

Цель исследования — изучить влияние дополнительного комплексообразователя — триоктилфосфиноксида (ТОФО) и наличия полимерной матрицы типа лексан на спектрально-люминесцентные характеристики иттербиевого комплекса диметилового эфира протопорфирина IX (Yb-ДМЭ ПП IX).

Материалы и методы. Осуществляли синтез лексановых наночастиц, нагруженных Yb (асас) — ДМЭ ПП IX. Спектрально-кинетические характеристики в диапазоне 800–1060 нм получали с помощью измерительного стробоскопического стенда с возбуждением в видимом диапазоне спектра.

Результаты. Используемые для синтеза наночастиц соотношения органополимерной и водной фаз позволили получить частицы размером от 100 до 200 нм. Полидисперсность суспензий не превышала 11 %, средний диаметр частиц составил от 138 до 180 нм при изменении концентрации полимера от 100 до 200 мкг/мл реакционного объема. Спектр возбуждения люминесценции Yb³⁺ во всех исследованных системах представляет собой типичный спектр поглощения металлопорфирина. Спектры эмиссии наночастиц в ближнем инфракрасном диапазоне подтверждают, что в них сохраняется типичный для люминесценции ионов Yb³⁺ характер: наличие наиболее интенсивной полосы в области 980 нм и появление дополнительных полос в области 925 и 1010 нм. Интенсивность и время жизни люминесценции иона Yb³⁺ растут по мере увеличения содержания ТОФО в полимерной матрице при снижении красной флуоресценции свободного основания порфирина в диапазоне 600–720 нм.

Заключение. Синтезированы наночастицы на основе лексана — поликарбонатного бисфенольного полимера, с инкорпорированными в него иттербиевыми комплексами ДМЭ ПП IX. Показано, что включение ИКП в полимерную матрицу в присутствии дополнительного комплексообразователя ТОФО способствует увеличению интенсивности и времени жизни (вплоть до 17 мкс) люминесценции Yb³⁺ по сравнению со свободным комплексом. Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов опухоли.

К.Е. Широких¹, Т.А. Федотчева¹, Н.Л. Шимановский¹, В.Н. Толкачев², В.М. Ржевников³

ПОВЫШЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТЕСТРОЛА АЦЕТАТА ЗА СЧЕТ КОНЬЮГАЦИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ МАГГЕМИТА

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

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

³ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва

Введение. Повышение избирательности действия противоопухолевых средств и создание таргетных противоопухолевых препаратов является приоритетным направлением в мировой фармакологии. Таргетного действия можно достигнуть путем конъюгации препарата с магнитоуправляемыми наночастицами железа, что позволяет создать локально высокую концентрацию цитостатика. Кроме того, конъюгация с наночастицами железа позволяет миновать трансмембранные белки множественной лекарст-

венной устойчивости, а ионы железа способствуют индукции выработки активных форм кислорода и инициации апоптоза. В данной работе произведена конъюгация наночастиц маггемита с отечественным противоопухолевым соединением цитестрола ацетатом (ЦА) и оценено цитостатическое действие конъюгатов на модели клеток рака шейки матки человека HeLa.

Цель исследования — сравнительный анализ цитостатической активности ЦА и его комплексов с наночастицами оксида железа на модели рака шейки матки человека HeLa и действия комплексов на экспрессию митохондриальных белков апоптоза Вах и Bcl-2.

Материалы и методы. Цитотоксическую активность соединений после инкубации с клетками в течение 48 ч оценивали методом МТТ по параметру IC₅₀ — концентрации соединения, вызывающей гибель 50 % клеток. Экспрессию мРНК белков Вах и Bcl-2 определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе BioRad IQ5 с интеркалятором SybrGreen.

Результаты. Цитотоксичность конъюгатов ЦА с наночастицами маггемита была в 4,6 раза выше, чем ЦА ($p < 0,05$). Экспрессия проапоптотического белка Вах в клетках HeLa при инкубации с конъюгатами увеличилась в 4,1 раза по сравнению с контролем, а экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 уменьшилась в 22,8 раза. ЦА как самостоятельный препарат увеличивал экспрессию проапоптотического белка Вах в 5,2 раза по сравнению с контролем, экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 снижал в 7,7 раза по сравнению с контролем.

Заключение. При конъюгации ЦА с наночастицами маггемита цитотоксичность ЦА возрастает в 4,6 раза. Один из механизмов усиления цитостатического действия связан с увеличением подавления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2.

Е.Д. Шишко¹, А.А. Фильченков¹, М.П. Завелевич¹, Д.Ю. Блохин², Н.Ф. Гамалея¹

ВЛИЯНИЕ ПЛЮРОНИКА F127

НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА К ФОТОДИНАМИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ *IN VITRO*

¹ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина;

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

Введение. Разработка подходов, направленных на преодоление или снижение устойчивости опухолевых клеток к фотодинамической терапии, в том числе с использованием амфифильных триблоковых сополимеров, ингибирующих выброс противоопухолевых препаратов через АВС-транспортеры, является новым направлением экспериментальной фотодинамической терапии. Ранее мы показали, что клетки Jurkat/A4 с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) оказываются более устойчивыми к фотодинамическому воздействию с фотолоном (хлорин е6) по сравнению с клетками исходной линии Jurkat.

Цель исследования — анализ цитотоксичности и индукции апоптоза в клетках Jurkat Т-лимфобластного лейкоза человека и сублинии Jurkat/A4 с фенотипом МЛУ при фотодинамическом воздействии с хлорином е6 в сочетании с плюронином F127.

Материалы и методы. Клетки Jurkat и Jurkat/A4 в логарифмической фазе роста инкубировали 1,5 ч с хлорином e_6 , 25 мкг/мл или его комбинацией с плюронином F1272 мкг/мл, после чего подвергали воздействию лазерного излучения (длина волны 658 нм, доза 1 Дж/см²). Жизнеспособность клеток определяли через 18 ч после фотодинамического воздействия. Индукцию апоптоза в этот же срок регистрировали по содержанию гиподиплоидных клеток на цитофлуориметре FACSCalibur после окрашивания их пропидиум йодидом.

Результаты. Фототоксичность, опосредованная хлорином e_6 , для клеток Jurkat была значительно меньшей, нежели при использовании хлорина e_6 в комплексе с поливинилпирролидоном (препарат фотолон). Вместе с тем цитотоксический эффект фотодинамического воздействия с хлорином e_6 на клетки Jurkat значительно усиливался при сочетанном применении хлорина e_6 и плюроника F127 в указанных концентрациях (11,7 % против 82,5 % соответственно). Вклад апоптоза в общую гибель клеток был относительно небольшим, и при сочетанном применении хлорина e_6 с плюронином F127 фракция гиподиплоидных клеток была лишь на 11,3 % выше, чем в контроле. При использовании хлорина e_6 как самостоятельно, так и в сочетании с плюронином F127 фототоксичность для клеток Jurkat/A4 практически отсутствовала. В клетках Jurkat и Jurkat/A4, подвергшихся фотодинамическому воздействию при использовании хлорина e_6 в сочетании с плюронином F127, отмечено перераспределение клеточной популяции в фазах S + G₂ клеточного цикла в сторону относительного увеличения содержания клеток в фазе G₂ за счет снижения содержания клеток в фазе S.

Заключение. Применение плюроника F127 значительно усиливает эффект фотодинамического воздействия с хлорином e_6 на клетки Jurkat. Такой эффект не наблюдается при фотодинамическом воздействии на клетки Jurkat/A4, что косвенно подтверждает ранее установленный факт независимости фенотипа МЛУ в этих клетках от механизмов, связанных с гиперэкспрессией ABC-транспортеров.

А.И. Шмак¹, М.Ю. Ревтович¹, П.М. Бычковский^{2,3}, Т.Л. Юркинович², С.О. Соломевиц², Д.А. Адамчик²

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСПЛАЦЕЛА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА IIА–IIIС СТАДИЙ

¹РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь;

²НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь;

³УНП РУП «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь

Введение. Характер прогрессирования рака желудка (РЖ) с формированием перитонеальной диссеминации свидетельствует о необходимости дополнения радикального хирургического лечения интраперитонеальной химиотерапией (ИХТ). Одним из вариантов проведения ИХТ является применение цисплатина, депонированного на расщепляющемся полимере — монокарбоксилцеллюлозе, которая обладает кровоостанавливающим действием и обеспечивает пролонгированный релиз химиопрепарата.

Цель исследования — оценить переносимость и непосредственные результаты лечения пациентов с резектабельным РЖ с применением цисплатина, депонированного на монокарбоксилцеллюлозе.

Материалы и методы. Рандомизировано 60 радикально оперированных пациентов с РЖ IIА — IIIС стадий: контрольная группа ($n = 38$) и основная группа ($n = 22$), в которой радикальная операция дополнялась аппликацией цисплатина, депонированного на монокарбоксилцеллюлозе (препарат Цисплацел производства УНП РУП «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола и его ветвей, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника (в суммарной дозе из расчета 50 мг/м² цисплатина). В исследование включены 5 пациентов с наличием диссеминации по брюшине сальниковой сумки: основная группа ($n = 1$) — операция + перитонэктомия сальниковой сумки (бурсэктомия) с аппликацией Цисплацела и контрольная группа ($n = 4$) (в послеоперационном периоде пациентам с диссеминированным РЖ проведено 4–6 курсов полихимиотерапии ELF). При оценке токсичности ИХТ использовалась шкала СТСАЕ v. 4.

Результаты. При оценке токсичности ИХТ токсических осложнений III–IV степени (СТСАЕ v. 4) не зарегистрировано как при лечении РЖ IIА — IIIС стадий, так и при лечении интраперитонеально диссеминированного РЖ. Количество послеоперационных осложнений у пациентов с РЖ IIА — IIIС стадий было сопоставимо в обеих группах лечения ($\chi^2 = 0,111$; $p = 0,738$). В основной группе — 3 пациента: лихорадка неясного генеза — 2 случая (I степень по СТСАЕ v. 4), очаговый панкреонекроз, поддиафрагмальный абсцесс — 1 случай (IV степень); в контрольной группе — 2 пациента: нагноение послеоперационной раны — 1 случай (I степень), очаговый панкреонекроз, поддиафрагмальный абсцесс — 1 случай (IV степень). У пациентов с диссеминированным РЖ осложнений не отмечено. Признаки прогрессирования заболевания в группе радикально оперированных в сроки до 24 мес отмечены у 8 (21 %) пациентов контрольной группы и у 2 (9 %) — основной; статистически значимые различия отсутствовали ($\chi^2 = 0,446$; $p = 0,504$), что обусловлено небольшим числом пациентов в группах.

Заключение. Интраперитонеальное использование Цисплацела при лечении РЖ характеризуется удовлетворительной переносимостью и сопровождается приемлемым количеством осложнений. Онкологическая целесообразность подобного варианта ИХТ нуждается в уточнении, исследование продолжается.

Д.А. Шнайдер¹, Т.И. Малова², К.Ю. Шерстобитова¹, С.Р. Умиц³

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОДИТАЗИНОМ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА

¹ГУЗ «СОКВД», Саратов;

²ООО «ВЕТА-Гранд», Москва;

³ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Введение. Лечение больных розацеа определяется совокупностью многих факторов и представляет собой в боль-