

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 (ЛД₅₀) 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 ЛД₅₀, 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.

Заключение. При значительных передозировках наносомальной лекарственной формы доксорубина вспомогательные вещества и растворитель могут вносить вклад в развитие гепато- и нефротоксичности, а также в возникновение атрофических изменений в слизистой оболочке желудка.

Э.Р. Переверзева¹, И.Д. Трещалин¹, Е.В. Возняковская¹, Т.Б. Переверзева¹, Д.Г. Козлов², С.В. Яроцкий²

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРОЛИКОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ РЕКОМБИНАНТНОЙ
БИОМОДИФИЦИРОВАННОЙ
L-АСПАРАГИНАЗЫ WAS79**

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

²ФГУП ГосНИИгенетика, Москва

Введение. L-аспарагиназы широко используются в химиотерапии лейкозов. Однако побочное действие этих препаратов значительно ограничивает возможности их клинического применения. Это определяет необходимость создания новых препаратов L-аспарагиназы, обладающих сниженной токсичностью за счет невысокой L-глутаминазной активности. В ГосНИИгенетика был сконструирован химерный вариант Was79 модифицированной L-аспарагиназы *Wolinella succinogenes*, который имеет пониженный уровень глутаминазной активности.

Цель исследования — изучение морфологических проявлений токсического действия L-аспарагиназы Was79 на кроликах в субхроническом эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 кроликах породы шиншилла. Препарат вводили внутривенно ежедневно в течение 15 дней с интервалом 24 ч в разовых дозах, составляющих 1 и 5 терапевтических. На 1-е и 15-е сутки по окончании курса введений по 5 животных из группы подвергали эвтаназии. Участки внутренних органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. При применении L-аспарагиназы в дозе, составляющей 1 терапевтическую, возникают умеренные морфологические изменения в печени, почках, селезенке и поджелудочной железе. Структура печени, селезенки и поджелудочной железы полностью восстанавливается к концу эксперимента. При введении L-аспарагиназы в дозе, пятикратно превышающей терапевтическую, гепатотоксические свойства препарата морфологически проявляются сразу после курса введений в виде некроза гепатоцитов вокруг портальных трактов и центральных вен печеночных долек и сохраняются в течение 2 нед по его окончании. Превышение терапевтической дозы в 5 раз приводит к возникновению дистрофических, атрофических и деструктивных изменений во всех зонах почек, вызывает глубокие атрофические изменения лимфоидной ткани селезенки, тимуса и лимфатических узлов. В течение месяца происходит частичная репарация структуры этих органов. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка носят очаговый характер и проявляются в изменении соотношения клеточных элементов в железах и повреждении покровно-ямочного эпителия. Повреждающее действие препарата на ткань поджелудочной железы проявляется не у всех жи-

вотных. У отдельных особей его применение в высокой дозе вызывает некроз ацинусов, кровоизлияние и гибель отдельных клеток в островках Лангерганса.

Заключение. Изменения структуры внутренних органов крыс зависят от величины примененной дозы. При применении высоких доз препарата следует учитывать возможность возникновения деструктивных изменений в печени, почках, поджелудочной железе и желудочно-кишечном канале, а также гипоплазии лимфоидной ткани.

А.Д. Перенков, Д.В. Новиков, А.В., В.В. Новиков
**УРОВЕНЬ МАТРИЧНОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ
КИСЛОТЫ ГЕНА CD38 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ
С МЕТАСТАЗАМИ**

ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

Введение. Белок, кодируемый геном *CD38*, обладает НАД-гидролазной активностью, является маркером активации лимфоцитов и участвует в клеточной адгезии. Для гена *CD38* описано 2 формы матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) — полноразмерная и усеченная (альтернативная) с делецией 3-го экзона. мРНК альтернативной формы *CD38* кодирует полипептид-антагонист полноценного белка CD38. Его присутствие может снижать вероятность диапедеза клеток иммунной системы и передачи внутриклеточных сигналов, что в конечном итоге приводит к снижению их функциональной активности. Экспрессия молекулы CD38 на мембране клеток используется в качестве прогностического и диагностического маркера при онкогематологических заболеваниях. Однако в литературе недостаточно представлены данные об уровне мРНК гена *CD38* в периферической крови больных раком толстой кишки (РТК).

Цель исследования — изучить уровень обеих форм мРНК гена *CD38* в периферической крови больных РТК, у которых обнаружены метастазы и у больных РТК без метастазов.

Материалы и методы. В работе использовали 47 образцов периферической крови от больных РТК, у которых не обнаружены метастазы, 25 образцов периферической крови больных РТК с метастазами и 86 образцов периферической крови здоровых доноров. Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Уровень мРНК гена *CD38* исследовали с помощью мультиплексного «TaqMan» варианта полимеразной цепной реакции в реальном времени. Измерение уровня мРНК гена *CD38* проводили относительно референтного гена *UBC*.

Результаты. Уровень полноразмерной формы мРНК *CD38* в крови больных РТК с метастазами был в 1,5 раза ($p < 0,05$), а альтернативной — в 2 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных без метастазов. Повышение уровня альтернативной формы мРНК *CD38* у больных с метастазами может показывать изменения в регуляции активированных лимфоцитов. При этом уровень полноразмерной формы мРНК в крови больных РТК без метастазов был в 1,3 раза ($p < 0,05$) выше, а альтернативной — в 1,5 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых доноров. Однако уровень альтернативной формы мРНК в крови больных с метастазами статистически