

пликация цисплатина, депонированного на монокарбок-сиделлюлозе (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 монокарбок-сиделлюлозе, 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 «РОИЦ 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 апоптоз-индуцирующее 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 апоптоз-индуцирующего 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 апоптоз-индуцирующего 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-

фективное лечение некоторых злокачественных новообразований.

Цель исследования — получение микрогелей комплексного действия путем совместной иммобилизации на фосфатах полисахаридов интерферона альфа-2b (ИФН α -2b) и темозоломида.

Материалы и методы. В качестве полимеров-носителей цитокина и низкомолекулярного противоопухолевого вещества выбраны микрогели фосфатов крахмала и декстрана с содержанием фосфатных групп 7,5–11,8 % и средними размерами в интервале от 7,7 до 600 мкм. Количество сорбированного белка определяли методом Брэдфорд. Концентрацию темозоломида в микрогелях определяли методом спектрофотометрии при длине волны 330 нм. Основные методы исследования комбинированных микрочастиц: ИК-спектроскопия, гравиметрия, динамическое светорассеивание, сканирующая электронная микроскопия.

Результаты. Исследованы процессы сорбции ИФН α -2b, темозоломида, а также совместной иммобилизации белка и цитостатика на микрогелях фосфатов полисахаридов в зависимости от концентрации активных веществ во внешнем растворе. Показано, что степень извлечения ИФН α -2b микрогелями из растворов с концентрацией белка 8,2–820 мкг/мл не зависит от наличия темозоломида и находится в интервале от 59 до 98 %. Установлено, что в присутствии ИФН α -2b сорбционная способность фосфатов полисахаридов по отношению к темозоломиду повышается, при этом коэффициент распределения темозоломида между фазами микрогелей и внешнего раствора увеличивается вдвое. Учитывая низкую растворимость темозоломида в воде, можно предположить, что причиной этого могут являться гидрофобные взаимодействия темозоломида с гидрофобными участками белка, сорбированного на микрогелях. В модели *in vitro* установлено, что микрогели с включенными ИФН α -2b) и темозоломидом обладают пролонгированным эффектом, который проявляется в длительном (в течение суток) высвобождении активного вещества.

Заключение. Впервые определены оптимальные условия получения микрогелей на основе фосфатов полисахаридов, содержащих комплекс активных компонентов в терапевтической дозе.

С.А. Ягубов, Ф.В. Доненко, М.В. Киселевский
**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ
МЕТРОНИДАЗОЛА**

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

Введение. Метронидазол (МТ) — высокоэффективный лекарственный препарат с противоинойфекционной активностью, а при проведении радиотерапии онкологических заболеваний он используется как радиосенсибилизатор. Существуют единичные публикации, свидетельствующие о влиянии МТ на иммунную систему, которые, однако, нуждаются в уточнении.

Цель исследования — изучить влияние на иммунную систему животных.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях использованы мыши линии СВА/Lac, полученные

из питомника «Столбовая» (Московская область). МТ — официальный препарат. Животные разделены на 4 группы. Первая группа — контрольная, получавшая физиологический раствор внутрибрюшинно (в/б); во 2-й группе МТ вводили в/б в дозе 100 мг/кг массы тела животных в течение 10 дней; в 3-й группе животные получали физиологический раствор перорально (п/о); в 4-й группе — п/о в дозе 1 г/кг массы тела животного однократно. Выбранные режимы соответствуют усредненным курсам приема МТ. Общетоксический эффект МТ на животных и на иммунную систему оценивали по изменению массы тела животных, изменению массы селезенки по отношению к массе тела, изменению фенотипа мононуклеарных лейкоцитов (МЛ) периферической крови, изменению содержания сыровоточных цитокинов — IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ , TGF- β .

Результаты. В указанных режимах МТ не изменял достоверно массы тела животных. Селезеночный индекс уменьшался в обеих экспериментальных группах, получивших МТ, по сравнению с соответствующим контролем на 35 и 43 % при в/б и п/о приеме препарата. Введение МТ не сопровождалось достоверным изменением количества основных субпопуляций лимфоцитов по сравнению с контрольными группами. В частности, доля В-клеток (CD19+) составляла в контрольных группах 22 ± 2 %, 20 ± 2 % и 23 ± 2 % при в/б и п/о введении МТ соответственно. Среди Т-клеток отмечалось небольшое повышение CD4+ лимфоцитов, содержание которых увеличивалось с 37 ± 2 % до 41 ± 3 % и 42 ± 2 % соответственно. Введение МТ приводило также к увеличению НК (DX5+) — с 12 ± 2 до 14 ± 2 %. Наряду с изменением количества перечисленных клеток отмечалась также очевидная тенденция к повышению уровня НКТ (CD3+/DX5+) и Т-регуляторных клеток (CD4+/CD25+). CD8+-лимфоциты в меньшей степени подвержены действию МТ. Введение МТ не оказывало значительного влияния на уровень сыровоточных цитокинов. В то же время независимо от пути введения МТ отмечалось достоверное снижение спонтанной и индуцированной продукции всех изученных цитокинов в 2,5–3 раза.

Заключение. Таким образом, применение МТ оказывает стимулирующее влияние на показатели иммунной системы.

*Э.Ю. Ямансаров¹, Р.А. Петров¹, С.А. Петров¹,
И.В. Салтыкова¹, Е.Э. Ондар¹, И.В. Кисляков¹,
Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹, В.Э. Котелянский¹,
А.Г. Мажуга^{1,2}*

**НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЛИКОКОНЬЮГАТЫ
ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РИБАВИРИН
С ПРОИЗВОДНЫМИ ГАЛАКТОЗАМИНА — НОВЫЙ
ПОДХОД АДРЕСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПЕЧЕНИ**

*¹МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Москва, Россия;*

*²Национальный исследовательский технологический
университет «МИСиС», Москва, Россия*

Введение. Среди онкологических заболеваний человека гепатоклеточная карцинома (НСС) является одной из наиболее распространенных и по числу смертельных