение клинической безопасности показало, что препарат не имеет нежелательного воздействия на костный мозг, печень или почки. КЛТ может улучшать иммунологические функции, не вызывает аллергических реакций. Основные побочные реакции КЛТ — слабая лихорадка, флебит и тошнота, проходящие в течение 1–7 дней после симптоматического лечения.

III фаза клинических испытаний показала, что канглайт для инъекций эффективно снижает повреждения при первичном бронхогенном раке легкого. Хотя ремиссия у него немного ниже, чем при применении химиотерапии, он более эффективен в улучшении клинических симптомов, качества жизни и иммунологических функций. Это хороший противоопухолевый препарат.

УДК 615.356.038

*L. V. Mansuk<sup>1</sup>, V. V. Breder<sup>1</sup>, M. L. Gershanovich<sup>2</sup>, A. G. Borodkina<sup>1</sup>, O. B. Karmanovskaya<sup>1</sup>,  
N. Yu. Kulbachevskaya<sup>1</sup>, L. V. Bolotina<sup>3</sup>, L. A. Koroleva<sup>3</sup>, D. B. Korman<sup>4</sup>, A. V. Mandjuga<sup>1</sup>*

## RESULTS OF PHASE I AND II CLINICAL TRIALS OF CATALYTIC SYSTEM "TERAFTAL + ASCORBIC ACID"

<sup>1</sup> N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

<sup>2</sup> N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St.-Petersburg

<sup>3</sup> P. A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology

<sup>4</sup> City Clinical Hospital No. 40, Moscow

### ABSTRACT

The work presents the results of phase I and II clinical trials of catalytic system «Teraftal + Ascorbic acid» for tumor treatment. The results show the ability of the catalytic system to cause process stabilization (median — 8 weeks) in patients with malignant carcinoidis, feochromocitoma, renal and adrenal cancer and a number of other lesions. Treatment tolerance was good.

**Key words:** catalytic system, teraftal, ascorbic acid, stabilization.

*Л. В. Манзюк<sup>1</sup>, В. В. Бредер<sup>1</sup>, М. Л. Гершанович<sup>2</sup>, А. Г. Бородкина<sup>1</sup>, О. Б. Кармановская<sup>1</sup>,  
Н. Ю. Кульбачевская<sup>1</sup>, Л. В. Болотина<sup>3</sup>, Л. А. Королева<sup>3</sup>, Д. Б. Корман<sup>4</sup>, А. В. Маджуга<sup>1</sup>*

## РЕЗУЛЬТАТЫ I–II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ "ТЕРАФТАЛ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА"

<sup>1</sup> ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> МНИИ онкологии им. П. А. Герцена, Москва

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 40, Москва

### РЕЗЮМЕ

Представлены результаты I–II фазы клинических испытаний каталитической системы «терафтал + аскорбиновая кислота» («Т+АК») для лечения злокачественных опухолей. Установлена способность каталитической системы вызывать стабилизацию процесса (медиана — 8 нед.) при злокачественном карциноиде, феохромоцитоме, раке почки, раке коры надпочечников и ряде других новообразований. Переносимость лечения хорошая.

**Ключевые слова:** каталитическая система, терафтал, аскорбиновая кислота, стабилизация.

### ВВЕДЕНИЕ

Терафтал (натриевая соль окта-4,5-карбоксихлороцианина кобальта) — компонент бинарной каталитической системы «Т+АК» — нового средства для лекарственного лечения злокачественных опухолей. В основе противоопухолевого действия бинарной каталитической системы лежит способность терафтала катализировать окисление аскорбиновой кислоты в водных растворах при физиологических значениях рН и температуры с образованием перекиси водорода и активных форм кислорода, которые обладают цитотоксической активностью.

Терафтал синтезирован в ГНЦ НИОПИК. Разработка лекарственной формы и предклиническое изучение проведено в НИИ ЭДиТО РОНЦ им. Н. Н. Блохина [1; 2; 3].

В монотерапии терафтал не обладает цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток *in vitro* и проявляет небольшой противоопухолевый эффект в отношении перевиваемых опухолей. Однако в комбинации с аскорбиновой кислотой терафтал вызывает гибель опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* (в отношении 9 штаммов перевиваемых опухолей мышей и крыс).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

I фаза клинического изучения каталитической системы «Т+АК» проведена в НИИ КО РОНЦ РАМН и в Институте онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ. В исследование включено 46 больных с различными злокачественными опухолями, которым проведено 69 курсов лечения. Задачами I фазы являются отработка доз и режимов введения, оценка переносимости, определение максимально переносимой дозы и дозolimитирующей токсичности, а также изучение фармакокинетики терафтала.

Для выполнения поставленных задач проводилась эскалация разовых доз терафтала как в монорегиме (I протокол), так и при использовании каталитической системы (II протокол).

Методика введения терафтала заключалась во внутривенных 40–50-минутных инфузиях препарата, разведенного в 500 мл изотонического 0,9% раствора NaCl до концентрации 0,01% раствора. Аскорбиновая кислота разводилась дистиллированной водой и в виде 5–10% раствора вводилась внутривенно струйно через 20–30 мин после окончания инфузии терафтала.

*Лекарственная форма:* терафтал-лио — 0,05 г во флаконах по 20 мл; аскорбиновая кислота — оригинальный 5–10% раствор в ампулах по 1,0 мг для инъекций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение терафталом в монорегиме проведено 12 больным. Стартовая доза препарата, принятая за 100 %, составила 23,13 мг/м<sup>2</sup>. Эскалация доз проведена до 523 % (121,4 мг/м<sup>2</sup>). Лечение бинарной каталитической системой «Т+АК» проведено 35 больным. Стартовые дозы терафтала и аскорбиновой кислоты, принятые за 100 %, составили соответственно 12,95 и 28,49 мг/м<sup>2</sup>. Повышение доз осуществлялось до уровня 925 % (терафтал — 119,8 мг/м<sup>2</sup>, аскорбиновая кислота — 263,5 мг/м<sup>2</sup>).

Терафтал вызывает умеренные изменения в системе гемостаза у 60–70 % больных — снижение концентрации фибриногена и умеренное снижение агрегационных свойств тромбоцитов, которое через 2,5–3 нед. возвращалось к исходному уровню.

В ходе I фазы клинических испытаний терафтала и каталитической системы дозolimитирующая токсичность и максимальная переносимая доза не были достигнуты. Показана удовлетворительная переносимость лечения. Наиболее серьезным побочным эффектом явилось резкое падение АД (коллапс), которое наблюдалось у 3 (6,5 %) больных из 46. Возникновение коллапса не зависело от дозы терафтала, возникало как в конце, так и в начале инфузии и расценено как индивидуальная гиперчувствительность к препарату.

В ходе I фазы клинических испытаний выявлено противоопухолевое действие каталитической системы («Т+АК») у 25,7 % больных в виде минимальных регрессий опухоли при метастазах рака почки, злокачественной феохромоцитомы надпочечников и длитель-

ных стабилизаций при злокачественном карциноиде и метастазах рака надпочечника.

Для II фазы клинических испытаний каталитической системы «Т+АК» были рекомендованы дозы: терафтала 68 мг/м<sup>2</sup> и аскорбиновой кислоты 150 мг/м<sup>2</sup>. Эти дозы вводились 83 пациентам, еще 12 больных получили дозы терафтала и аскорбиновой кислоты 90 и 180 мг/м<sup>2</sup> соответственно.

II фаза клинических испытаний каталитической системы «Т+АК» начата в 2001 г. и проводится в НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, в МНИИ онкологии им. П. А. Герцена и Городской клинической больнице № 40. Задачами II фазы являются определение спектра противоопухолевой активности, оценка характера побочных эффектов.

Для профилактики реакции гиперчувствительности (гипотония, коллапс) за 30 мин до инфузии терафтала проводится премедикация: 20 мг дексаметазона в/м, 1,0 мл 1% димедрола в/м. Терафтал вводится под контролем АД в присутствии лечащего врача.

На сегодняшний день в исследование включено 95 больных с диссеминированными формами различных злокачественных новообразований и морфологической верификацией диагноза: рак молочной железы (РМЖ) — 36, рак почки — 8, меланома кожи — 8, злокачественный карциноид — 6, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — 7, рак коры надпочечников — 5, саркомы мягких тканей — 7, рак яичников — 4, рак желудка — 3, рак толстой кишки — 3, рак матки — 2, злокачественная феохромоцитома — 2, злокачественная параганглиома — 1, рак печени — 1, рак щитовидной железы — 1, остеогенная саркома — 1.

Всего проведен 121 курс лечения: по 1 курсу получили 63 больных, по 2 курса — 14 больных, по 3 курса — 5 больных, по 4 курса — 11 больных и по 6 курсов — 2 пациента.

Эффективность лечения оценена у всех 95 больных, объективных регрессий опухоли (полных или частичных) не наблюдалось. Стабилизации процесса, сопровождающиеся улучшением общего состояния, отмечены у 25 (26,3 %) больных из 95, в т. ч. у 4 пациентов зарегистрированы минимальные регрессии опухоли. В табл. 1 представлены заболевания, при которых наблюдалась стабилизация процесса.

Таким образом, наиболее часто контроль роста опухоли отмечен при следующих новообразованиях: злокачественном карциноиде, раке почки и коры надпочечников, меланоме кожи, злокачественной феохромоцитоме. Чувствительны к лечению были метастазы в лимфатические узлы, надпочечники, легкие; наблюдалось замедление накопления жидкости в плевральной полости. Медиана длительности стабилизации составила 8 нед. При диссеминированном раке молочной железы у 6 (16,6 %) из 36 больных наблюдались стабилизации длительностью от 6 до 16 нед. У всех этих пациенток возможности специального противоопухолевого лечения были исчерпаны. Увеличение дозоинтенсивности лечения не привело к повышению его эффективности.



*Таблица 1*  
**Результаты применения каталитической системы «Т+АК» в зависимости от нозологии (II фаза)**

Заболевание	Число больных	Стабилизация процесса, л
РМЖ	36	6 (16,6 %)
Рак почки	8	3
Меланома	8	3
Саркомы мягких тканей	7	2
Злокачественный карциноид	6	5
НМРЛ	7	1
Рак коры надпочечников	5	2
Злокачественная феохромоцитома	2	1
Рак яичников	4	1
Параганглиома	1	1

Переносимость каталитической системы «Т+АК» была вполне удовлетворительной. У 100 % больных наблюдалось окрашивание кожи и видимых слизистых в синюшный оттенок. Влияния на показатели периферической крови и основные биохимические показатели не отмечено.

Из клинически значимых проявлений токсичности коллапс во время введения терафтала наблюдался в 1 случае — 0,8 %. Это осложнение возникло у пациента с карциноидом при проведении 4-го курса. Несмотря на сохраняющуюся стабилизацию процесса, лечение больше не возобновлялось.

Кратковременное снижение АД до 85/60–80/50 мм рт. ст. наблюдалось при проведении еще 3 курсов (2,5 %). У 4 пациенток, страдающих гипертонической болезнью, отмечен подъем АД после инфузии терафтала (3,3 %). По-видимому, использование премедикации дексаметазоном, с одной стороны, позволило максимально снизить возможность возникновения сосудистых коллапсов, но, с другой стороны, могло способствовать повышению АД у ряда больных. У 2 пациентов возникли боли в сердце во время инфузии терафтала. У 4 боль-

ных, страдавших хронической формой ИБС, зарегистрированы изменения на ЭКГ — нарушение трофики миокарда и снижение интервала ST, которые не потребовали специального медикаментозного лечения.

Полученные в ходе клинических испытаний данные по токсичности терафтала и каталитической системы не противоречат результатам предклинических токсикологических исследований на животных, продемонстрировавших возможность возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе II фазы клинических испытаний установлена способность каталитической системы «Т+АК» вызывать стабилизации при таких резистентных к воздействию цитостатиков злокачественных опухолях, как рак почки, рак коры надпочечников, злокачественный карциноид и ряде других. Спектр противоопухолевой активности каталитической системы, а также хорошая переносимость лечения и отсутствие типичных для химиотерапии побочных эффектов служат основанием для продолжения II фазы при ограниченной группе опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

- Герасимова Г. К., Жукова О. С., Иванова Т. П., Власенкова Н. К. Исследование цитотоксического потенциала каталитической системы, основанной на окислении аскорбиновой кислоты комплексами фталоцианинов с переходными металлами // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3–8.
- Михайлова Л. М., Коняева О. И., Членова Е. Л. и др. Доклиническая токсикология терафтала-лио и бинарной каталитической системы «терафтала-лио + аскорбиновая кислота» // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 695–700.
- Сыркин А. Б., Жукова О. С., Кикоть Б. С. и др. Терафтала — новый препарат для бинарной каталитической терапии злокачественных опухолей // Рос. хим. журнал. — 1998. — Т. XLII, № 5. — С. 140–146.

*T. G. Nikolaeva, G. A. Sedakova, E. M. Treschalina, Ya. V. Dobrynin*

## **EFFECT OF THE DRUG DICARBAMIN ON THE KINETICS OF TUMOR CELL POPULATIONS**

*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

### **ABSTRACT**

We studied the effect of dicarbamin and its combination with cyclophosphan and cisplatin (simultaneously and single administration) on the kinetics of tumor cell cycle in transplantable tumor of mouse Luise lung cancer (LLC) and human melanoma transplanted on nude mice (strain 6).

It was shown that the drug dicarbamin at a single administration at 0.5–1 mg/kg during a 5–10 day course causes cell cycle retardation in stationary phase ( $G_1$ ) in transplantable mouse tumor LLC and heterotransplantable human melanoma-6. We observed simultaneous accumulation of DNA-synthesizing cells in rapidly growing tumors and weakening of the dividing cell fraction. The indicated changes in cytokinetics were observed at least for 48 hours after dicarbamin administration was cancelled. Dicarbamin decreases cytotoxic effect of cytostatics cyclophosphan and cisplatin in a short-term and reverse manner.

**Key words:** dicarbamin, cell cycle, tumor cell population.

*T. G. Николаева, Г. А. Седакова, Е. М. Трещалина, Я. В. Добрынин*

## **ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ДИКАРБАМИН НА КИНЕТИКУ ПОПУЛЯЦИЙ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**

*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

### **РЕЗЮМЕ**

Изучено влияние дикарбамина и его комбинации с циклофосфаном и цисплатином (одновременно и однократно) на кинетику клеточного цикла опухолевых клеток в перевиваемой опухоли легкого Льюис мышей (LLC) и перевиваемой на бестимусных мышцах меланоме человека (штамм 6).

Показано, что препарат дикарбамина при однократной дозе 0,5–1,0 мг/кг и 5–10-дневном курсе вызывает в перевиваемой опухоли мышей LLC и гетеротрансплантируемой меланоме-6 человека задержку опухолевых клеток в стационарной фазе ( $G_1$ ) клеточного цикла. Одновременно в быстрорастущих опухолях наблюдается накопление ДНК-синтезирующих клеток и обеднение фракции делящихся клеток. Указанные изменения цитокинетики наблюдаются, по крайней мере, в течение 48 ч после прекращения введения дикарбамина. Дикарбамина кратковременно и обратимо снижает цитотоксический эффект цитостатиков — циклофосфана и цисплатина.

**Ключевые слова:** дикарбамина, клеточный цикл, опухолевая популяция.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Отсутствие способности к дифференцировке у большей части опухолевых клеток приводит к безудержному росту опухоли. Одним из новых подходов к противоопухолевой нецитотоксической терапии является поиск средств как специфической, так и неспецифической индукции дифференцировки клеток. Под последней понимают способность различных веществ восстанавливать (или запускать) утраченные или сниженные в результате различных причин функ-

ции, такие как прохождение клеткой нормального клеточного цикла, синтез биологически активных жизненно важных веществ в ней и др. К неспецифическим индукторам дифференцировки можно отнести вещества или соединения, механизм действия которых не связан с одной конкретной функцией клетки и которые могут вызывать ее дифференцировку по нескольким параметрам. Известно, что производные ретиноевой кислоты приводят к стабилизации роста опухолевых клеток. Политрансретиноевая кислота применяется



в качестве индуктора дифференцировки клеток острого промиелоцитарного лейкоза после индукционной или постремиссионной терапии, как средство продления ремиссии [1]. Имеются сведения о том, что действие  $\alpha$ -интерферона при лечении меланомы также связано с индукцией дифференцировки опухолевых клеток. При этом повышается способность опухолевых клеток к адгезии, меняется антигенный профиль, замедляются прогрессирование опухолевого роста, развитие и скорость метастазирования [6]. В последние годы в клиническую практику вошли препараты (цитокины), вызывающие дифференцировку кровяных клеток, поврежденных в результате цитотоксической терапии [7]. К неспецифическим индукторам дифференцировки предположительно относится препарат дикарбамин, который сейчас активно изучается в этом плане [7, 3, 2, 5].

**Задачи исследования** — изучить влияние дикарбамина на популяционный состав и кинетику клеточного цикла опухолевых клеток в перевиваемой опухоли животных и гетеротрансплантируемой меланоме человека, а также комбинированное действие дикарбамина, циклофосфана и цисплатина на популяцию опухолевых клеток в перевиваемой опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты ставили на перевиваемой опухоли легких Льюис (LLC) мышей и перевиваемой на бестимусных мышцах меланоме человека (штамм 6). Штамм опухоли Льюис (LLC) представляет собой эпидермоидную карциному легких мышей линии C57Bl. Средняя продолжительность жизни мышей после перевивки опухоли — 24 дня.

Штамм меланома-6 представляет собой меланотическую меланому ребенка, поддерживаемую путем перевивки бестимусным мышам на основе линии Balb разводки РОНЦ РАМН. Перевивается подкожно в оба бока животного. Рост опухоли медленный.

### Методика проточной ДНК-цитометрии

ДНК-цитометрический анализ проводили в импульсном проточном цитофлуориметре ICP-22 (фирма «Фиве», ФРГ). Изучали распределение содержания в клетках ДНК. ДНК окрашивали специфическими флуоресцентными красителями. Уровень люминесценции окрашенных клеток (ядер) был пропорционален содержанию ДНК.

В качестве стандарта применяли нормальные лимфоциты человека или спленоциты мыши. Принималось, что лимфоциты или спленоциты содержат количество ДНК, соответствующее нормальному диплоидному кариотипу. С помощью этого стандарта определяли канал, в зоне которого регистрировались клетки с содержанием ДНК, близким нормальному. Путем пересчета (удвоения) определяли зону, где должны регистрироваться клетки с удвоенным количеством ДНК (тетраплоидные). В промежутке между этими зонами в пролиферирующей популяции располагаются клетки, синтезирующие ДНК. В соответ-

ствии с поступающей информацией для каждого из зарегистрированных анализатором каналов производили расчет распределения клеток по фазам клеточного цикла (G<sub>0</sub>/1, S, G<sub>2</sub>/M). Результат выражали в процентах. В каждом измерении анализировалось 20–100 тыс. клеток и более.

### Подготовка образцов для ДНК-цитометрического анализа

Ткань опухолей помещали в среду 199 и замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . При указанной температуре образцы хранились и накапливались. Перед обработкой образцы размораживали и растирали в стеклянном гомогенизаторе в трис-буфере (pH=7,5) с сахарозой (0,5 М/л). После нескольких промывок центрифугированием к конечному осадку ядер добавляли тритон X-100 до конечной концентрации 0,1–0,2 %. Затем прибавляли краситель, состоящий из смеси (1:1) этидиума бромид (10 мг/л) и митрамицина (25 мг/л) в трис-буфере. Окрашивали в течение 20–30 мин при комнатной температуре. Перед анализом пробы пропускали через нейлоновый фильтр (50 мкм) и доводили до конечной концентрации  $10^5$  кл./мл. Конечные результаты обрабатывали статистически, вычисляли средние значения с учетом среднего квадратического отклонения. Достоверность различия средних величин оценивали по методике Стьюдента с учетом 95% вероятности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Опыты с опухолью Льюис (LLC)

Было изучено влияние препарата дикарбамин (Д) на распределение опухолевых клеток по содержанию ДНК на разных сроках после введения препарата. Изучено также влияние Д на действие цитостатиков — циклофосфана и цисплатина (ЦЦ) на перераспределение популяций клеток в опухоли.

Опыты были начаты на 6-й день после перевивки опухолей животным. С 6-го дня мыши в течение 10 дней получали по 0,5 мг/кг массы тела Д энтерально (*per os*). Забой животных с последующим изучением опухолевого материала осуществляли на 10, 12, 16 и 18-й день после перевивки, т. е. соответственно на 5-й и 7-й день введения Д, а также через 2 и 4 дня после прекращения его 10-дневного введения. Контрольных животных забивали в указанные сроки: 10, 12, 16 и 18-й день после перевивки опухолей.

В опытах с цитостатиками препараты были введены одновременно и однократно (циклофосфан — 200 мг/кг, цисплатин — 6 мг/кг) внутривентриально на 10-й день после прививки и на 5-й день введения Д. Забой животных производили на 12, 16 и 18-й день после прививки опухолей, что соответствовало:

- 2 сут после введения ЦЦ на фоне 7-дневной дачи Д;
- 6 сут после введения ЦЦ и через 2 сут после окончания 10-дневной дачи Д;
- 8 сут после введения ЦЦ и через 4 сут после окончания 10-дневной дачи Д.

### ДНК-цитометрическая характеристика перевиваемой опухоли легкого Льюис

В принципиальном плане распределение клеток по содержанию ДНК в опухоли LLC представляет собой трехпиковую кривую с максимальными значениями в ди-, трех- и гипертетраплоидной зонах. Содержание клеток в указанных зонах примерно одинаково. Учитывая стабильное положение 1-го пика в диплоидной зоне (ИДНК ~ 1,0), представленные им клетки можно рассматривать как диплоидные и трактовать как нормальные клетки стромы опухоли. Трехплоидный пик (ИДНК ~ 1,5) можно рассматривать как представленный анеуплоидными опухолевыми клетками. Третий пик, располагающийся за зоной тетраплоидных клеток (ИДНК > 2,0), видимо, представляет собой ДНК-синтезирующие, готовые к делению и делящиеся трехплоидные опухолевые клетки (IS + IG<sub>2</sub>). Доля интерфазных (IG<sub>1</sub>) диплоидных (нормальных) клеток в опухоли слабо возрастает (с 34 до 48 %) по мере «старения» опухоли, что может быть связано с более интенсивной гибелью опухолевых клеток по мере роста опухоли (табл. 1). Последнее согласуется со слабым снижением доли интерфазных (IG<sub>1</sub>) опухолевых клеток к концу наблюдения (с 28 до 24 %).

Таблица 1

#### Влияние дикарбамина (Д) на популяционный состав и распределение клеток по фазам клеточного цикла в перевиваемой опухоли LLC

Фаза клеточного цикла	Параметр	Сроки наблюдения после перевивки, сут							
		10		12		16		18	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
IG <sub>1</sub>	Ср. арифм.	34,8	36,2	32,9	30,3	38,2	27,9	48,2	42,3
	Станд. откл.	3,4	2,4	2,9	1	1,6	1,8	2,4	3,5
	Значимость	—	—	—	—	—	0,01	—	—
IG <sub>2</sub>	Ср. арифм.	28,3	33,4	30,5	37,2	30	41,3	24,5	30,4
	Станд. откл.	2,7	2,4	2,3	2,8	1,5	1,9	1,6	1,8
	Значимость	—	0,05	—	0,01	—	0,01	—	0,01
IS	Ср. арифм.	10,1	15,6	10,1	15,0	10,0	15,6	9,0	15,0
	Станд. откл.	0,6	0,6	0,4	0,6	0,5	0,7	0,4	0,3
	Значимость	—	0,01	—	0,01	—	0,01	—	0,01
IG <sub>2</sub>	Ср. арифм.	24,2	14,3	23,5	14,1	19,5	12,0	15,7	9,0
	Станд. откл.	1,5	1,7	0,8	1,7	0,8	1,0	1,0	0,4
	Значимость	—	0,01	—	0,01	—	0,01	—	0,01

Фракция пролиферирующих опухолевых клеток подразделяется на фракцию ДНК-синтезирующих клеток (IS) и фракцию готовых к делению и делящихся опухолевых клеток (IG<sub>2</sub>). Фракция клеток в S-фазе цикла за весь период наблюдения практически не изменялась (~10 %), в то время как доля клеток в IG<sub>2</sub>-фазе по мере «старения» опухоли снижалась с 24 до 15 %. Описанные параметры были характерными для контрольных опухолей в период с 10-го по 18-й день после перевивки.

Под воздействием Д в перевиваемых опухолях LLC были выявлены следующие изменения (см. табл. 1).

На 10-й день после перевивки (после 5 введений Д) доля интерфазных диплоидных клеток (IG<sub>1</sub>) существенно не отличается от контроля, в то время как доли

интерфазных опухолевых клеток (IG<sub>1</sub>) и S-фазных клеток существенно возрастают, а доля IG<sub>2</sub>-фазных клеток снижается.

На 12–16-й день после прививки (после 7–10 введений Д) принципиальная картина перераспределения клеток по фракциям (фазам цикла) сохраняется. При этом различия показателей с контролями остаются существенными ( $p=0,01$ ).

На 18-й день после прививки (через 4 дня после последнего из 10 введений Д) все показатели для опухолевых клеток снижаются, продолжая существенно отличаться от соответствующих контролей.

Рассматривая в общем виде динамику перестройки популяцией клеток в опухоли LLC под влиянием Д, можно отметить следующее. Д вызывает существенное увеличение доли интерфазных опухолевых клеток (IG<sub>1</sub>) с 33 до 41 % (~25 %). При этом при неизменной доле пролиферирующих клеток (~30 %) отмечается увеличение доли IS-клеток (~15 %) и снижение доли IG<sub>2</sub>-клеток (12–14 %). В соответствии с указанным доля нормальных клеток стромы (IG<sub>1</sub>) в образцах компенсаторно снижается. Указанные изменения наиболее ярко выражены после 5, 7 и 10-го введения Д, причем в последнем случае 2-дневный интервал после прекращения введения Д существенно не влиял на результаты. В то же время после 4-дневного интервала (опыт 18 сут) показатели опыта снижались.

По результатам опыта можно заключить следующее. Курсовое введение Д в указанных дозах вызывает перестройку кинетики популяции опухолевых клеток. Отмечается задержка клеток в синтетической (S-фазе) цикла с компенсаторным уменьшением доли готовых к делению и делящихся клеток (G<sub>2</sub>-фаза). Одновременно происходит накопление опухолевых клеток в стационарной G<sub>1</sub>-фазе.

Таким образом, Д, снижая уровень пролиферативной активности популяции опухолевых клеток, способствует задержке и накоплению клеток в стационарной (непролиферирующей) фазе клеточного цикла. Можно предположить, что Д может замедлить рост опухоли и способствовать переходу клеток в более дифференцированное состояние.

#### Опыты с цитостатиками

Подопытная группа мышей была разделена на подгруппы: одна предварительно в течение 5 дней получала Д, другая его не получала. Обеим группам животных на 5-й день введения Д были одномоментно введены цитостатики ЦЦ. После введения ЦЦ группа подопытных животных в последующие 5 дней продолжала получать Д. В контроле к этому опыту животные его не получали. Забой животных производили на 12, 16 и 18-й день после прививки опухолей, что соответствовало 2, 6 и 8 сут после введения ЦЦ.

У контрольных и подопытных животных, получавших ЦЦ, отмечены резкие изменения популяционной структуры опухолей (табл. 2). Кривая распределения клеток по содержанию ДНК приобрела характер однопиковой кривой с максимальным значением в области

диплоидии и пологим спуском в области триплоидии и гипертетраплоидии. При такого рода кривых возможно лишь вычисление доли диплоидных (нормальных) клеток и суммарного значения доли анеуплоидных клеток, включающего опухолевые клетки в фазах  $PG_1 + PIS + PG_2$ . После воздействия одними ЦЦ по мере развития эффекта наблюдалось падение доли опухолевых клеток с ~50–60 % в интактных контролях (см. табл. 1) до 31–15 % на 2–8-е сутки после введения ЦЦ. При этом относительная доля клеток диплоидной стромы нарастала с ~30–50 % в интактных контролях (см. табл. 1) до 69–84 % на 2–8-е сутки после введения ЦЦ (см. табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительные данные о влиянии циклофосфана с цисплатином (ЦЦ) и комбинации ЦЦ с дикарбамином (ДЦЦ) на популяционный состав и распределение клеток по фазам клеточного цикла в переносимой опухоли LLC**

День после перевивки (сроки наблюдения)	Режим введения препарата	Параметр	Популяция клеток			
			Диплоидная		Опухолевая	
			Препарат			
			ЦЦ	ДЦЦ	ЦЦ	ДЦЦ
12-й	5 раз В 1 раз ЦЦ 2 раза В	Ср. арифм.	69	45,4	31	54,6
		Станд. откл.	6,7	4,7	6,7	4,7
		Значимость	—	$p=0,01$	—	$p=0,01$
16-й	5 раз В 1 раз ЦЦ 5 раз В плюс 2 дня	Ср. арифм.	82,1	89,5	17,9	10,5
		Станд. откл.	5,5	2,6	5,5	2,6
		Значимость	—	$p>0,05$	—	$p>0,05$
18-й	5 раз В 1 раз ЦЦ 5 раз В плюс 4 дня	Ср. арифм.	84,8	91,1	15,2	8,9
		Станд. откл.	4,7	6,7	4,7	8,7
		Значимость	—	$p>0,05$	—	$p>0,05$

Дача цитостатиков на фоне дикарбамина (ДЦЦ) вызывала качественно сходные изменения в кинетике популяций клеток опухоли. Однако имели место некоторые количественные различия. Так, в группе ДЦЦ через 2 сут после воздействия цитостатиками доля присутствовавших опухолевых клеток была достоверно выше (54 %), чем в группе ЦЦ (31 %). На последующих сроках (6 и 8 сут после воздействия) убыль опухолевых клеток в группе ДЦЦ обгоняла аналогичные контроли группы ЦЦ. Тем не менее эти различия были недостоверными. Создается впечатление, что Д в некоторой степени защищает опухолевые клетки от цитотоксического действия цитостатиков. Однако эффект защиты оказывается частичным и кратковременным. Вероятно, этот эффект связан с задержкой Д опухолевых клеток в стационарной фазе и при переходе в S-фазу. Такой тормозящий эффект Д является обратимым, реализуется лишь в его присутствии и через 2 сут после его элиминации идет на убыль или прекращается. Вопрос о том, защищает ли Д нормальные клетки стромы от

токсического действия цитостатиков, в настоящем опыте однозначно решен быть не может.

Таким образом, Д в некоторой степени защищает опухолевые клетки от однократного повреждающего воздействия цитостатиков. Указанный эффект является кратковременным и быстро сменяется противоположным. Имеются сведения о защите Д гемопоэтических клеток костного мозга от апоптоза в экспериментальных условиях под действием циклофосфана [8].

#### **Опыты с гетеротрансплантируемой меланомой-6 человека**

Было изучено влияние Д на кинетику клеточных популяций гетеротрансплантируемой меланомы человека, обладающей маркером уровня дифференцировки опухолевых клеток — меланинообразованием. Одной из задач опыта было определение продолжительности действия Д после его курсового введения.

Опухоль меланомы-6 была перевита подкожно бестимусным мышам и после формирования опухолевых узлов (24 дня) использована в опытах. Подопытные животные с указанного срока в течение 5 дней получали Д *per os* из расчета 1 мг/кг массы тела. Забой подопытных животных осуществляли через 12, 24 и 48 ч после последней дачи Д. Одновременно в те же сроки забивались интактные контрольные животные.

Исследование кривых распределения клеток по содержанию ДНК в контрольных опухолях меланомы-6 показало следующее (табл. 3).

Таблица 3

**Влияние Д на популяционный состав и распределение клеток по фазам клеточного цикла в гетеротрансплантируемой меланоме-6 человека**

Фаза клеточного цикла	Параметр	Сроки наблюдения после 5 введений Д, ч					
		12		24		48	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
$G_1$	Ср. арифм.	57,1	45,9	53,2	42,9	57,8	48,4
	Станд. откл.	1,2	4,9	3,0	2,9	1,3	3,9
	Значимость	—	0,01	—	0,01	—	0,01
$PG_1$	Ср. арифм.	27,3	35,9	30,4	39,0	2,7	35,1
	Станд. откл.	2,5	2,9	2,2	2,3	2,8	4,5
	Значимость	—	0,01	—	0,01	—	0,05
$PIS + G_2$	Ср. арифм.	15,6	18,2	16,4	18,0	15,1	16,4
	Станд. откл.	1,6	2,3	2,0	1,9	3,5	3,1
	Значимость	—	0,2	—	0,3	—	0,6

Кривые по своему характеру были двухпиковыми. Первый пик располагался в диплоидной области (ИДНК ~ 1,0) и представлял собой диплоидные (нормальные) клетки стромы опухоли. Определить видовую принадлежность указанных клеток (мыши или человека) не представляется возможным. Доля этих клеток ( $G_1$ ) в контроле составляла 53–57 %.

Второй пик кривой располагался в области трехплоидии (ИДНК ~ 1,5) и, по-видимому, был представлен опухолевыми клетками меланомы-6. Их доля со-

ставляла 43–47 %. Доля пролиферирующих клеток опухоли (IIS + IG<sub>2</sub>) составила 15–16 %. Следовательно, доля опухолевых клеток в контроле в стационарной фазе (IG<sub>1</sub>) составила около 30 %. Относительно небольшая доля опухолевых клеток опухоли и низкий пролиферативный пул (~15 %) согласуются с низкой скоростью роста опухолей.

В опыте под влияние Д было отмечено следующее. На всех сроках наблюдалось существенное увеличение доли интерфазных (IG<sub>1</sub>) опухолевых клеток по сравнению с контролем (с 27,3 до 35–39 %). Тем не менее перестройка этой популяции слабо коснулась пролиферативной фракции, небольшое различие в которой по сравнению с контролем было несущественным ( $p > 0,05$ ). В связи с существенным увеличением в пробах доли опухолевых клеток по понятным причинам относительная доля диплоидных клеток соответственно значимо снижалась ( $p = 0,01$ ).

Обращает внимание, что если на сроках 12 и 24 ч различие в доле опухолевых клеток было высокозначимым ( $p = 0,01$ ), то на сроке 48 ч оно снижалось до 0,05. Особенно заметным на разных сроках было падение значимости различий для пролиферирующей фракции (IIS + G<sub>2</sub>) опухолевых клеток. Если на сроке 12 ч  $p = 0,2$ , то к 24 ч  $p = 0,3$ , а к 48 ч  $p = 0,6$ . Очевидно, что в примененной системе эффект действия Д после прекращения его введения продолжался на сроках 12 и 24 ч и несколько убывал к сроку 48 ч.

Приведенные опыты с гетеротрансплантируемой меланомой-6 человека показали, что Д при ежедневном 5-разовом курсовом введении вызывал достоверное накопление опухолевых клеток в стационарной (G<sub>1</sub>) фазе клеточного цикла. Слабые изменения в пролиферативной фракции популяции опухолевых клеток не были статистически достоверными. После прекращения введения Д его задерживающий эффект прослеживается, по крайней мере, в течение 48 ч в интерфазных клетках.

Сравнивая результаты приведенных выше опытов, можно отметить следующее. Д в дозе 0,5–1,0 мг/кг при 5–10-дневном курсе обладает способностью задерживать опухолевые клетки в стационарной фазе клеточного цикла. Эта способность, возможно, не является специфичной для конкретного вида опухолей. Способность влиять на фракцию пролиферирующих клеток вероятно связана с величиной пролиферативной активности популяции и достоверно не проявляется при медленно растущих опухолях. Отмеченное под воздействием Д замедление прохождения опухолевых клеток по фазам клеточного цикла с обеднением доли делящихся клеток можно рассматривать как нетоксичный дифференцирующий эффект, способствующий созреванию отдельных клеток и повышению уровня дифференцировки популяции в целом. Указанный эффект препарата после 5-кратного введения сохраняется, по крайней мере, в течение 48 ч после прекращения его введения.

При введении цитостатиков ЦЦ на фоне 5–10-дневного курса Д отмечается некоторое кратковремен-

ное обратимое снижение их цитотоксического эффекта. Последнее, видимо, связано со снижением доли пролиферирующих клеток, наиболее уязвимых для действия цитостатиков. Предположение о дифференцирующем действии Д требует подтверждения в специальных опытах, позволяющих доказательно регистрировать проявления специфической дифференцировки клеток (например, меланообразование и др.). Доказательства увеличения степени дифференцировки опухолевых клеток меланомы-6 по увеличению клеток, содержащих меланосомы и числа меланосом в них, по интенсивности меланообразования получены в работах Райхлина и соавт. (2001). Имеются сведения о действии Д на дифференцировку эритробластоа Френд [4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат дикарбамин при однократной дозе 0,5–1,0 мг/кг и 5–10-дневном курсе вызывает в переживаемой опухоли мышей LLC и гетеротрансплантируемой меланоме-6 человека задержку опухолевых клеток в стационарной фазе (G<sub>1</sub>) клеточного цикла. Одновременно в быстрорастущих опухолях наблюдается накопление ДНК-синтезирующих клеток и обеднение фракции делящихся клеток. Указанные изменения цитокинетики наблюдаются, по крайней мере, в течение 48 ч после прекращения введения дикарбамина. Дикарбамин кратковременно и обратимо снижает цитотоксический эффект цитостатиков циклофосфана и цисплатина.

## ЛИТЕРАТУРА

- Абелев Г. И. Дифференцировка и опухолевый фенотип в клетках лейкозов и лимфом. В кн.: Клиническая онкогематология /Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 116–123.
- Миндра Н. В., Горбунова В. А., Бычков М. Б. и др. Дикарбамин как новый протектор гематологической токсичности у онкологических больных, получающих цитостатическую терапию // Рос. онкол. журнал. — 2003 (в печати).
- Райхлин Н. Е., Горбунова В. А., Трещалина Е. М. и др. Индукция дифференцировки гемопоэтических клеток дикарбаминем у больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии // Рос. биотерапевт. журнал. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 61–66.
- Райхлин Н. Т., Трещалин И. Д., Бодягин Д. А. и др. Защита препаратом дикарбамин гемопоэтических клеток костного мозга от апоптоза, развивающегося в экспериментальных условиях под действием циклофосфана (морфологическое исследование) // Рос. биотерапевт. журнал. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 36.
- Райхлин Н. Т., Трещалина Е. М., Седакова Л. А. и др. Действие дикарбамина на дифференцировку клеток эритробластоа Френд (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование) // Рос. биотерапевт. журнал. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 37.
- Atzpodien J., Kirchner H. Cancer, cytokins, and cytotoxic cells: interleukin-2 in the immunotherapy of

human neoplasms // *Klin. Wochenschr.* — 1990. — Vol. 68. — P. 1–7.

*Crawford J., Ozer H., Stoller R.* et al. Phase II of clinical investigation of GM-CSF by the patients of SCLC with the dose-intensive chemotherapy // *N. Engl. J. Med. J. Med.* — 1991. — Vol. 325, No. 3. — P. 164–170.

*Mindra N. B., Gorbunova V. A., Topchieva S. V.* et al. Efficacy of new agent dicarbamin in prevention of hematological toxicity in patients with advanced ovarian cancer receiving myelosuppressive chemotherapy (CT) // *Abstr. 14<sup>th</sup> Int. Congress on Anti-Cancer Treatment, France, Paris, 2003.* — P. 257.

## САМУИЛ ПЕТРОВИЧ ЯРМОНЕНКО К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



18 марта 2005 г. исполняется 85 лет Главному научному сотруднику Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, лауреату Государственной премии СССР, профессору Самуилу Петровичу Ярмоненко — одному из ведущих радиобиологов нашей страны.

С. П. Ярмоненко закончил Куйбышевскую Военно-медицинскую академию в июне 1941 г. и сразу был направлен в действующую армию младшим врачом полка кавалерийской дивизии, сформированной для рейдов в тылу врага. В последующем в должностях старшего врача полка, командира медсанбата, дивизионного врача и начальника эвакуационного пункта участвовал в обороне Донбасса (1941–1942), Кавказа (1942–1943), в Керченском десанте и освобождении Крыма (1943–1944), в освобождении Ужгорода, Мукачево, территории Польши в районе Бельско и Освенцима, территории Чехословакии в районе Брно, в Будапештской операции и вновь в Чехословакии в боях за Прагу. Войну закончил в звании подполковника, начальника Головного полевого эвакуационного пункта действующей армии, включавшего 5 военно-полевых хирургических госпиталей. Награжден орденами Отечественной войны I и II степени, 3 орденами Красной звезды и 19 медалями.

С 1945 по 1960 г. работал в научно-исследовательских учреждениях Министерства обороны.

После демобилизации с 1960 г. работает в системе Академии медицинских наук: вначале в Институте гигиены труда и профзаболеваний, а с 1967 г. — в Институте экспериментальной и клинической онкологии.

Основное направление научных исследований С. П. Ярмоненко — разработка путей усовершенствования лучевой терапии злокачественных опухолей с помощью радиомодифицирующих агентов. Под его руководством разработаны методы избирательного усиления лучевого поражения опухолей и защиты нормальных тканей и обосновано новое направление в радиационной онкологии — полирадиомодификация. Предложенный метод защиты нормальных тканей путем перевода больных во время сеанса лучевой терапии на дыхание воздухом, концентрация кислорода в котором снижена с 21 до 8–9 %, постоянно применяется в РОНЦ РАМН и апробирован за рубежом.

Большой вклад Самуил Петрович внес в развитие методов использования гипертермии при лучевом лечении и химиотерапии опухолей, что отмечено его избранием президентом Международного общества клинической гипертермии со штаб-квартирой в США.

В последние годы С. П. Ярмоненко увлечен проблемой радиационной безопасности, которая получила особенно большой общественный резонанс в нашей стране в связи с необходимостью преодоления последствий аварии на Чернобыльской атомной станции. Его личная позиция состоит в желании предоставить специалистам, средствам массовой информации и населению объективный анализ случившегося, свидетельствующий о громадных материальных и социальных потерях страны при сравнительно незначительных собственно радиологических последствиях такой крупной аварии.

Эти знания чрезвычайно актуальны для развития в стране ядерных технологий, в первую очередь атомных электростанций, а также для обеспечения спокойной жизни сотням тысяч ликвидаторов и населения. Для ликвидаторов особенно важно знать, что получаемые ими льготы даются на вполне законных основаниях, но отнюдь не за нанесенный ущерб их здоровью, а за риск, с которым сталкивается человек при контакте с опасным не ощущаемым органами чувств фактором, поражения которым удалось избежать благодаря мерам, принятым отечественными высококвалифицированными специалистами в области радиационной биологии и медицины.

С. П. Ярмоненко — автор 250 статей и 7 монографий. Подготовленный им учебник «Радиобиология человека и животных» вышел в 2004 г. уже четвертым изданием; одно из предыдущих удостоено Государственной премии СССР и переведено на английский

язык. Фундаментальные вопросы радиобиологии и лучевой терапии явились темами 5 научно-популярных книг, часть которых издана за рубежом, в т. ч. в Японии. Вопросам информирования научной общественности страны о достижениях радиологической науки С. П. Ярмоненко придает столь большое значение, что в период, когда издательством «Медицина» был прекращен выпуск журнала «Медицинская радиология», он организовал научно-производственную фирму РАДЭКОН (Радиация-Экология-Онкология), продолжившую издание журнала, добавив, в соответствии с запросами времени, в его тематику вопросы радиационной безопасности.

К своему 85-летию С. П. Ярмоненко подходит полный творческих планов, как всегда энергичный и работоспособный, постоянно иницируя новые направления исследований и не менее активно занимаясь науч-

но-организационной деятельностью, будучи научным экспертом крупной Российско-Американской программы, курируемой Минатомом РФ и Министерством энергетики США, а также членом редколлегии крупнейшего международного радиоонкологического журнала.

В настоящее время Самуил Петрович работает над книгой мемуаров «Преодоление», в которой описывает пережитые им, его поколением и всей страной этапы жизни, труда и научной деятельности, где соседствуют радость, героизм и трагедия, которые в полной мере отразились в истории отечественной радиобиологии и радиационной медицины.

Поздравляя С. П. Ярмоненко с юбилеем, желаем ему крепкого здоровья и как руководителю секции Ветеранов Великой Отечественной войны Онкоцентра новых побед «на всех фронтах».

*Коллектив Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН  
Редакция «Российского биотерапевтического журнала»*