

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 нитрозомочевины 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 – стрептозотоцину и ЦП. В отличие от клеток mel II дикого типа, резистентные клетки mel II формировали на матрикеле 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. Веевник<sup>1</sup>, А. С. Федулов<sup>2</sup>, Т. Л. Юрkitович<sup>3</sup>,  
Н. К. Юрkitович<sup>3</sup>*

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

<sup>1</sup>УЗ «ГКБ скорой медицинской помощи», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>УО БГМУ, Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>УНП 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 цисплател результатов в части повышения общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода.

*М. С. Воронцова<sup>1</sup>, Н. Б. Морозова<sup>1</sup>, Т. А. Кармакова<sup>1</sup>,  
А. А. Панкратов<sup>1</sup>, Т. Н. Андреева<sup>1</sup>, Е. А. Плотникова<sup>1</sup>,  
Р. И. Якубовская<sup>1</sup>, О. А. Сморгызова<sup>2</sup>, В. М. Петриев<sup>2</sup>,  
В. Г. Скворцов<sup>2</sup>, А. А. Розенкранц<sup>3,4</sup>, Т. А. Слестникова<sup>3</sup>,  
Т. Н. Лупанова<sup>3</sup>, А. С. Соболев<sup>3,4</sup>*

#### **ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАДИОКОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ МОДУЛЬНОГО НАНОТРАНСПОРТЕРА, СОДЕРЖАЩЕГО ЛИГАНД – ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА**

<sup>1</sup>МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск;

<sup>3</sup>ИБГ РАН, Москва;

<sup>4</sup>Биологический 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 (<sup>111</sup>In).

**Материалы и методы.** Исследование общей токсичности выполнено на мышах и крысах, оценка аллергизирующего действия – на морских свинках, согласно существующим методическим рекомендациям. Противоопухолевая эффективность МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In (в дозах 63, 125 и 250 мкКи) исследована на модели ЭФР-положительного подкожного ксенографта рака мочевого пузыря человека (культура клеток EJ) у мышей *nude*. Фармакокинетика и биораспределение МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In изучены у интактных животных и у мышей-опухоленосителей *ex vivo* методом радиометрического анализа.

**Результаты.** Субстанция МНТ-ЭФР-In (природный изотоп) в эквипарентивной дозе (ЭТД) и 10ЭТД при внутривенном (в/в) и конъюнктивальном введении не вызывает аллергических реакций. По результатам изучения хронической токсичности в дозах 5ЭТД и 10ЭТД МНТ-ЭФР и МНТ-ЭФР-In являются малотоксичными. Мыши удовлетворительно переносят однократное в/в введение МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In в дозах 25–250 мкКи на мышь. При подкожном введении интактным животным, а также при интратуморальном (и/т) введении мышам *nude* с опухолью EJ МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In характеризуется низкой системной абсорбцией и удерживается в месте введения (80–45 % от введенной дозы в интервале 5 мин – 2 сут), преимущественно элиминируется из организма выделительной системой почек. Отношение концентрации радиоактивности в опухоли к данному показателю в органах/тканях мышей на 2-е сутки после и/т введения МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In составляет 34 (почка), 170 (печень), 460 (кость, селезенка), > 1000 (кровь и другие органы). При однократном и/т введении МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In в дозе 250 мкКи торможение роста ксенографта опухоли EJ по сравнению с ЭДТА-<sup>111</sup>In составляет 70–80 % на протяжении 16–33 сут после начала лечения.

**Заключение.** МНТ-ЭФР-<sup>111</sup>In может служить основой для разработки радиофармпрепарата, предназначенного для местного лечения ЭФР-положительных злокачественных опухолей человека.

*Ю.С. Гаврилова, Н.П. Бгатова, А.П. Лыков, А.О. Соловьева, Ю.И. Бородин, В.И. Коненков*

#### ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЛИТИЯ

*НИИКЭЛ, Новосибирск*

**Введение.** Одной из актуальных проблем современной биологии и медицины является проблема подавления опухолевого роста и метастазирования. Для ее решения разрабатываются различные подходы и медицинские технологии, в частности с использованием наноразмерных структур. Известно, что соединения лития могут оказывать влияние на сигнальные пути канцерогенеза и регуляцию клеточного цикла. В последнее время появляются работы, показывающие эффективность использования лития для подавления опухолевого роста.

**Цель исследования** – выявление противоопухолевых эффектов различных форм солей лития.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили *in vitro* на культуре клеток гепатокарциномы-29 (ГК-29) и *in vivo* при инокуляции клеток ГК-29 в область бедра экспериментальным животным – мышам-самцам линии СВА. В каче-

стве агентов, запускающих гибель опухолевых клеток, использовали цитрат и карбонат лития и их наноразмерные формы (10 нм). Определяли жизнеспособность клеток ГК-29 (МТТ-тест) при их культивировании с различными дозами и формами лития, распределение клеток ГК-29 по фазам клеточного цикла (проточная цитофлуориметрия). Проводили фенотипирование клеток ГК-29 на основании морфологических критериев (световая, электронная микроскопия) для выявления клеток-мишеней различных форм лития, а также определяли формы клеточной гибели ГК-29. В эксперименте *in vivo* определяли продолжительность жизни экспериментальных животных, размер опухоли при введении различных форм солей лития и цитостатика, проводили иммуногистохимическое выявление молекулярных маркеров пролиферации, апоптоза, сосудистого русла опухоли.

**Результаты.** Выявлено дозозависимое снижение жизнеспособности клеток ГК-29 при культивировании с исходными и наноразмерными формами карбоната и цитрата лития. На основании морфологических критериев 5 стадий дифференцировки клеток ГК-29 были определены клетки-мишени солей лития. Показано, что клетками-мишенями цитрата лития исходной и наноразмерной форм являются пролиферирующие клетки I и II стадий дифференцировки, а карбоната лития наноразмерной формы – дифференцированные клетки IV и V стадий дифференцировки. Отмечено увеличение продолжительности жизни животных – носителей опухоли при введении различных форм лития, некроз и апоптоз опухолевых клеток, увеличение численности нейтрофилов и макрофагов в опухоли, достоверное уменьшение объемной плотности сосудистой сети.

**Заключение.** Наноразмерные формы солей лития оказывают более выраженные противоопухолевые эффекты в меньших концентрациях, чем их исходные формы, что дает возможность более эффективного использования низких доз препаратов.

*Д.Р. Гафурова<sup>1</sup>, И.В. Гусев<sup>1</sup>, М.А. Щедрина<sup>2</sup>, Е.А. Масловова<sup>3</sup>, Е.М. Егоров<sup>4</sup>, М.А. Коровина<sup>1</sup>, Н.Д. Олтаржевская<sup>1</sup>, Г.Е. Кричевский<sup>1</sup>*

#### ДЕПО-МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА ДЛЯ ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup>ООО «КОЛТЕКС», Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup>ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва

**Введение.** Для наиболее эффективного лечения различных форм рака молочной железы (РМЖ) необходимо соблюдать оптимальный временной интервал между курсами лучевой терапии (ЛТ). В связи с тем, что в 35–40 % случаев встречаются нежелательные осложнения, в том числе послеоперационные (покраснения, отек, боль, серома, гематома, язвы и болевой синдром), необходимо разработать программу сопроводительной терапии для нормализации мягких тканей, при этом предусматривая минимальную системную медикаментозную нагрузку у указанного