

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-

локарбазолов ЛХС-1269. Применяли следующие методы: 2D- и 3D-культивирование клеток, фенотипирование клеток в реакции прямой иммунофлуоресценции, детекцию апоптотических клеток с помощью двойного окрашивания Annexin-V-FITS/PI и определение активной каспазы-3 проточной цитометрией.

Результаты. Методом искусственной стимуляции апоптоза противоопухолевым препаратом из группы производных нитрозоомочевины аранозой создана резистентная модельная клеточная линия меланомы mel II. Исследование фенотипа резистентных к аранозе клеток меланомы mel II выявило снижение в 3 раза экспрессии CD63, в 86 раз CD54 и в 460 раз CD117, что указывало на переход клеток в фазу агрессивного роста. Клетки mel II оказались резистентны также к другим противоопухолевым препаратам — стрептозотину и ЦП. В отличие от клеток mel II дикого типа, резистентные клетки mel II формировали на матриксе сосудистоподобные структуры, что является *in vitro* тестом BM. Соединение ЛХС-1269 блокировало BM на резистентных клетках mel II. При исследовании индукции апоптотической гибели соединением ЛХС-1269 в комбинации с противоопухолевыми препаратами аранозой или ЦП показано, что на резистентной линии mel II соединение ЛХС-1269 восстанавливало чувствительность клеток к аранозе и ЦП.

Заключение. В работе впервые обсуждается роль блокирования BM как движущей силы восстановления чувствительности резистентных клеток меланомы к ДНК-повреждающим агентам. Полученные нами результаты позволяют поднять вопрос о существовании нового терапевтического подхода в лечении меланомы.

Д. П. Веевник¹, А. С. Федюлов², Т. Л. Юркович³, Н. К. Юркович³

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА GRADE II–IV С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТЕМОДЕКСОМ

¹УЗ «ГКБ скорой медицинской помощи», Минск, Республика Беларусь;

²УО БГМУ, Минск, Республика Беларусь;

³УНП РУП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь

Введение. Несмотря на постоянное совершенствование хирургии удаления опухолей головного мозга, при использовании хирургического этапа — максимально возможного удаления объемного образования с минимальным повреждением окружающей ткани мозга и с последующим химио/радиотерапевтическим воздействием на резидуальную часть опухоли, сохраняются низкая выживаемость, высокая смертность и инвалидизация пациентов, особенно при опухолях высокой степени злокачественности, в том числе среди социально активной популяции. Сказанное делает очевидным необходимость совершенствования существующих и разработки новых технологий лечения пациентов данной группы.

Цель исследования — повысить эффективность комбинированного лечения пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации путем применения интраоперационной локальной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Открытое, контролируемое, сравнительное, проспективное, рандомизированное исследование с параллельными группами. Отследить конечные точки исследования удалось у 128 пациентов с внутримозговыми опухолями: у 39 в основной и у 89 в контрольной группе. Для локальной ХТ использовали препарат темодекс.

Результаты. Медиана выживаемости пациентов с опухолями Grade III–IV супратенториальной локализации на фоне интраоперационной химиолучевой терапии увеличилась при радикальном удалении опухоли с 44,6 (11,15 мес) до 78,6 нед (19,65 мес) (WW = 12,6; $p = 0,0001$). У пациентов с высокозлокачественными опухолями Grade III–IV при применении химиолучевой терапии безрецидивный период составил 59,0 нед (14,75 мес), тогда как в контроле он был 34,0 нед (8,5 мес) (WW = 26,0; $p = 0,0001$). При этом медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов основной группы с наиболее злокачественными опухолями Grade IV достигала 56,0 нед (14,0 мес), а в контрольной — 31,5 (14,0–100,0) нед (7,875 мес) (WW = 26,2; $p = 0,0001$). Одногодичная кумулятивная доля выживших пациентов с опухолями Grade III–IV в основной группе составила 72,7 %, в контрольной — 20,8 % (WW = 20,6; $p = 0,0001$).

Заключение. Проведенное исследование противоопухолевой активности препарата темодекс в качестве средства для локальной ХТ опухолей Grade II–IV в комбинации с адъювантной химиолучевой терапией указывают на достижение при этом вполне сопоставимых с препаратами глиадел и цисплатин результатов в части повышения общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода.

М. С. Воронцова¹, Н. Б. Морозова¹, Т. А. Кармакова¹, А. А. Панкратов¹, Т. Н. Андреева¹, Е. А. Плотникова¹, Р. И. Якубовская¹, О. А. Сморянова², В. М. Петриев², В. Г. Скворцов², А. А. Розенкранц^{3,4}, Т. А. Слестникова³, Т. Н. Лупанова³, А. С. Соболев^{3,4}

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАДИОКОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ МОДУЛЬНОГО НАНОТРАНСПОРТЕРА, СОДЕРЖАЩЕГО ЛИГАНД — ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА

¹МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва;

²МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск;

³ИБГ РАН, Москва;

⁴Биологический факультет ФГАОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва

Введение. Модульный нанотранспортер (МНТ) — рекомбинантный белок, состоящий из различных модулей, которые обеспечивают возможность присоединения радионуклида, связывание конструкции с поверхностными рецепторами клеток и доставку радиоконъюгата в ядро клетки. Функциональная активность МНТ позволяет сосредоточить повреждающее действие радиации в ткани-мишени.

Цель исследования — медико-биологическое изучение МНТ, содержащего в качестве лигандного модуля эпидермального фактора роста (ЭФР) человека, а в качестве терапевтического радионуклида — эмиттер электронов Оже, индий-111 (¹¹¹In).