

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 (Phuaction 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»,
агргородок 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 X., 1957 г. р. В июне 2012 г. установлен диагноз: глиобластома Grade IV правой теменной 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 монокимioterпии 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 (Phuaction 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 монокимioterпию 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-самцах, 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

токсичности на крысах: суммарные дозы 300 мг/кг \approx 1,5 максимально переносимой дозы (МПД), 200 мг/кг \approx 1 МПД и 100 мг/кг \approx 1/2 МПД. Продолжительность наблюдения — 45 сут. Исследования местно-раздражающего действия ЛЛФО проведены на 42 кроликах породы шиншилла, полученных из ОПХ «Манихино». ЛЛФО вводили однократно в краевую вену уха кролика в рекомендованной концентрации 15,7 мг/мл и в 10 и в 20 раз меньшей.

Результаты. ЛЛФО при трехкратном ежедневном внутривенном применении не вызывала гибели животных, не оказывала влияния на общее состояние животных, не изменяла их поведенческие реакции. ЛЛФО вызывала дозозависимое снижение массы тела животных и аллопецию, уменьшение числа лейкоцитов на 3-и сутки опыта с восстановлением к 7-м суткам; в суммарной дозе 300 мг/кг — уменьшение числа тромбоцитов на 7–14-е сутки наблюдения с восстановлением к 21-м суткам. ЛЛФО вызывала дозозависимое нарушение барьерной функции печени (снижение уровня аланинаминотрансферазы на 3-и сутки наблюдения; в суммарной дозе 300 мг/кг — с неполным восстановлением к концу опыта). ЛЛФО в исследованных дозах оказывала влияние на функцию почек, вызывая на 3-и сутки опыта дозозависимое увеличение содержания мочевины с неполным восстановлением в суммарных дозах 200 и 100 мг/кг с дальнейшим ростом показателя в суммарной дозе 300 мг/кг к 45-м суткам. Кроме того, в суммарной дозе 300 мг/кг в анализе мочи крыс на 15-е и 45-е сутки наблюдения обнаружены гиалиновые цилиндры, а также отмечено увеличение относительной массы почек на 45-е сутки наблюдения. Препарат вызывал дозозависимые качественные изменения показателей электрокардиограммы, проявляющиеся нарушением сердечного ритма (желудочковой экстрасистолой) в суммарной дозе 100 мг/кг на 15-е и 30-е сутки опыта, и появлением патологического комплекса QS в суммарной дозе 300 мг/кг на 3-и и 30-е сутки наблюдения. ЛЛФО вызывала на 3-и сутки дозозависимое уменьшение относительной массы тимуса (с неполным восстановлением к концу опыта) и селезенки (с полным восстановлением к концу опыта). ЛЛФО обладает умеренным местно-раздражающим действием.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать ЛЛФО для дальнейшего изучения.

*А.А. Черепанов^{1,2}, А.А. Липенгольц^{1,2}, Е.Ю. Григорьева¹,
А.В. Смирнова¹, В.Н. Кулаков²*

СРАВНИТЕЛЬНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ РАЗНЫХ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ НА МЫШАХ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОПУХОЛЯМИ IN VIVO

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Буназяна», Москва

Введение. Для планирования и проведения экспериментальных исследований бинарной лучевой терапии с существующими контрастными препаратами для компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на лабораторных животных необходима информация о биораспределении применяемых препаратов и их динамики.

Принципиальное значение имеет не только интегральное накопление препарата в органах или тканях, но и характер распределения препарата в конкретном органе. Для решения подобной задачи нами было проведено исследование распределения 2 контрастных препаратов для КТ и МРТ на мышах *in vivo* с помощью рентгеновской КТ.

Цель — провести исследование детального биораспределения и его динамики 2 контрастных препаратов у мышей с трансплантированными опухолями *in vivo* для 3 способов введения.

Материалы и методы. Было проведено исследование биораспределения рентгеноконтрастного препарата Ультравист-370 и магнитно-резонансного препарата Дипентаст на мышах. Были использованы мыши-самки линии С57В16 с трансплантированными подкожно в правую заднюю голень опухолями. Исследования проводились для 2 опухолей: меланомы В16F10 и аденокарциномы молочной железы Са755. Исследования проводились на 9–10-е сутки после трансплантации. Были исследованы биораспределения для 3 способов введения: внутрибрюшинного, ретроорбитального и интратуморального. Препараты вводились однократной болюсной инъекцией в объеме 0,1 мл. Исследования проводились на визуализирующей системе IVIS. Томограммы животных снимались до введения препарата, сразу же после введения препарата и в течение 30 мин с интервалом 5 мин.

Результаты. Показано, что биораспределение исследованных контрастных препаратов зависит от способа введения. При ретроорбитальном введении оба препарата быстро поступали в кровенаполненные органы, включая опухоль. После чего наблюдалось выведение из крови с мочей и накопление препаратов в мочевом пузыре. При внутрибрюшинном введении оба препарата медленно всасывались из места введения. Большое количество препаратов наблюдалось в области брюшины и спустя 20 мин после введения. Регистрируемого накопления в опухолях не наблюдалось. При интратуморальном введении также происходило длительное удержание препаратов (более 20 мин) в тканях обеих опухолей и медленное выведение с мочей.

Заключение. Для проведения исследований бинарной лучевой терапии с существующими контрастными препаратами эффективным является ретроорбитальное/внутрибрюшинное введение контрастных препаратов.

*Ж.Р. Черкасова¹, С.А. Цуркан¹, Г.Б. Смирнова²,
Ю.А. Борисова², Е.М. Трещалина²*

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К α -ФЕТОПРОТЕИНУ В ГОМОГЕНАТАХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА SW620, T47D И В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК NERF2 ИЗ КОЛЛЕКЦИИ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

¹ООО «ФармАксесс», Москва;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Развитие таргетной терапии злокачественных новообразований невозможно без адекватных моделей опухолевого роста *in vitro* и *in vivo*. В качестве значимых для прогноза эффективности используют, как правило, культуры клеток и/или перевиваемые опухоли человека, растущие в виде подкожных (п/к) ксенографтов у иммунодефицитных мышей. Определение специфической мишени