

свойствами по отношению к уротелию, обладающего пролонгированным лечебным действием и способствующего восстановлению защитных функций стенок мочевого пузыря.

Материалы и методы. В эксперименте использовали лечебные гидрогели, в состав которых помимо основного полимера АН и ЛП дополнительно введен ГН. Оценивалось влияние полимерного состава на адгезивные свойства гидрогеля на изолированных мочевых пузырях самцов капюшонных крыс. На стенки образцов пузырей крыс наносили гидрогель, проводили смыв, имитирующий контакт с биологической жидкостью, и окрашивание красителем C.I. reactive Blu 21, способным связываться с белковой составляющей. Отсутствие окрашивания свидетельствовало о наличии защитного полимерного слоя.

Результаты. Использование гидрогелей на основе 2 биополимеров АН и ГН увеличивает время контакта гидрогеля и введенных ЛП с поврежденными тканями за счет увеличения адгезии полимеров к уротелию и снижения скорости растворения биологической жидкостью. Образование защитного слоя на стенке органа способствует пролонгации лечебного действия (через 2 ч контакта с жидкостью концентрация полимеров не менее 35,0 % от нанесенного, при использовании только ГН концентрация 2,0 %). АН обеспечивает гемостатические и адгезивные свойства, а введение ГН позволяет повысить биологическую активность гидрогелей и способствует восстановлению защитных функций стенок мочевого пузыря. Реологические свойства гидрогеля удобны для его введения через катетер с помощью преднаполненного шприца. Разработанный состав на основе АН и ГН прошел токсикологические испытания. Успешные клинические испытания доказали эффективность использования гидрогеля «Колегель» с АН и ГН при лечении циститов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения рассматриваемых лечебных гидрогелей для профилактики и лечения лучевых повреждений в онкоурологии.

*Ю.А. Хоченкова, Ю.С. Мачкова, О.О. Рябая,
Е.В. Степанова, Д.А. Хоченков*

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА РЕФНОТ В КОМБИНАЦИИ С БОРТЕЗОМИБОМ НА КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

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

Введение. Препарат Рефнот (фактор некроза опухоли-тимозин α — TNF α) проявил уникальные иммуномодулирующие свойства у онкологических больных. Его особенность заключается в положительном воздействии одновременно на Т- и НК-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета. Рефнот также блокирует факторы, ассоциированные с пролиферацией и метастазированием меланомных клеток. NF- κ B может выступать стимулятором опухолевого роста, блокирование активности данного белка, ассоциированной с использованием Рефнота, может повысить эффективность лечения больных меланомой (ММ).

Цель исследования — изучить эффективность комбинаций Рефнота с ингибитором активности 26S-протеасо-

мы — бортезомибом и роль NF- κ B в качестве посредника цитотоксических эффектов бортезомиба.

Материалы и методы. Исследование проводили на линиях меланомы человека Mel Z, Mel Mtp, Mel Ksen и Mel Rac, полученных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Цитотоксичность оценивали посредством МТТ-теста. Для изучения механизма действия Рефнота был проведен анализ транскриптома клеточных линий до и после обработки препаратом путем секвенирования на платформе HiSeq 2000 в режиме одиночных прочтений длиной 50 нукл. Анализ генов проведен с применением ресурса GeneMANIA и STRING. Активацию транскрипционного фактора NF- κ B определяли методом иммуноцитохимии, оценку проводили на клеточном анализаторе InCell Analyzer 6000.

Результаты. Бортезомиб проявлял токсичность в отношении клеточных линий ММ (IC₅₀ 4,3 ± 2,9 мкМ, $p < 0,05$). Клеточная линия Mel Ksen, несущая мутацию B-RAF^{V600E}, оказалась наиболее чувствительной к действию препарата (IC₅₀ 0,04 мкМ, $p < 0,05$). Коинкубация клеточных линий с бортезомибом и Рефнотом не приводила к увеличению цитотоксичности. Транскриптомный анализ показал, что инкубация клеток с Рефнотом вела к активации пути TNF α с одновременной активацией NF- κ B, поэтому мы исследовали качественное изменение экспрессии. Активация NF- κ B происходила при концентрации Рефнота 10 ЕД/мл. При этом ее уровень зависел от времени воздействия препарата. У клеточной линии Mel Z (B-RAF^{V600E}) через 6 ч инкубации с Рефнотом 10 ЕД/мл уровень NF- κ B повышался в 1,6 раза по сравнению с 1-часовой (536 % vs 336 % соответственно), а у линии Mel Ksen (B-RAF^{V600E}) — в 100 раз (586 % vs 5,2 % соответственно). Интересно, что у линий с диким типом гена B-RAF (Mel Rac и Mel Mtp), наоборот, максимальная активация NF- κ B отмечалась при 1-часовой ко-инкубации с бортезомибом и Рефнотом, а к 6 ч происходило снижение экспрессии (746 % vs 196 % — для Mel Rac, 585 % vs 246 % — для Mel Mtp).

Заключение. Таким образом, комбинированное применение бортезомиба с Рефнотом вызывает активацию NF- κ B; более выраженное действие было установлено в случае линий ММ с мутацией B-RAF^{V600E}.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-35-00107 от 17.09.2014.

Д.А. Церковский, Ю.П. Истомин

ВЛИЯНИЕ СОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BLACK

*ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»,
агродорожок Лесной, Республика Беларусь*

Введение. Исследование антиметастатической эффективности соно-фотодинамической терапии (СФДТ) является актуальным направлением исследований в экспериментальной онкологии.

Цель исследования — изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов СФДТ с фотосенсибилизатором (ФС) фотолон у мышей линии C57Black с эпидермоидной карциномой легкого Льюис.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 64 мышцах-самках линии C57Black с перевитой подкожно опухолью. ФС фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) вводили внутривенно в дозе 5,0 мг/кг. Ультразвуковое (сонодинамическая терапия, СДТ) воздействие осуществлялось с помощью аппарата (Phyaction U, Gymna Uniphy) в непрерывном режиме работы через 3 ч после введения фотолон с параметрами: 1,1 и 3 МГц; 1,5 Вт/см²; 5 мин. Фотооблучение (ФО) опухолей проводили непосредственно после СДТ (UPL PDT, Lemt, длина волны 660 ± 5 нм) с параметрами: 50 Дж/см²; 250 мВт; 3 мин). Животные были распределены на 6 групп: контроль ($n = 14$); СДТ 1,1 МГц ($n = 10$); СДТ 3 МГц ($n = 10$); ФДТ ($n = 10$); СДТ 1,1 МГц + ФДТ ($n = 10$); СДТ 3 МГц + ФДТ ($n = 10$). Критерии оценки противоопухолевой эффективности: объем (V), масса (M) опухоли, коэффициент абсолютного прироста опухоли (K). Критерии оценки антиметастатического эффекта: частота метастазирования, среднее число метастазов, средняя масса легких с метастазами, степень поражения легких; индекс торможения метастазирования (ИТМ). Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты. Наибольшим противоопухолевым и анти-метастатическим эффектом обладает комбинированное ультразвуковое (1,1 МГц; 1,5 Вт/см²) и лазерное воздействие (50 Дж/см²). Коэффициент K составил $8,88 \pm 2,93$ и был достоверно ниже, чем в контроле ($78,25 \pm 18,57$; $p = 0,002$) и группе СДТ 1,1 МГц ($31,31 \pm 9,03$; $p = 0,029$). Определено сокращение числа метастазов в легких в 1,9 раза по сравнению с ФО ($p < 0,001$), в 1,67 раза — с СДТ ($p = 0,03$) и в 2,6 раза — с контролем ($p < 0,0001$). ИТМ в группах СДТ 1,1 и 3 МГц; ФДТ; СДТ 1,1 МГц + ФДТ и СДТ 3 МГц + ФДТ составил 35,54; 42,82; 26,88; 61,51 и 41,46 % соответственно. Степень поражения легких метастазами: отсутствие изменений IV и V степени, минимальное количество с III степенью поражения в группах комбинированного лечения.

Заключение. Полученные данные позволяют надеяться, что СФДТ с фотолоном может найти клиническое применение при лечении ряда нозологических форм злокачественных опухолей.

*Д.А. Церковский, Е.А. Маслаков,
Ю.Н. Грачев, Т.П. Артемьева, Ю.П. Истомин*
**СОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН
РЕЦИДИВНОЙ ФОРМЫ ГЛИОБЛАСТОМЫ
GRADE IV (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

*ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»,
аггородок Лесной, Республика Беларусь*

Введение. Соно-фотодинамическая терапия — новое направление в лечении злокачественных глиом. В доступной литературе нами не найдено публикаций о клиническом применении метода в терапии злокачественных новообразований головного мозга.

Цель исследования — оценка переносимости, безопасности и непосредственных результатов клинической апробации метода интраоперационной соно-фотодинамической терапии (иСФДТ) с фотосенсибилизатором фотолон у пациента с рецидивной формой глиобластомы Grade IV.

Описание случая. Пациент Х., 1957 г. р. В июне 2012 г. установлен диагноз: глиобластома Grade IV правой теменно-затылочной области головного мозга (морфологическое заключение: № 26801/12 от 23.07.2012). Проведенное лечение включало оперативное вмешательство (июнь 2012 г.), дистанционную лучевую терапию (суммарная очаговая доза 60 Гр) и 4 курса монокимиотерапии темозоломидом. В июне 2014 г. по данным МРТ установлено прогрессирование опухолевого процесса. Пациент госпитализирован в онкологическое нейрохирургическое отделение с палатами вертебрологии. 10.07.2014 выполнена операция (субтотальная резекция рецидивной опухоли); по окончании оперативного этапа внутривенно капельно в течение 30 мин введен раствор фотолон в дозе 2 мг/кг, по окончании инфузии операционная полость заполнена физиологическим раствором и осуществлено ультразвуковое воздействие (Phyaction USTH 91, Gymna Uniphy N.V.) в непрерывном режиме с параметрами: 1,04 МГц; 0,7 Вт/см²; 10 мин. На втором этапе проведено фотооблучение (UPL PDT, Lemt, длина волны 660 ± 5 нм) ложа удаленной опухоли с параметрами: 50 Дж/см², 300 мВт, 27 мин. После выписки пациент получал монокимиотерапию Темобелом 310 мг/сут 1–7 день.

Результаты. По данным мультиспиральной компьютерной томографии через 24 ч после операции патологии не выявлено. В течение всего срока пребывания пациента в стационаре серьезных нежелательных явлений (головная боль, отек головного мозга, внутричерепное кровоизлияние, судорожный синдром, инфекционные осложнения, кожная фототоксичность) отмечено не было (СТСАЕ, Version 4.0). При магнитно-резонансных исследованиях через 3 и 6 мес отмечена стабилизация опухолевого процесса. Период наблюдения с момента верификации диагноза до летального исхода составил 35 мес, с момента оперативного вмешательства и иСФДТ — 11 мес.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности, хорошей переносимости и эффективности метода иСФДТ с фотолоном.

*В.А. Чалей, О.И. Коняева, Н.Ю. Кульбачевская,
Н.П. Ермакова, А.А. Сергеев, К.А. Серезин, В.М. Бухман*
**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ
ИЗУЧЕНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ОРМУСТИНА**
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Новый препарат класса нитрозомочевин — Ормустин, синтезирован в ИОС им. И.Я. Постовского УРО РАН. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России разработана лекарственная форма Ормустин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 125 мг (ЛЛФО) и доказана ее эффективность.

Цель исследования — изучение субхронической токсичности ЛЛФО на крысах, изучение местно-раздражающего действия ЛЛФО на кроликах.

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 здоровых неинбредных беспородных крысах-самках, полученных из разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина. ЛЛФО вводили в рекомендованной концентрации 15,7 мг/мл (растворитель — 5 % раствор глюкозы) внутривенно ежедневно трехкратно в 3 дозах, рассчитанных, исходя из опыта по острой