

мышей Р-388 и его хемосенсибилизирующую активность в комбинации с известным цитостатиком — циклофосфаном (ЦФ) и донором оксида азота (NO) NaNO_2 .

Материалы и методы. Противоопухолевую активность изучали на лимфолейкозе Р-388 мышей линии BDF1. Критерием эффективности лечения служило увеличение средней продолжительности жизни (СПЖ, %) и ILS, %. Исследуемые соединения вводили внутривентриально: ЦФ (в дозе 20 мг/кг) — двукратно на 1-е и 6-е сутки после перерывки опухоли, ТС-13 и NaNO_2 — ежедневно в течение 7 дней в разных дозах.

Результаты. ТС-13 не проявил антилейкемической активности. Комбинации ЦФ с теми же дозами ТС-13 увеличивали ILS от 20 до 45 % по сравнению с монотерапией ЦФ в зависимости от концентрации ТС-13. Путем модификации метода метронормальной терапии, снижения начальной дозы ЦФ до субтерапевтической — 20 мг/кг и ввода его животным в начале опыта и к концу, но с изменением по времени введения дозы хемосенсибилизаторов были получены интересные результаты. Так, при изменении режима введения ТС-13, когда в 1-е сутки вводили дозу 150 мг/кг, а на 3-е — 6-е сутки по 30 мг/кг, получили увеличение ILS на 55 и 50 % выживших животных. Добавление к этой композиции донора NO (NaNO_2) в дозе 30 мг/кг увеличило ILS на 149 % при 80 % выживших животных.

Заключение. Таким образом, было показано, как и ранее при использовании НСПВ, при монотерапии ТС-13 не проявил противоопухолевую активность, но в комбинации с ЦФ увеличивал продолжительность жизни животных. Добавление к этой композиции донора NO приводило к 80 %-ному выживанию животных.

Л.З. Болиева¹, Ю.М. Букреев², Н.Л. Чебан², И.М. Лученко², В.В. Решетникова², И.Ж. Шубина², А.В. Сергеев²

ФАРМАКОЛОГИЯ И АНТИКАНЦЕРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИКОПИНА И ПРЕПАРАТА «ТОМАТОЛ»

¹ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Владикавказ, Россия;

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

Введение. Ликопин (ЛП) является природным каротиноидом и в отличие от бета-каротина не превращается в витамин А, но обладает выраженным противоопухолевым действием.

Цель исследования — оценить острую токсичность ЛП и препарата на его основе «Томатол» (ТОМ) и изучить их антиканцерогенную активность.

Материалы и методы. Опыты по токсикологии проводили на мышах и крысах, а антиканцерогенную активность изучали на крысах-самцах линии Вистер. Опухоли индуцировали N-метил-N-бензилнитрозамином по методике, описанной ранее. Животные опытной группы получали ЛП или ТОМ вместе с кормом в дозе 30 мг/кг 3 раза в неделю на протяжении всего эксперимента. Фармакокинетику ЛП и ТОМ изучали на мышах, крысах и кроликах.

Результаты. ЛП в дозах 1; 2; 10; 20; 40 и 100 мг и ТОМ в дозах, эквивалентных ЛП, при введении *per os* или вну-

трибрюшинно в течение 2 нед не обладали токсическим действием. Препараты не влияли на поведение животных, гематологические показатели и активность печеночных трансаминаз. Систематическое введение ЛП или ТОМ приводило к значительному повышению ЛП в плазме крови и печени, которое сохранялось не менее недели после прекращения эксперимента. Введение ЛП в виде масляного раствора кроликам *per os* в дозе 500 мг приводило к появлению каротиноида в плазме крови через 8 ч в концентрации от 10,8 до 47,7 нг/мл. Через 36 ч после введения ЛП в плазме крови не регистрировался. Благодаря систематическому введению крысам ЛП и ТОМ снижалась на 40–50 % частота возникновения опухолей пищевода, желудка и печени, индуцированных канцерогеном, уменьшался в 2 раза индекс множественности опухолей и удлинялся латентный период их появления. Микроскопический анализ опухолевого материала показал снижение степени малигнизации неопластических образований.

Заключение. ЛП и препарат ТОМ на его основе не являются токсичными и могут рассматриваться как потенциальные средства химиопрофилактики рака.

А.В. Бондаренко, Л. И Корытова, Е.А. Маслюкова,

О.В. Корытов, А.Р. Ахтемзянов, Е.М. Обухов

ЛУЧЕВАЯ НАГРУЗКА НА ЛЕВОЕ ЛЕГКОЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Лучевые повреждения нормальных тканей являются неизбежным следствием воздействия ионизирующего излучения. Частота и степень тяжести лучевых повреждений зависят от совокупности многих факторов.

Цель исследования — провести проспективное сравнение трех различных вариантов полного облучения молочной железы (МЖ) с/без включения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ): стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), стандартное положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и стандартное положение на животе (ЖСД). Оценить влияние различных методик на дозиметрические показатели лучевой нагрузки на левое легкое.

Материалы и методы. В исследование вошли дозиметрические планы лучевой терапии (ЛТ) 20 пациенток РМЖ с левосторонней локализацией.

Для каждого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе 3 серий КТ-сканов (РОД-3Гр, СОДфиз 42Гр — на МЖ; СОДфиз — 39 Гр — на зоны регионарного лимфооттока):

1. ССД с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2).

2. ЖСД с использованием prone-board с/без включения подмышечных ЛУ (план 3/4).

3. СЗД (путем использования АВС-устройства) с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (ptv 1 см — план 5/6) и (ptv 0,5 см — план 7/8).

Определены: V25 (α/β 3), V28 (α/β 9), Dmean легкое.

Результаты. Наилучшие показатели V25 (α/β 3), V28 (α/β 9), D_{meanлегкое} получены при применении методики

ЖСД (V25—10,19 %, V28—9,19 %; Dmeanлегкое 7,42 Гр) по сравнению с методикой ССД (V25—20,72 %, V28—19,6 %; Dmean — 10,42 Гр) и СЗД-позицией (V25—20,17 %, V28—19,01 %, Dmean — 10,11 Гр) при включении в объем МЖ и аксиллярных ЛУ. V25 — $P = 0,00000^{**}$, V28 — $P = 0,00000^{**}$; Dmean — $P = 0,00002^{**}$. Не выявлено каких-либо преимуществ дозиметрических показателей при добавлении в объем облучения над- и подключичных ЛУ при использовании методик ССД и СЗД. СЗД (V25—21,49 %, V28—20,17 %; Dmean — 10,85 Гр) по сравнению с методикой ССД (V25—23,07 %, V28—21,64 %; Dmean — 11,72 Гр). V25 — $P = 0,438$, V28 — $P = 0,461$; Dmean — $P = 0,2964$.

Заключение. Все лечебные методики имеют свои преимущества и недостатки. Мы рекомендуем в каждом конкретном случае принимать индивидуальное решения при подготовке плана ЛТ. Методика проведения ЛТ в ЖСД показала наилучшие результаты по дозо-объемным параметрам на ипсилатеральное легкое.

Л. М. Борисова, М. П. Киселева, В. Н. Осипов, С. В. Устинкина, Л. И. Смирнова, З. С. Шпрах
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ЦИФЕТРИЛИНА
 ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Поиск активных соединений среди аналогов соматостатина является одним из перспективных направлений в синтезе новых производных, имеющих более высокую устойчивость к ферментативному расщеплению. К таким соединениям относится синтезированный в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» аналог соматостатина — цифетрилин. В настоящее время созданы новые модифицированные аналоги цифетрилина, в которых молекулы синтетического аналога выступают в качестве специфического носителя цитотоксических групп, ответственных за связывание с рецептором для усиления цитотоксического эффекта на опухоль.

Цель исследования — изучить влияние новых синтезированных аналогов цифетрилина, модифицированных цитотоксическими агентами, на его противоопухолевую активность.

Материалы и методы. Противоопухолевую активность 7 синтезированных цитотоксических аналогов исследовали на перевиваемых опухолях мышей, экспрессирующих рецепторы соматостатина: аденокарциноме молочной железы Ca-755 и меланоме B-16, которые имплантировали подкожно иммунокомпетентным самкам мышей — гибридов F1 (C57Bl/6 × DBA/2) массой 20–22 г по стандартной методике. Исследуемые аналоги не растворимы в воде, поэтому соединения I, II, III, IV и V растворяли в диметилсульфоксиде или этаноле и разводили физиологическим раствором для получения концентраций 1 и 5 мг/мл. Соединения VI и VII готовили в растворе крахмального клейстера и вводили подопытным животным в концентрации 1 мг/мл. Исследуемые соединения изучали при ежедневном подкожном введении в течение 5 дней. Соединения I и II вводили мышам с Ca-755 в дозах 5, 10, 20, 30 и 50 мг/кг, соединения III и IV — в дозах 5, 10 и 20 мг/кг.

Соединения I, V, VI и VII исследовали на меланоме B-16 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг. Критериями эффективности считали торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) подопытных мышей по сравнению с контрольными животными.

Результаты. На Ca-755 отмечен кратковременный противоопухолевый эффект соединения I в дозе 5 мг/кг (суммарно 25 мг/кг) сразу после окончания лечения: ТРО = 73 %. При действии соединения I на B-16 показатели ТРО и УПЖ были ниже минимальных критериев активности во всех исследуемых дозах. Соединение VII в дозе 10 мг/кг (суммарно 50 мг/кг) тормозило рост меланомы B-16 на 75–85 % в течение 4 дней после окончания лечения и увеличивало продолжительность жизни подопытных мышей на 29 %.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости продолжения исследования соединения VII на Ca-755 мышей и о возможности его изучения как потенциального противоопухолевого соединения.

А. А. Боровский¹, А. С. Федюлов¹, Д. П. Веевник², С. В. Шляхтин³, Т. В. Трухачева³
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОЛОН»

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

²УЗ «ГК БСМП» Минск, Республика Беларусь;

³РУП «Белмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из современных методов в составе комплексного лечения глиальных опухолей. Фотосенсибилизатор (ФС) 2-го поколения «Фотолон» разработан и изготовлен РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь.

Цель исследования — повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными первично-мозговыми опухолями головного мозга путем применения интраоперационной ФДТ с ФС «Фотолон».

Материалы и методы. В группу сравнения включены 100 пациентов со злокачественными внутримозговыми опухолями, пролеченных по стандартному протоколу; в основную группу — 102 пациента, пролеченных с добавлением интраоперационной ФДТ. В качестве источника оптического излучения использовался лазер с длиной волны 665 ± 5 нм производства УП «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО». После радикального удаления опухоли с использованием программируемого шприцевого дозатора внутривенно вводили ФС «Фотолон» в дозе 1,6–2,5 мг/кг. Лазерное облучение ложа удаленной опухоли проводили полуконтактным методом через 15–20 мин от начала введения «Фотолон» в рассчитанном отрезке времени и мощностью излучения до достижения общей поглощенной световой дозы 50–250 Дж/см². Дальнейшее лечение осуществлялось согласно стандартному протоколу. В качестве конечных точек исследования рассматривались показатели выживаемости.

Результаты. Медиана ожидаемой продолжительности жизни в основной группе — 120 нед, в группе сравнения — 79 нед. Кумулятивная доля выживших пациентов при одностороннем наблюдении в основной группе составляет