

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 -фторметилхоллин) 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

уровне и до и после лечения и не отличалось от контроля ($10,8 \pm 7,0$; $11,68 \pm 7,0$ и $9,3 \pm 7,2$ соответственно). В 1-й группе статистически значимо повышено количество CD25⁺-лимфоцитов как до, так и после лечения по сравнению с контролем. В то же время число регуляторных клеток CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg} в обеих группах находилось в пределах контрольных значений.

Заключение. Изучен субпопуляционный состав периферической крови больных меланомой в процессе терапии ипилимумабом.

*Л.И. Корытова, Е.В. Власова, А.В. Павловский,
Г.Л. Васильев, А.В. Козлов*

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. В 2014 г. в РФ зарегистрировано 14 796 новых случаев заболевания раком поджелудочной железы (РПЖ), из них > 70 % на момент установления диагноза — III–IV стадии. На момент установления диагноза 30 % больных нерезектабельны, даже при отсутствии дистальных метастазов.

Цель исследования. Для повышения эффективности комбинированной химиолучевой терапии проведен анализ применения конформной лучевой терапии (КЛТ) в режиме среднего фракционирования и регионарной химиотерапии больных местно-распространенным РПЖ без отдаленных метастазов.

Материалы и методы. За 2013–2014 гг. данное лечение проведено 27 пациентам с гистологически верифицированным местно-распространенным РПЖ. Включение в исследование проводилось на основании физикального осмотра, чрескожной трепан-биопсии под ультразвуковым контролем, мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, диагностической ангиографии (ДАГ). По локализации опухолевого процесса: головка и тело поджелудочной железы с вовлечением устья чревного ствола или начального отдела верхней брыжеечной артерии — 18 больных, хвост поджелудочной железы с сегментарным поражением общей печеночной артерии — 9 больных. Лечение проводилось в 2 этапа. На первом этапе выполнялась ДАГ для определения степени вовлечения сосудов в опухолевый процесс. После диагностики катетер устанавливался в чревном стволе для проведения регионарной химиотерапии Гемзаром — 1000 мг/м², длительность инфузии 2 ч. Второй этап — проведение КЛТ на область поджелудочной железы в многопольном статическом режиме, разовая очаговая доза 3 Гр, $n = 17$, до эквивалентной суммарной очаговой дозы 62 Гр. Для каждого пациента было изготовлено индивидуальное фиксирующее устройство — матрац. Качество укладки контролировалось системой визуализации рентгеновского объемного изображения (XVI). Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Elekta Axesse. Срок наблюдения составил 6–12 мес.

Результаты. За период наблюдения стабилизация была достигнута у 10 пациентов, частичный регресс — у 8, выраженность болевого синдрома уменьшилась у 5, в том числе у 2 больных с изолированным поражением общей печеночной артерии удалось произвести оперативное лечение, оба

пациента живы в срок 12 и 18 мес без признаков рецидивирования заболевания, умерли 6 пациентов. Осложнения: лейкопения I–II степени — 4 больных, анемия I–II степени — 4 и тромбоцитопения I–II степени — 6 пациентов.

Заключение. Комбинированная терапия с применением регионарной химиотерапии Гемзаром 1000 мг/м² и КЛТ является безопасным и эффективным методом, повышающим качество жизни больных местно-распространенным РПЖ без отдаленных метастазов.

*С.Н. Корякин, С.Е. Ульяненко, Е.В. Исаева,
Е.Е. Бекетов, М.В. Трошина*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФОТОН-ЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ НА КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ И ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

*МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИРЦ
Минздрава России, Обнинск, Калужская область*

Введение. Исследования, направленные на повышение эффективности фотон-захватной или других бинарных методов лучевой терапии, в последние годы интенсивно развиваются. Особое внимание уделяется оценке величины вклада фотон-захватных событий в суммарную поглощенную дозу при облучении биологических объектов рентгеновским излучением.

Цель исследования — определение биологической эффективности рентгеновского излучения в сочетании с фотон-захватными событиями на клеточной культуре и животных-опухоленосителях.

Материалы и методы. Исследование зависимости развития фотон-захватных реакций от дозы рентгеновского излучения (2–10 Гр) проводили по тесту клоногенной активности клеток мышины меланомы В-16, культивируемых в питательной среде с добавлением золотосодержащего нанокompозита (концентрация золота 100 мкг/мл), предоставленного компанией «МАРТИНЕКС» (Москва). Значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) рассчитывали по уровню 10 % выживаемости клеток. Также проводили эксперименты на крысах с привитой опухолью — саркомой М-1. Дозы локального облучения — 28, 32 и 36 Гр для групп животных без введения в опухоль золотосодержащего соединения. При однократном введении в опухоль золотосодержащего нанокompозита (4 мг золота на опухоль) за 15 мин до облучения доза составила 28 Гр. Оценивали противоопухолевую эффективность по критерию подавления роста опухоли и проявлению кожных реакций. Облучение культуры клеток и животных проводили на рентгеновской установке для обработки крови — СОУК. Источники излучения — 2 рентгеновские трубки, установленные в излучателях РАП 220–5, напряжение на аноде 180 кВ, средний ток 5 мА. Мощность дозы облучения составляла 1,3 Гр/мин.

Результаты. В опытах *in vitro* инкубация клеток мышинной меланомы В-16 в течение 24 ч перед облучением в среде с содержанием золота 100 мкг/мл дает значение коэффициента ОБЭ по тесту 10 % выживаемости клеток — 1,5. В опытах *in vivo* воздействие рентгеновского излучения в дозе 28 Гр в сочетании с введением золотосодержащего соединения позволило получить противоопухолевый эффект, равный возникающему после локального облучения