

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-¹¹¹In (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-¹¹¹In изучены у интактных животных и у мышей-опухоленосителей *ex vivo* методом радиометрического анализа.

Результаты. Субстанция МНТ-ЭФР-In (природный изотоп) в эквивалентной 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-¹¹¹In в дозах 25–250 мкКи на мыш. При подкожном введении интактным животным, а также при интратуморальном (и/т) введении мышам *nude* с опухолью EJ МНТ-ЭФР-¹¹¹In 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-¹¹¹In составляет 34 (почка), 170 (печень), 460 (кость, селезенка), > 1000 (кровь и другие органы). При однократном и/т введении МНТ-ЭФР-¹¹¹In в дозе 250 мкКи торможение роста ксенографта опухоли EJ по сравнению с ЭДТА-¹¹¹In составляет 70–80 % на протяжении 16–33 сут после начала лечения.

Заключение. МНТ-ЭФР-¹¹¹In 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. Гафурова¹, И.В. Гусев¹, М.А. Щедрина², Е.А. Маслюкова³, Е.М. Егорова⁴, М.А. Коровина¹, Н.Д. Олтаржевская¹, Г.Е. Кричевский¹

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

¹ООО «КОЛЕТЕКС», Москва;

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

³ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ФГБНУ «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

(ослабленного) контингента больных. Поэтому актуальна разработка материалов для местного направленного подведения лекарств к очагу поражения.

Цель исследования — разработать гидрогелевые депо-материалы на основе природного биополимера альгината натрия, обладающего гемостатическими, восстановительными свойствами, с наночастицами серебра (НЧС), полученными биохимическим способом, для лечения и предотвращения лучевых реакций.

Материалы и методы. Созданный гидрогелевый материал (ГМ) испытывался на лабораторных крысах линии Wistar, у которых хирургическим способом с соблюдением условий асептики однотипно формировали обширный дефект мягких тканей площадью 7,0 см². Затем рану заполняли разработанным стерильным ГМ. Контроль осуществлялся на 7-е, 14-е и 28-е сутки, также были успешно проведены токсикологические и технические испытания созданного материала. После получения разрешения этического комитета РНЦРХТ проводились клинические испытания на 3 пациентах с РМЖ, осложненным опухолевой язвой, в комбинации с ЛТ, у 2 — для заполнения полости после эвакуации лимфоцеле с последующей ЛТ, у 1 — после постановки эспандера с целью снижения воспалительных реакций.

Результаты. При патологогистологическом исследовании мягких тканей у крыс при применении ГМ наблюдаются признаки стимулированной репаративной регенерации. Инкорпорирование в альгинат натрия ионов серебра, обладающих антибактериальной активностью, снижает уровень инфицирования раны и синергично активизирует репаративный процесс. ГМ полностью заполняет объемный дефект, его введение удобно и безболезненно. При использовании созданного ГМ для снятия лучевых реакций III степени при лечении РМЖ через 7 дней был замечен положительный результат по ускорению заживления. После применения геля с НЧС при воспалительной реакции после постановки эспандера (ранее была проведена ЛТ) через 3 дня отмечалось прекращение воспаления, боль купировалась, что позволило в ускоренный срок снять швы у больных.

Заключение. Проведенные испытания демонстрируют целесообразность использования ГМ на основе альгината натрия с НЧС в качестве сопроводительного лечения при ЛТ.

Работа проводилась в рамках выполнения гранта РФФИ № 15-29-04847.

*Р.Г. Геворгиз¹, С.Н. Железнова¹, Ю.В. Зозуля²,
И.П. Уваров², А.С. Лелеков¹, М.В. Нехорошев¹*

**ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА
ФУКОКСАНТИНА НА ОСНОВЕ ИНТЕНСИВНОЙ
КУЛЬТУРЫ МОРСКОЙ ДИАТОМЕИ CYLINDROTHECA
CLOSTERIUM (EHRENBURG) REIMANN & LEWIN
В ГАЗО-ВИХРЕВОМ ФОТОБИОРЕАКТОРЕ**

¹ФГБУН «ИМБИ им. А.О. Ковалевского», Севастополь;

²ООО «МикроБиоТехнология», Новосибирск

Введение. Фукоксантин (Фк) — один из наиболее активных каротиноидов морских организмов, на основе которого производят ряд противоопухолевых препаратов. Экспериментально доказана его высокая активность при ингибировании роста опухолевых клеток при раке предстательной

железы, кожи, толстой кишки, лейкемии. Основным сырьем для промышленного получения Фк являются бурые водоросли. Однако низкая концентрация Фк и его неустойчивость при хранении сырья приводит к высокой себестоимости. Одним из путей снижения себестоимости является использование морской диатомеи *Cylindrotheca closterium*. Содержание Фк в ее биомассе достигает 2 % от сухой массы.

Цель исследования — разработка промышленной технологии производства Фк на основе интенсивной культуры *C. closterium* в газо-вихревом фотобиореакторе.

Материалы и методы. Объект исследования — бентосно-планктонная диатомовая водоросль *C. closterium* (Ehrenberg) Reimann & Lewin. Для выращивания культуры использовали газо-вихревую систему культивирования. Объем суспензии — 600 л, освещенность культуры — 7,1 клк. Содержание Фк в *C. closterium* определяли методом тонкослойной хроматографии. Для идентификации Фк получали в кристаллической форме и затем характеризовали методами масс-спектрометрии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Результаты. Среди множества конструкций фотобиореакторов особое место занимает разработка новосибирских ученых — газо-вихревая система культивирования (вихревой аквариум), которая характеризуется безградиентным перемешиванием суспензии, отсутствием «мертвых» зон по всему объему культуры, практически отсутствием эффекта масштабирования при больших объемах суспензии, минимальными затратами энергии для перемешивания, высокой скоростью массообмена, а также простотой конструкции. Использование газо-вихревой системы культивирования позволило получить максимальную продуктивность культуры *C. closterium* до 1,2 г/л или 95 г/(кв. м × сут), что в 3–4 раза превышает показатели других систем культивирования. Максимальная плотность культуры за 18 дней эксперимента достигла 6 г/л сухой биомассы, при этом содержание Фк в биомассе составляло 1 % сухой массы. Таким образом, за время эксперимента было получено 3,6 кг биомассы и 30 г Фк.

Заключение. Результаты проведенных экспериментов показали возможность организации масштабного выращивания *C. closterium* в газо-вихревой системе культивирования и получения Фк с низкой себестоимостью в промышленных масштабах.

*В.П. Герасименя¹, С.В. Захаров¹, А.В. Трезнова¹,
Т.И. Милевич², С.Н. Сушко²*

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ
ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ
ОБЫКНОВЕННОЙ, ОБОГАЩЕННОГО ПРИРОДНЫМИ
АНТИОКСИДАНТАМИ, НА МОДЕЛИ АДЕНОМ
У МЫШЕЙ**

¹ООО «ИНБИОФАРМ», Москва;

²ГНУ ИР НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Введение. Пищевой концентрат мицелия вешенки обыкновенной (ПКМВ), обогащенный природными антиоксидантами, изготовлен путем сухого смешивания пищевого порошка мицелия вешенки обыкновенной (штамм 1137, ВКПМ F-819), аскорбиновой кислоты кристаллической пищевой (Е300) и дигидрокверцетина (ТУ 9190-036-87552538-15).