

крови, разбавляли 0,25 % раствор верапамила гидрохлорида от 1:10 до 1:100000 раз. Модификацию РБТЛ при различной нейрохирургической патологии проводили *in vitro* 0,25 % раствором верапамила гидрохлорида в указанных разведениях. Проводили стандартизацию показателей уровня агрегации клеток крови и количества лимфобластов в целях обнаружения механизма взаимосвязи этих процессов.

Результаты. При повышении уровня агрегации клеток под воздействием высокодозовых разведений верапамила наблюдается активизация процессов бласттрансформации, что подтверждается увеличением количества бластов в клеточной культуре. При понижении уровня агрегации клеток под воздействием низкодозовых разведений верапамила происходит торможение процессов бласттрансформации.

Заключение. Подавление проявлений ОАВ при злокачественных глиомах связано с механизмом угнетения лимфопротективной активности. Верапамил в низких концентрациях способствует понижению уровня агрегации клеток крови, подавлению пролиферативной активности лимфоцитов, что в конечном итоге может помочь в профилактике рецидивов глиом в отдаленном послеоперационном периоде. При любых, самых современных технологиях, включая протонную терапию глиом, необходимо подавление ОАВ.

М.А. Грин¹, И.В. Пантюшенко¹, П.В. Островерхов¹, Е.А. Плотникова², Н.Б. Морозова², А.В. Старовойтова³, А.А. Михайловская³, А.В. Феофанов⁴, М.А. Каплан³, Р.И. Якубовская², А.Г. Мажуга^{5,6}, А.Ф. Миронов¹

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А И НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ИХ ОСНОВЕ

¹ФГБОУ ВПО «МИТХТ им. М.В. Ломоносова», Москва;

²МНИИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва;

³МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск;

⁴ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва;

⁵ФГАОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва;

⁶НИТУ МИСИС, Москва

Введение. Способность тиолов обратимо окисляться с последующим восстановлением дисульфидной связи с помощью внутриклеточного глутатиона (GSH) лежит в основе действия многих серосодержащих препаратов. Включаясь в цепь окислительно-восстановительных процессов в опухолевых клетках, дисульфиды снижают уровень GSH в них, делая клетки уязвимыми к окислительному стрессу.

Цель исследования. В настоящей работе получены бактериопурпуринимиды с остатками биогенных серосодержащих молекул, а также наноструктурированные фотосенсибилизаторы (ФС) на основе наночастиц (НЧ) золота с целью изучения их фотоиндуцированной цитотоксичности, биораспределения в организме и фотодинамической эффективности.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели опухолевого роста и для изучения фотоиндуциро-

ванной противоопухолевой активности методом фотодинамической терапии использована саркома 37 (S37), которая хорошо изучена, легко прививается иммунокомпетентным мышам F₁ и метастазирует по лимфогенному пути. Соответственно, исследования *in vitro* проведены на клеточной культуре того же гистогенеза – S37. Фотодинамическая эффективность полученных ФС также изучена на крысах с саркомой М-1.

Результаты. Получено новое серосодержащее производное бактериохлорофилла *a*, представляющее собой N-аминобактериопурпуринимид с липоевой кислотой, и его наноструктурированная форма. Сравнение биологических свойств свободного ФС и иммобилизованного на НЧ золота ФС-Аи в экспериментах на крысах с саркомой М-1 показало, что иммобилизация увеличивает время циркуляции ФС-Аи в кровотоке и повышает его тропность к опухоли. Для бактериопурпуринимида с остатком цистамина (дисульфобПИ) показана дозозависимая фотодинамическая эффективность: увеличение дозы ФС до 5,0 мг/кг приводит к 100 % торможению роста опухоли и 100 % излеченности животных-опухоленосителей. Эксперименты по изучению фотодинамической эффективности дисульфобПИ, выполненные на крысах с саркомой М-1, показали 100 % регрессию опухоли при дозе ФС 2,5 мг/кг, дозе света 300 Дж/см² и интервале между введением и облучением 3 ч.

Заключение. Показано, что серосодержащие бактериопурпуринимиды в свободном состоянии и иммобилизованные на НЧ золота обладают высокой фотоиндуцированной противоопухолевой активностью как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* и являются перспективными ФС для фотодинамической терапии злокачественных новообразований.

Е.Г. Громова, Н.В. Любимова, О.М. Вотякова, Ю.С. Тимофеев, Л.С. Кузнецова

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ

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

Введение. Избыточная продукция свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) и их накопление в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями являются частой причиной декомпенсированной почечной недостаточности, что определяет тактику лечения и прогноз основного заболевания.

Цель исследования – изучение эффекта селективной элиминации СЛЦ у пациентов с моноклональными гаммапатиями и почечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование вошли 8 больных множественной миеломой, 2 пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и 1 больной с макроглобулинемией Вальденстрема. В сыворотке крови больных с моноклональными гаммапатиями определяли концентрацию СЛЦ (Freelite, Binding Site). У 9 из 11 пациентов выявлена острая почечная недостаточность (ОПН) III–IV стадий по шкале RIFLE, у всех – гиперпродукция СЛЦ. Уровень креатинина у больных с ОПН составлял 263–764 мкмоль/л,

к-СЛЦ — до 74904 мг/л и l-СЛЦ — до 34784 мг/л. Пациентам выполняли селективную элиминацию СЛЦ с применением гемофильтра ЕМис2 и клиренсом к- и l-СЛЦ 38 и 32 мл/мин соответственно, с одновременной противоопухолевой терапией в соответствии с принятыми стандартами.

Результаты. За время исследования пациентам было проведено от 5 до 38 сеансов гемодиализа (ГД) с использованием фильтров ЕМис2 с возможностью селективного удаления к- и l-СЛЦ. У ряда больных с клинически значимой гиперпарапротеинемией параллельно выполняли плазмофильтрацию с удалением до 1,5 л плазмы за 1 процедуру. Установлено, что в процессе 1 сеанса ГД удавалось удалить от 250 до 196000 мг СЛЦ. Максимальное количество СЛЦ, которое получалось элиминировать в ходе всего курса лечения, достигало 1090 г. Десяти пациентам удалось провести адекватную противоопухолевую терапию без редукции доз лекарственных средств. На фоне проводимой терапии у 8 больных с почечной недостаточностью был зарегистрирован значимый клинический и биохимический ответ, в том числе у 5 пациентов почечная функция восстанавливалась до диализ-независимой (I–II стадии по шкале RIFLE). У 9 пациентов на фоне сочетанной терапии отмечалось клинически значимое снижение концентрации СЛЦ.

Заключение. Экстракорпоральная детоксикация с селективной элиминацией СЛЦ при использовании фильтра ЕМис2 позволяет достичь положительной динамики клинических и биохимических показателей, снизить уровень СЛЦ и оптимизировать уровень азотемии, что расширяет возможности адекватной противоопухолевой терапии.

*Е.А. Губарева, А.В. Панченко, М.А. Майдин,
Е.И. Федорос, М.Л. Тындык*

СНИЖЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИОТЕРАПИИ НА ЭПИТЕЛИЙ ТОНКОЙ КИШКИ МЫШЕЙ С ПОМОЩЬЮ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Препараты, используемые для химиотерапии (ХТ) злокачественных опухолей, оказывают токсическое действие на все пролиферирующие клетки организма. Слизистая оболочка тонкой кишки — наиболее быстро обновляющаяся ткань в организме человека, с чем связаны сопутствующие ХТ гастроинтестинальные побочные эффекты, в основе которых лежат гибель пролиферирующих клеток, потеря ворсинок и гибель крипт, сопровождаемая воспалительной реакцией. Препараты, используемые для снижения токсичности ХТ, не должны уменьшать эффективность цитостатика и способствовать росту опухолевых клеток. Перспективными в этом отношении являются природные вещества, относящиеся к полифенолам и обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и противоопухолевым действием. Исследуемые препараты ВРС-1 и ВРС-2 содержат гуминовые вещества, обогащенные полифенольными соединениями, и микроэлементы.

Цель исследования — оценить выживаемость крипт тощей кишки мыши при терапии 5-фторурацилом (5-ФУ)

и профилактическом введении полифенольных препаратов ВРС-1 и ВРС-2.

Материалы и методы. Исследование проведено на 49 мышак-самцах SHR возрастом 2 мес. Животные были разделены на 4 группы, 3 из которых получили 5-ФУ (внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг дважды с интервалом в 6 ч), 2 группы в течение 5 дней перед этим получали внутривенно препараты ВРС-1 (0,885 мг/кг) и ВРС-2 (11,8 мг/кг). Контрольная группа получала растворитель в соответствующем режиме. На 5-е сутки после введения 5-ФУ всех животных подвергли эвтаназии. Мышей вскрывали и фиксировали в 10 % забуференном формалине тощую кишку, из различных участков которой затем вырезали кольца 4–5 мм и подвергали гистологической проводке. Далее на микротоме делали поперечные срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Выживаемость крипт оценивали по методике Withers и Elkind (1970). Подсчитывали количество жизнеспособных крипт (не менее 10 клеток с базофильным ядром, лежащих рядом) не менее чем на 6 поперечных срезах. Статистическую оценку полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. У всех мышей, получивших 5-ФУ, наблюдались гибель части крипт, укорочение или потеря ворсинок, хроническая воспалительная реакция в слизистой оболочке кишки. В контрольной группе среднее число крипт составило $135,91 \pm 13,38$, в группах 5-ФУ — $115,70 \pm 13,42$ ($p = 7,087$). Введение полифенольных препаратов статистически достоверно уменьшало степень повреждения кишечной слизистой оболочки по сравнению с группой, получавшей только цитостатик (ВРС-1: $126,03 \pm 17,63$; $p = 0,0002$; ВРС-2: $123,38 \pm 15,99$; $p = 0,003$).

Заключение. Полифенольные препараты ВРС-1 и ВРС-2 являются перспективными средствами сопроводительной терапии пациентов, получающих цитостатики.

*И.Д. Гулякин¹, А. В. Ланцова¹, Е. В. Санарова¹,
Л.Л. Николаева¹, Н.А. Оборотова^{1,2}, Е.В. Игнатьева¹,
Н.А. Дмитричева¹, И.В. Ярцева¹, З.С. Шпрых¹*

ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛХС-1208 В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, Москва

Введение. В лаборатории разработки лекарственных форм РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана лиофилизированная лекарственная форма (ЛФ) на основе ЛХС-1208 — соединения из класса индолокарбазолов. Для качественного анализа состава лиофилизированных ЛФ и их компонентов широко применяется метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ), отличающийся простотой и экспрессностью. Данный метод предложен для идентификации действующего вещества в ЛФ ЛХС-1208.

Цель исследования. Идентификация ЛХС-1208 в лиофилизированной ЛФ методом ТСХ.

Материалы и методы. ЛХС-1208, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 9 мг (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), пластины ПТСХ-АФ-В-УФ (Сорбфил, Россия); органические растворители. Содержимое флако-