

МК 0,01 мг в 200 мкл 0,9 % NaCl вводили 10 мышам по периметру опухоли объемом $40,00 \pm 13 \text{ мм}^3$. В тех же условиях опухоли уменьшались в размерах до $2,8 \pm 0,9 \text{ мм}^3$, УПЖ 87 %. Комбинацию ЦП 0,03 мг и МК 0,01 мг в 200 мкл 0,9 % NaCl вводили 10 мышам по периметру опухолей объемом $42 \pm 14 \text{ мм}^3$. В тех же условиях опухоли уменьшались в размерах до $1,4 \pm 0,5 \text{ мм}^3$, УПЖ 182 %. Золь, содержащий комбинацию: ДФ 150 мг, ЦП 0,03 мг, МК 0,01 мг, вода до 350 мкл, M_s 7,5 кА/м, pH 6,6, $\zeta +15 \text{ мВт}$, удельная абсорбция энергии 330 Вт/г Fe, вводили 10 мышам после ферритмагнитной термохимиотерапии (ФМТХТ) по 30 мин, через 24 ч, в поле 0,88 МГц при температуре 45–48 °С.

Результаты. После 8 процедур ФМТТ по 30 мин через 24 ч в поле 0,88 МГц при температуре 45–48 °С наблюдали уменьшение объема опухолей до $1,6 \pm 0,5 \text{ мм}^3$, УПЖ 160 %. После 8 процедур ФМТХТ на контрастных МРТ-изображениях у большей части мышей выявляли повторные опухоли, которые развились из инфильтрировавшихся до лечения клеток; полная регрессия опухолей 35 %, УПЖ 260 %.

Заключение. Разработали комбинацию, включающую ДФ, ЦП и МК, и определили ее противоопухолевую активность на мышах в условиях ФМТХТ через 7 дней после прививки. Для повышения эффективности ФМТХТ необходимо раннее (до инфильтрации опухолевых клеток в нормальные ткани) выявление опухолей.

*О.С. Бурова, Н.В. Голубцова, М.В. Оборотова,
Л.Ф. Морозова, А.С. Гриневич, И.М. Лученко,
М.А. Барышникова, З.С. Соколова, А.Н. Иншаков,
А.Ю. Барышников*

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ICO-401 ПРОТИВ АНТИГЕНА CD133

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

Введение. Долгое время считалось, что все клетки опухоли обладают одинаковой способностью инициировать опухоль. Однако на сегодняшний день получены убедительные данные, указывающие на то, что подобной способностью обладает небольшая популяция клеток, называемых стволовыми клетками опухоли. CD133 является одним из маркеров стволовой клетки меланомы.

Цель исследования – получение и характеристика моноклональных антител против антигена CD133 для диагностики и иммунотерапии опухолей

Материалы и методы. Моноклональные антитела (МКА) ICO-401 были получены путем слияния клеток мышиной миеломы NS-1 с клетками селезенки мышей линии BALB/C, предварительно иммунизированных клетками субклона перевиваемой клеточной линии меланомы кожи человека mel Ibr. Слияние проведено при помощи раствора полиэтиленгликоля/диметилсульфоксида (Sigma). Экспрессию антигенов на клеточной поверхности оценивали при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции. Полученные результаты оценивали на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II.

Результаты. Анализ экспрессии CD133 на клетках mel IbrEE34RMCR МКА ICO-401 выявил 80 % антиген-положительных клеток. В качестве положительного контроля

использовали МКА CD133/2 (293C3) – PE (MACS Miltenyi Biotec, Германия), которые также реагировали с 80 % клеток линии mel IbrEE34RMCR. Сходство профилей флуоресценции МКА ICO-401-PE и CD133/2 (293C3) – PE позволило предположить, что эти антитела распознают один и тот же эпитоп антигена. Методом конкурентного ингибирования показано, что полученные антитела реагируют с антигеном CD133, так же как и коммерческие антитела CD133/2 (293C3) – PE. Методом антигенной модуляции выявлено, что МКА ICO-401 и МКА CD133/2PE реагируют с разными эпитопами CD133.

Заключение. Получены и охарактеризованы антитела к CD133 ICO-401. Показано, что полученные антитела реагируют с антигеном CD133, так же как и коммерческие антитела CD133/2 (293C3) – PE. Однако при использовании метода антигенной модуляции выяснилось, что ICO-401-PE и CD133/2 (293C3) – PE распознают разные эпитопы CD133.

*П.М. Бычковский¹, Ю.Г. Шанько², А.В. Ваккер³,
Э.А. Жаврид³, Ю.Н. Грачев³, В.В. Синайко³,
Н.А. Артемова³, Е.А. Короткевич², Т.Л. Юркович⁴,
Ф.Н. Капуцкий⁴, С.А. Беляев⁴, Д.А. Адамчик⁴*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЦИСПЛАЦЕЛ В КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ (GRADE III–IV) ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

¹УНП РУП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь;

²ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;

³ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», агрогородок Лесной, Республика Беларусь;

⁴НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Цель исследования – оценить эффективность интраоперационной локальной химиотерапии препаратом цисплацел в лечении пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиомами головного мозга и при опухолях в области головы и шеи (Grade IV).

Материалы и методы. В исследование включены 114 пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга, в процессе комбинированного либо комплексного лечения 57 из них в ходе хирургического вмешательства после удаления опухоли в ее ложе был имплантирован препарат для интраоперационной химиотерапии цисплацел, остальным 57 локальная химиотерапия не проводилась. По прогностическим факторам, способным оказать влияние на результаты лечения, сравниваемые группы пациентов не различались. В исследование включены 66 больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи, у которых во время операции клинически установлена спаянность опухоли с магистральными сосудами и нервами шеи, вращение в глубокие мышцы шеи и др. Контрольная группа состояла из 36 пациентов с идентичными по распространенности опухолями, лечение которых осуществлялось без применения препарата цисплацел.

Результаты. Эффективность цисплатина в качестве противоопухолевого средства послеоперационной локальной химиотерапии супратенториальных глиом головного мозга (Grade III–IV) в сочетании с лучевой терапией оценивается как положительная: наблюдалось достоверное увеличение продолжительности безрецидивного периода с $31,9 \pm 2,8$ (контрольная группа) до $50,8 \pm 3,2$ нед (опытная группа) ($p < 0,05$) и продолжительности жизни больных более чем в 2 раза — с $211,0 \pm 21,4$ до $427,5 \pm 28,4$ дня. Кумулятивная выживаемость (life table method) в основной группе была выше, чем в контрольной, что также свидетельствует о большей эффективности цисплатина в сравнении с нативным цисплатином. У пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга в возрасте ≤ 50 лет с радикально или субтотально удаленной опухолью использование цисплатина позволило статистически значимо увеличить как медиану выживаемости — с 14 до 21 мес, так и 1-, 3- и 5-летнюю выживаемость — с $67,6 \pm 10,1$; $12,1 \pm 7,9$ и $12,1 \pm 7,9$ % до $90,9 \pm 6,1$; $25,3 \pm 10,9$ и $16,8 \pm 10,0$ % соответственно ($p = 0,048$). Местное применение цисплатина после нерадикальных удалений первичных и рецидивных опухолей различной локализации на голове и шее привело к полному выздоровлению 51 % пациентов и сокращению количества рецидивов в среднем на 25–40 % по сравнению с контрольной группой больных, что свидетельствует об эффективности местного применения препарата цисплатин.

Заключение. Показана эффективность лекарственного препарата цисплатин.

П.М. Бычковский¹, Т.Л. Юркович¹, С.О. Соломев¹, Н.В. Голуб¹, Ф.Н. Капуцкий¹, М.Ю. Ревтович², А.А. Кладиев³, А.И. Шмак², Е.Н. Александрова², Ю.П. Истомин²

МЕХАНИЗМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВЕЩЕСТВА ПРОСПИДИНА ИЗ ГИДРОГЕЛЕЙ МОДИФИЦИРОВАННОГО ДЕКСТРАНА

¹НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь;

²ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», агрогородок Лесной, Республика Беларусь;

³ООО «Биотехнологическая компания ТНК», Москва

Введение. Разработка новых систем направленной доставки биологически активных веществ, которые в большинстве случаев являются комбинацией лекарств с полимерным носителем, является крайне актуальной в настоящее время. Включение эффективных биологически активных веществ в состав высокомолекулярных соединений изменяет фармакокинетический профиль лекарств, что приводит к изменению терапевтического эффекта активного вещества, пролонгированию его действия, снижению количества побочных эффектов и позволяет сократить общее количество вводимого биологически активного вещества и оптимизировать его активность.

Цель исследования — изучение высвобождения проспицина из гелеобразующего декстрана с фосфорнокислыми и карбаматными группами (ФКД) для создания пролонгированных биodeградируемых полимер-лекарственных форм.

Материалы и методы. В качестве полимеров — носителей проспицина использовали образцы ФКД с содержа-

ем фосфорнокислых групп 1,7–3,7 ммоль/г и степенью набухания 10–222 г/г. Процесс иммобилизации проспицина образцами ФКД был изучен с помощью методов электронной микроскопии, центрифугирования, лиофильного высушивания, а также химических методов анализа.

Результаты. Установлено, что взаимодействие проспицина с ФКД происходит в основном по механизму физической адсорбции, также часть цитостатиков связывается по ионообменному механизму. Для всех кривых выделения проспицина через целлофановую мембрану в фосфатный буферный раствор, имитирующий физиологическую среду, характерно наличие нескольких участков, обусловленных различными фазами процесса выделения цитостатика из ФКД. Показано, что около 30–40 % цитостатика высвобождается из фазы носителя в течение 10 ч, 60–80 % — в течение 30 ч, дальнейшее высвобождение поддерживается за счет биodeградации полимера. Полученные лекарственные формы деградируют в фосфатном буферном растворе, моделирующем биологические среды организма, в течение 20–40 дней в зависимости от степени сшивания гидрогелей. В результате проведенных доклинических испытаний противоопухолевой эффективности проспицина и его гидрогелевой формы в опытах на животных с перевитыми гепатомой Зайдела, саркомой М-1 и саркомой Йенсена установлено, что пролонгированная форма проспицина с массовым соотношением 1:1 обеспечивает повышение противоопухолевой активности по сравнению с исходным проспицином, увеличение продолжительности терапевтического действия, а также рост числа излечиваемых животных.

Заключение. Создание новых гидрогелевых форм проспицина позволило значительно пролонгировать высвобождение цитостатика и увеличить его противоопухолевую эффективность.

А.А. Вартамян, М.А. Барышникова,

О.С. Бурова, Л.В. Эктова, З.С. Шпрах

БЛОКАТОР ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ К ДНК-ПОВРЕЖДАЮЩИМ АГЕНТАМ

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

Введение. Классические подходы к лечению опухолей, такие как химиотерапия и лучевая терапия, в случае метастатической меланомы дают недостаточно выраженные эффекты. Агрессивное распространение заболевания на ранних стадиях и резистентность меланомы к обычным методам лечения объясняют высокую летальность при меланоме. Лекарственная устойчивость остается одной из основных причин клинического прогрессирования метастатической меланомы.

Цель исследования — изучение вовлечения васкулогенной мимикрии (ВМ) в становление лекарственной резистентности при меланоме и выяснение способности производного индокарбазолов ЛХС-1269 блокировать ВМ на модельной клеточной линии меланомы, резистентной к ДНК-повреждающим агентам.

Материалы и методы. В работе использовали клеточную линию метастатической меланомы человека mel II, противоопухолевые препараты аранозу, стрептозотин, цисплатин (ЦП) и новое соединение — производное индо-