

нораздражающего действия. Препарат обладает слабыми аллергизирующими свойствами.

*О.И. Коняева, Н.Ю. Кульбачевская, Н.П. Ермакова,
В.А. Чалей, И.Б. Меркулова, Т.В. Абрамова, А.В. Смирнова,
Е.Ю. Григорьева, А.А. Сергеев, К.А. Сережин, В.М. Бухман*

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ^{18}F -FCh (^{18}F -ФТОРМЕТИЛХОЛИН)

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

Введение. ^{18}F -FCh (^{18}F -фторметилхолин) произведен на базе циклотронной радиохимической лаборатории отделения позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) РОНЦ им. Н.Н. Блохина, является воспроизведенным радиофармацевтическим препаратом.

Цель исследования — доклиническое изучение общетоксического действия диагностического препарата ^{18}F -FCh на лабораторных животных.

Материалы и методы. В работе использованы животные обоего пола: 96 мышей линии BDF1, 72 крысы линии Wistar, 40 неинбредных крыс, 8 собак породы английский бигль, 6 кроликов породы шиншилла и 60 морских свинок. Дозы животным рассчитывали с учетом весовых коэффициентов, исходя из принятых доз введения человеку — 400 МБк/человека — диагностическая доза (ДД). Параллельно мышам группы сравнения вводили немеченый FCh в дозах, эквивалентных 60 и 1200 ДД по основному веществу. В опытах по острой токсичности максимальные вводимые дозы превышали ДД в 60 раз; в опытах по субхронической токсичности (3-кратно ежедневно внутривенно) на крысах суммарные дозы соответствовали 1, 30 и 60 ДД и на собаках — 1 и 60 ДД.

Результаты. ^{18}F -FCh при однократном внутривенном введении самцам и самкам мышей и крыс не вызывал гибели животных. Внешние проявления интоксикации и половые различия отсутствовали. Установлена хорошая переносимость животными ^{18}F -FCh при многократном применении в дозах, превышающих ДД в 30 и 60 раз. Многократное применение ^{18}F -FCh не оказывало влияния на функциональное и морфологическое состояние практически всех органов и тканей животных. У собак ^{18}F -FCh в дозе, соответствующей 60 ДД, вызывал количественные и качественные изменения электрической активности сердца (уменьшение числа сердечных сокращений, увеличение интервалов QT, PQ и инверсию зубца Т). Обнаружение на 30-е сутки небольшого количества гиперэозинофильных волокон в миокарде собаки, получившей ^{18}F -FCh в суммарной дозе, соответствующей 60 ДД, является морфологическим подтверждением гипоксии миокарда. Эти изменения могут считаться проявлением кардиотоксичности. Соединение ^{18}F -FCh не обладает местнораздражающим действием как на 3-и, так и на 15-е сутки после однократного внутривенного введения кроликам. Соединение ^{18}F -FCh обладает слабыми аллергизирующими свойствами. Установлено предельное содержание бактериальных эндотоксинов для соединения ^{18}F -FCh — не более 17,5 ЕЭ/мл, которое было рекомендовано для внесения в проект ФСП.

Заключение. Полученные результаты доклинического изучения токсичности соединения ^{18}F -FCh позволяют рекомендовать его для клинического применения.

*О.В. Короткова, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова,
Д.В. Табаков, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич,
Л.В. Демидов, З.Г. Кадагидзе*

СУБПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ В ПРОЦЕССЕ ТАРГЕТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

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

Введение. В настоящее время в мире проводятся интенсивные исследования по определению роли «контрольных точек иммунитета» — молекул, экспрессирующихся на определенных субпопуляциях лимфоцитов и являющихся мишенями для таргетной иммунотерапии. Разработаны препараты, направленные против CTLA-4, PD1 и др., однако их воздействие на субпопуляцию иммунокомпетентных клеток требует дополнительного изучения.

Цель исследования — изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в процессе терапии ипилимумабом.

Материалы и методы. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом многопараметрового цитофлуориметрического анализа до и после 4 введений ипилимумаба (3 мг/кг каждые 21 день). В исследование были включены 53 пациента с диссеминированной меланомой. В качестве контрольных образцов использовали периферическую кровь 39 практически здоровых доноров. Больные были разделены на 2 группы: 1-я — со стабилизацией процесса ($n = 22$) и 2-я — с прогрессированием заболевания ($n = 31$). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Sigma Plot 11.0 for Windows.

Результаты. Выявлено, что количество $\text{CD}3^+$ Т-клеток после лечения у пациентов 1-й группы возросло по отношению к исходному уровню и статистически значимо отличалось от такового во 2-й группе ($77,3 \pm 11,2$ и $70,4 \pm 11,5$ соответственно; $p = 0,04$). Количество $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ Т-клеток у больных 1-й группы до и после лечения было в пределах нормы, в отличие от пациентов 2-й группы, у которых и до и после лечения количество этих клеток было статистически значимо ниже контрольных значений. Также в 1-й группе нормализовалось соотношение $\text{CD}4/\text{CD}8$. Цитотоксический потенциал $\text{CD}8^+$ -лимфоцитов во 2-й группе был статистически значимо выше контроля и до и после лечения, а в 1-й группе после лечения он несколько снизился. У пациентов 1-й группы отмечалась тенденция к снижению количества НКТ-клеток ($\text{CD}3^+\text{CD}16^+\text{CD}56^+$). Во 2-й группе количество эффекторных клеток памяти с фенотипом $\text{CD}8^+\text{CD}11b^+\text{CD}28^+$ возросло после лечения ($9,2 \pm 8,4$ и $15,2 \pm 12,8$), а в 1-й группе оно было статистически значимо выше контроля и до и после лечения ($11,4 \pm 9,6$ и $15,8 \pm 11,1$). В то же время в 1-й группе количество регуляторных клеток $\text{CD}8^+\text{CD}11b^- \text{CD}28^-$ до лечения было выше контрольных значений, а после лечения снизилось до уровня контроля и стало статистически значимо ниже, чем до лечения ($15,7 \pm 11,6$ и $9,7 \pm 4,1$; $p = 0,04$). Во 2-й группе количество этих клеток было практически на одном