

*И. П. Шилов¹, Ю. В. Алексеев², А. С. Рябов¹, Е. П. Новичихин¹,
К. С. Шамхалов¹, В. Д. Румянцев¹, А. В. Иванов^{2,3}*

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНО-ВОЛОКОННОГО
ФЛУОРИМЕТРА БИК-СПЕКТРАЛЬНОГО
ДИАПАЗОНА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК**

¹ФГБНУ «ИРЭ им. В. А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал», Фрязино, Московская область, Россия;

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Ранее показано, что некоторые иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП), в частности иттербиевый комплекс 2,4-диметоксигематопорфирина IX, являются перспективными соединениями для БИК-люминесцентной диагностики (ЛД) различных форм новообразований, поскольку они слабо фототоксичны, лишь в малой степени генерируя синглетный кислород. На их основе недавно созданы амфифильные фармацевтические композиции (ФК) с различными гелями (тизол, калгель, кремофор и др.) и добавками (глицерин, N-метилглюкозамин), а также растворы на основе ДМСО (все компоненты разрешены для клинического применения).

Цель исследования — разработка и апробация лазерно-волоконного флуориметра (ЛВФ) БИК-спектрального диапазона (900–1100 нм) для исследования заболеваний кожи и слизистых оболочек с использованием созданных ФК.

Материалы и методы. В качестве диагностикума для изучения поражений кожи и слизистых оболочек использовали фармацевтическую композицию типа «Флюроскан». Исследования люминесцентного диагностического контрастного индекса новообразование/норма (ЛДКИ) при воспалительных и пролиферативных процессах с применением разработанного в ИРЭ им. В. А. Котельникова РАН БИК-ЛВФ осуществляли в ГНЦ лазерной медицины на пациентах-добровольцах с различными поражениями кожи (гемангиома, невус, кератома, экзема и т. д.).

Результаты. Для данного спектрального диапазона разработан и изготовлен макетный образец ЛВФ повышенной чувствительности для исследования заболеваний кожи и слизистых оболочек. В процессе исследования дистальный конец 13-жильного волоконно-оптического зонда устанавливался вблизи поверхности кожного покрова, включался полупроводниковый лазер 405 нм с оптической мощностью на дистальном конце не более 10 мВт. После усиления и оцифровки БИК-люминесцентного сигнала от иона иттербия сигнал воспринимался на ноутбуке в виде временного профиля интегральной интенсивности люминесценции от каждой изучаемой зоны. В процессе исследований показано, что измеренный ЛДКИ составил 2,5–5,0 в зависимости от типа кожного повреждения и концентрации ИКП в ФК. Сигналы фоновой люминесценции здоровых тканей без нанесения ФК составляли от 0,12 до 0,25 мВ. После нанесения препарата на кожу на 40 мин сигнал люминесценции — от 2,4 до 3 мВ. С течением времени интенсивность люминесценции носила параболический характер с возвращением к исходному уровню через 120 мин. При розацеа (папуло-пустулезная

форма) и вульгарных угрях в воспалительной папуле — от 5,5 до 8,1 мВ, эриматозных очагах — 5,4 мВ, пустулах — 8,2 мВ. В гемангиомах — 7,2 мВ, себорейных кератомах — от 7,0 до 15,2 мВ, в вульвовагинитах с эрозиями — от 4,4 до 17 мВ (в местах эрозии).

Заключение. При однократном нанесении ФК на очаги поражения при воспалительных и пролиферативных процессах и последующем определении интенсивности люминесценции в БИК-спектральном диапазоне через время накопления ~ 40 мин обнаружена разница более чем в 3 раза по сравнению со здоровыми соседними участками. В процессе лечения по мере уменьшения воспалительных явлений (отеки, гиперемия) и заживления эрозий уменьшается накопление препарата и соответственно падает интенсивность люминесценции, которая снижается до значений, характерных для нормальных тканей, что особенно важно при дифференциальной диагностике рака с сопутствующим инфицированием. Разработанный портативный ЛВФ БИК-диапазона обеспечивает регистрацию высоких значений ЛДКИ, что позволяет с повышенной точностью определять границы распространенности поражений кожи, изучать накопление ИКП при воспалительных и пролиферативных процессах с целью выявления их отличий от злокачественных заболеваний, контролировать изменение накопления ИКП в процессе лечения.

*А. И. Шмак¹, М. Ю. Ревтович¹, П. М. Бычковский²,
Т. Л. Юркинович³, С. О. Соломевич³*

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
ЦИСПЛАТИНОМ, ДЕПОНИРОВАННОМ
НА МОНОКАРБОКСИЦЕЛЛЮЛОЗЕ, ПРИ РАКЕ
ЖЕЛУДКА IV–III СТАДИИ**

¹РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь;

²УП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь;

³НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Характер прогрессирования рака желудка (РЖ) формированием перитонеальной диссеминации и/или локорегионарного рецидива свидетельствует о необходимости, в дополнение к радикальному хирургическому вмешательству, эффективного противоопухолевого воздействия, направленного на злокачественные клетки в области удаленной первичной опухоли и субклинические метастазы. Одним из вариантов проведения адъювантного лечения является проведение адъювантной интраперитонеальной химиотерапии (ИХТ) с применением цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе, которая обладает кровоостанавливающим действием и обеспечивает пролонгированный релиз химиопрепарата.

Цель исследования — оценить переносимость и непосредственные результаты лечения пациентов с резектабельным РЖ с применением цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе.

Материалы и методы. Рандомизированы 98 радикально оперированных пациентов IV–III стадий (2014–2016 гг.) в возрасте от 22 до 75 лет — контрольная группа ($n = 57$), основная группа ($n = 41$) — радикальная операция + ап-

пликация цисплатина, депонированного на монокарбоксилцеллюлозе (препарат Цисплацел производства УНП РУП «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола и его ветвей, заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника (в суммарной дозе из расчета 50 мг/м² цисплатина). При оценке токсичности ИХТ использовалась шкала СТСАЕ v. 4.

Результаты. При оценке токсичности ИХТ токсических осложнений III–IV степени (СТСАЕ v. 4) не зарегистрировано. Количество послеоперационных осложнений сопоставимо в основной и контрольной группах (3 и 7 соответственно, $p = 0,698$) как по количеству хирургических (2 и 5 соответственно, $p = 0,894$), так и нехирургических осложнений (1 и 2 соответственно, $p = 0,764$). В основной группе отмечено транзиторное повышение мочевины, креатинина, трансаминаз (АСТ, АЛТ), соответствующее I–II степени метаболической токсичности с последующей нормализацией к 3–4-й неделе после операции. Отмечена тенденция к более частому прогрессированию заболевания в контрольной группе по сравнению с основной как по общему количеству случаев прогрессирования — 16/57 (28 %) против 5/41 (12,2 %) в основной ($p = 0,196$), так и по количеству случаев перитонеальной диссеминации — 12/57 (21 %) против 3/41 (7,3 %) ($p = 0,183$).

Заключение. Интраперитонеальное использование цисплатина, депонированного на монокарбоксилцеллюлозе, при лечении РЖ характеризуется удовлетворительной переносимостью и сопровождается приемлемым количеством осложнений и тенденцией к уменьшению количества случаев прогрессирования, что позволяет рассчитывать на получение благоприятных отдаленных результатов.

Э. К. Шоуа

ДЕЙСТВИЕ ГЕРЦЕПТИНА (ТРАСТУЗУМАБА) *IN VITRO* НА КЛЕТКИ HER2- ПОЗИТИВНОЙ КУЛЬТУРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частый вариант злокачественных опухолей у женщин во всем мире. Для РМЖ характерна клиническая и молекулярная гетерогенность. У 20–30 % больных определяется гиперэкспрессия эпидермального фактора роста 2 (Her2+ РМЖ), который является членом ErbB-семейства трансмембранных рецепторных тирозинкиназ. Амплификация Her2+ становится неблагоприятным прогностическим признаком при РМЖ. О механизмах непосредственного действия Герцептина на опухолевые клетки известно недостаточно.

Цель исследования — изучить *in vitro* прямое цитотоксическое и апоптозиндуцирующее действие Герцептина на клетки культур РМЖ с гиперэкспрессией антигена Her2+, а также взаимодействие Герцептина с противоопухолевыми лекарствами, применяемыми для лечения РМЖ.

Материалы и методы. Оценку цитотоксического и апоптозиндуцирующего действия Герцептина проводили на культуре клеток SKBR-3 — Her2-позитивной клеточной линии РМЖ. Для оценки прямого цитотоксического дейст-

вия Герцептина, а также Герцептина в сочетании с винорельбином или паклитакселем использовали высокочувствительный микроколориметрический полуавтоматический МТТ-тест. Для определения апоптозиндуцирующего действия Герцептина одного или в сочетании с лекарствами фиксированные ледяным 70° этанолом клетки снимали с поверхности пластика и окрашивали пропидий иодидом, а затем анализировали методом проточной цитофлуориметрии. Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических программ «Статистика» и SPSS.

Результаты. Герцептин оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на клетки SKBR-3. При концентрациях Герцептина от 8,0 до 0,125 мг/мл при 2-кратных разведениях его цитотоксичность составила от 63,0 до 7,72 %. Однако ни в одной из концентраций Герцептин не вызывал в клетках апоптоза. Для изучения влияния препарата на цитотоксичность винорельбина или паклитаксела Герцептин использовали в концентрациях с минимальной собственной цитотоксичностью — от 2,0 до 0,125 мг/мл. Он не усиливал цитотоксичность винорельбина в концентрациях 10⁻⁴ и 10⁻⁵ мг/мл, цитотоксичность винорельбина в этих концентрациях достаточно велика (34,5 и 32,5 % соответственно) и не усиливалась при добавлении Герцептина. Цитотоксичность винорельбина в низких концентрациях, 10⁻⁷ и 10⁻⁸ мг/мл, составила 7,75 и 6,0 % соответственно, и добавление Герцептина ее существенно усилило — до 22,0 и 16,5 % при концентрации Герцептина 2 мг/мл и до 17,5 и 9,5 % при минимальной концентрации Герцептина — 0,125 мг/мл, причем это усиление статистически значимое. Сходная картина была и при сочетании паклитаксела с Герцептином. Герцептин в большей степени усиливал цитотоксичность паклитаксела в его наименьших концентрациях — 10⁻⁷ и 10⁻⁸ мг/мл, хотя имело место также усиление цитотоксичности паклитаксела и в его более высоких концентрациях.

Заключение. Необходимо тщательное изучение в клинике различных дозовых комбинаций противоопухолевых лекарств и Герцептина при лечении РМЖ человека, по крайней мере при наличии гиперэкспрессии антигена Her2+.

Т. Л. Юркович, Н. В. Голуб, Н. К. Юркович, П. М. Бычковский, Р. И. Костерова

ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ ПОЛИСАХАРИДОВ С ИММОБИЛИЗОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В И ТЕМОЗОЛОМИДОМ

Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Республика Беларусь

Введение. Одним из радикальных путей повышения эффективности лечения некоторых онкологических больных является терапия направленного действия как на злокачественные клетки, так и на иммунную систему в целом. Известно, что комбинированная химиоиммунотерапия характеризуется гораздо более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией. Следовательно, получение микроразмерных пролонгированных форм, содержащих комплекс активных компонентов и позволяющих существенно снизить токсичность, может обеспечить более эф-