

что при регулярном использовании нуклеиновых препаратов происходит восстановление показателей иммунитета до нормы в течение 6 мес у больных 1-й группы, в течение года — у пациентов 2-й группы.

Заключение. Выраженный иммуномодулирующий эффект применения нуклеиновых препаратов способствует длительному безрецидивному течению заболевания.

*И.В. Паниченко, И.Б. Зборовская, В.Н. Богатырёв,
М.И. Нечушкин, Е.С. Макаров*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЛЕЦИЙ В ХРОСОМНЫХ ЛОКУСАХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

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

Введение. Неудовлетворительные отдаленные результаты лечения больных раком яичников являются основанием для поиска новых биологических маркеров — предикторов течения заболевания у данной категории пациентов.

Цель исследования — определить потерю гетерозиготности и микросателлитную нестабильность в зонах локализации генов-супрессоров, ассоциированных с развитием и прогрессией рака яичников.

Материалы и методы. В опухолях 80 больных оценивали генетическую нестабильность (потерю гетерозиготности) в 5 хромосомных локусах (1p32–36, 7q31.1–3, 11p15, 17q12–21, 18q21–23) с использованием 19 микросателлитных маркеров с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Делеции в локусах 7q31–53, 11p15, 17q12–21 возникают чаще в злокачественных опухолях по сравнению с пограничными и доброкачественными новообразованиями, что, по нашему мнению, указывает на наличие в этих областях генов-супрессоров, являющихся одним из звеньев канцерогенеза. Чаще всего потери гетерозиготности обнаружены в локусе 17q12–21 (77,8 %), а реже всего — в 1p32–36 (20,4 %). Высокая частота делеций в локусе 17q12–21 может свидетельствовать о том, что ген *BRS41* вовлечен в канцерогенез не только наследственных, но и спорадических форм рака яичников. Невысокая, близкая к фоновой потеря гетерозиготности в локусах 1p32–36, 18q21–23 практически исключает наличие в этих областях генов, участвующих в канцерогенезе при раке яичников. При анализе зависимости количества делеций с учетом стадии заболевания выявлена тенденция увеличения потери гетерозиготности практически во всех изучаемых локусах при III–IV стадиях болезни. Не выявлено корреляции между степенью дифференцировки опухолей и количеством делеций во всех изучаемых локусах. При анализе результатов 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказалось, что имеются достоверные различия между группами пациентов, в опухоли которых определялись делеции и без таковых в локусах 11p15 и 17q12–21.

Заключение. Полученные данные о различиях в частоте потери гетерозиготности в злокачественных новообразованиях яичников позволяют более полно охарактеризовать отдельные гистологические типы опухолей с молекулярно-генетической точки зрения, определить локусы, содержащие онкогены и гены-супрессоры, участвующие в канцерогенезе при раке яичников, с клини-

ческой точки зрения — выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом.

А.А. Панкратов¹, Т.Н. Андреева¹, Р.И. Якубовская¹,

А.Д. Каприн¹, А.А. Конарев², Т.В. Якунина², Е.А. Лукьянец²

ПРЕПАРАТ ЛИМФОТЕСТ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ

Минздрава России, Москва;

²ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва

Введение. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы у больных злокачественными новообразованиями значительно повышает риск дальнейшей генерализации опухолевого процесса и снижает безрецидивную выживаемость. Нами разработан оригинальный препарат Лимфотест, предназначенный для интраоперационной визуализации сторожевых лимфатических узлов, на основе соединения из группы дисульфопроизводных диаминотрифенилметановых красителей, отличающийся от зарубежного аналога препарата Лимфазурин (не зарегистрирован в России) положением сульфогрупп в бензольном кольце — внутренняя/натриевая соль N-[4-(4-диэтиламинофенил)-(2,4-дисульфопенилметил)-2,5-циклогексанидилен-1]-N-этилэтаминий гидроксида. Предлагаемое соединение спектрально практически не отличается от Лимфазурина, однако гораздо более доступно и обладает высокой лимфотропностью.

Цель исследования. Разработка лимфотропного препарата Лимфотест, позволяющего осуществить интраоперационную визуализацию путей лимфооттока от первичного опухолевого очага и сторожевых лимфатических узлов.

Материалы и методы. Исследования проводили на неинбредных крысах-самцах и мышах-гибридах линии F1 с саркомой S37. Опухоль прививали на наружную поверхность бедра, по 5 млн клеток на мышь. Препарат Лимфотест в концентрации 1 % вводили под кожу бедра (крысам), а также интратуморально и по периметру опухолевого узла (мышам с S37) в объеме от 0,15 до 0,20 мл. Через 10 мин после введения препарата животных подвергали эвтаназии путем передозировки эфира для наркоза и исследовали регионарные лимфатические узлы.

Результаты. При изучении диагностической эффективности препарата Лимфотест на интактных крысах и мышах с саркомой S37 (метастазирует в лимфатические узлы) показано, что после подкожного (крысам) или интратуморального (мышам с S37) введения препарата в концентрации 1 % в объеме 150–200 мкл лимфатические узлы и пути лимфооттока регионарной зоны окрашивались в интенсивно синий цвет и легко визуализировались. В пилотных токсикологических исследованиях на мышах установлено, что подкожное введение препарата в дозах от 25 до 500 мг/кг, — превышающих предполагаемую максимальную дозу для человека, равную 0,5 мг/кг, в 50–1000 раз, не приводило к гибели животных. Препарат Лимфотест в концентрации 1 % при однократном подкожном введении не оказывал местно-раздражающего действия.

Заключение. Разработан оригинальный препарат Лимфотест на основе соединения из группы дисульфопроиз-

водных диаминотрифенилметановых красителей, предназначенный для визуализации сторожевых лимфатических узлов; в пилотных исследованиях *in vivo* показана его диагностическая пригодность и безопасность.

Н.В. Пашенко, Е.В. Давыдов

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ветеринарная клиника «РосВет», Москва

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) — группа злокачественных опухолей, происходящих из мезенхимальных тканей. Они относительно редко метастазируют, инвазируют в окружающие ткани, а также рецидивируют после удаления, особенно если удаление проведено не радикально, что актуально для опухолей сложной локализации (например ротовой полости, головы и т. п.). Особенно сложно лечить СМТ, расположенные в ротовой полости, так как при данной локализации невозможно сделать необходимый захват здоровой ткани. При хирургическом удалении опухолей ротовой полости проводят иссечение новообразования с окружающими тканями и зачастую с костями, делая реконструкцию челюсти имплантами. Мы применили метод фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения пациентов с СМТ в области ротовой полости.

Цель исследования — оценить возможности ФДТ для лечения СМТ ротовой полости в качестве органосохраняющего метода.

Материалы и методы. Пациентами были мелкие домашние животные (собаки, кошки) со спонтанно возникшими СМТ (в основном фибросаркома); выбор пал именно на этих животных, так как биологическое поведение опухолей у них наиболее приближено к биологическому поведению образований у человека (в отличие от перевиваемых опухолей). Пациенты — кошки ($n = 6$) и собаки ($n = 3$) в возрасте от 8 до 17 лет, диаметр опухоли — 1–3 см; образования плотные, «спаяны» с подлежащими тканями, расположены на слизистой оболочке ротовой полости — деснах, щеках верхнем небе. Фотосенсибилизатор — фотодитазин. Источник лазерного излучения — 662 ± 2 нм, максимальная мощность — 1,5 Вт.

Результаты. ФДТ проводили с фотодитазин (хлорин еб) в дозе 1 мг/кг, который вводился за 3 ч до облучения. Доза облучения составляла от 300 до 400 Дж. Опухоль, как правило, уменьшалась после 1-го сеанса, подвергалась некрозу и отторжению (частично или полностью). Чаще всего для полного регресса требовалось провести от 3 до 5 сеансов облучения (в зависимости от размера образования). Период наблюдения за пациентами составляет на данный момент от 6 до 42 мес.

Заключение. Таким образом, ФДТ возможно применять как самостоятельную методику для лечения СМТ ротовой полости в качестве альтернативы хирургическому вмешательству и лучевой терапии. Также возможно комбинировать ФДТ и оперативное лечение. Применение ФДТ в неоадьювантном режиме позволяет уменьшить размер опухоли, отделить ее от подлежащих тканей, что дает возможность для проведения органосохраняющих операций, увеличивает безрецидивный период и улучшает прогноз заболевания.

Э.Р. Переверзева¹, Н.В. Ерёмкин¹, М.И. Трещалин¹, В.Ю. Балабаньян², В.А. Разживина², С.Э. Гельперин², И.Д. Трещалин¹

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИН НАНОСОМАЛЬНЫЙ

¹ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва;

²ООО «Технология лекарств», Москва

Введение. Известно, что вспомогательные вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность и токсические свойства лекарственных средств. Для направленного транспорта доксорубина через гематоэнцефалический барьер был создан препарат НаноДокс, представляющий собой сложную наносомальную лекарственную форму на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (ПЛГА), в состав которой в качестве стабилизатора входит поливиниловый спирт (ПВС), а в качестве растворителя используется 1 % водный раствор коллифора (КФ).

Цель исследования — изучение влияния вспомогательных веществ на токсичность лекарственной формы препарата Доксорубин наносомальный (НаноДокс) (ООО «Технология лекарств», Россия).

Материалы и методы. Исследования проведены на кроликах породы советская шиншилла. ПЛГА-ПВС и КФ вводили внутривенно в краевую вену уха ежедневно в течение 30 дней в разовой дозе, эквивалентной дозе вспомогательных веществ и растворителя, которую получает кролик при введении лекарственной формы НаноДокс в 1/30 лечебной дозы (LD_{50}) и максимальной потенциальной дозы (МПД). Параметры исследования: изменение массы тела, массовые коэффициенты внутренних органов, ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, суточный диурез, клинический анализ мочи, патоморфологическое исследование органов и тканей.

Результаты. Установлено, что введение ПЛГА-ПВС и КФ в дозе, эквивалентной МПД, не оказывает влияния на клинические показатели и структуру органов и тканей животных. При патоморфологическом исследовании изменения под действием высоких доз ПЛГА-ПВС найдены в печени, почках, селезенке, лимфатических узлах и желудке. В почках они затрагивают главным образом клубочковую систему. В печени, селезенке и лимфатических узлах изменения не носят деструктивного характера, а связаны с активацией и перераспределением макрофагально-моноцитарных и лимфоидных элементов. 30-дневное введение КФ в дозе, суммарно эквивалентной LD_{50} , вызывает морфологические изменения в печени, почках, тимусе, лимфатических узлах и желудке. Изменения в печени, по-видимому, связаны с накоплением КФ в гепатоцитах. Реакция лимфатических узлов выражается в резком увеличении макрофагальных элементов в корковой и мозговой зоне. В лимфоидной ткани тимуса и слизистой оболочке желудка под действием растворителя возникают явления атрофии. Повреждающее действие КФ на ткань почки является наиболее значимым, так как оно затрагивает как канальцевую, так и клубочковую системы.