

Результаты

1. Во всех образцах НМРЛ выявлена в разной степени выраженности коэкспрессия Цит/Вим и TUBB3.

2. Средняя доля клеток, экспрессирующих Цит/Вим, составила $29,8 \pm 17,5$ % (4–58 %), а средняя доля клеток, экспрессирующих TUBB3, — $39,7 \pm 22,3$ % (10–72 %).

3. Корреляционный анализ выявил сильную прямую корреляцию между уровнем экспрессии в опухоли Цит/Вим (показатель уровня эпителиально-мезенхимального перехода) и TUBB3 (коэффициент корреляции Спирмана 0,7; $p < 0,00004$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о комплексном изменении цитоскелета в ткани НМРЛ, включающем перестройку системы Цит/Вим и TUBB3. Учитывая прогностически неблагоприятный вклад эпителиально-мезенхимального перехода в процесс метастазирования, можно предположить, что TUBB3 также участвует в реализации метастатического потенциала НМРЛ.

Поддержано РФФИ (гранты №№ 15-04-06991-а, 16-34-01049-мол-а) и грантом Президента РФ МК-7709.2016.7.

Е.А. Маслюкова, Л.И. Корытова, А.В. Бондаренко, О.В. Корытов, А.Р. Ахтемзянов

ЛУЧЕВАЯ НАГРУЗКА НА СЕРДЦЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Введение. Доказано, что адъювантная лучевая терапия (ЛТ) рака молочной железы (РМЖ) уменьшает частоту местных рецидивов и увеличивает показатели общей выживаемости. При этом не исключено, что ЛТ РМЖ может стать причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение разных вариантов облучения и позиционирования пациентов с целью снижения дозы на органы риска и сравнения покрытия мишени показало, что проведение ЛТ с управляемой задержкой дыхания приводит к снижению лучевой нагрузки на сердце, так как на вдохе происходит пространственное разобщение сердца и облучаемого объема мишени.

Цель исследования — проспективное сравнение 3 различных вариантов полного облучения молочной железы (МЖ) с/без включения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ): стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и положение на животе (ЖСД).

Материалы и методы. В исследование вошли дозиметрические планы ЛТ 20 пациенток с РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе 3 серий КТ-сканов (РОД 3 Гр, СОД_{физ} 42 Гр — на МЖ; СОД_{физ} 39 Гр — на зоны регионарного лимфооттока) в положении лежа: 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 D_{mean} , V_{25} для сердца и D_{mean} для LAD.

Результаты. Наилучшие показатели получены при применении методики СЗД (V_{25} сердце — 4,26 %, D_{mean} сердце — 3,13 Гр, D_{mean} LAD — 13,8 Гр) по сравнению с методикой ССД (V_{25} сердце — 9,49 %, D_{mean} сердце — 4,97 Гр, D_{mean} LAD — 19,55 Гр) и ЖСД-позицией (V_{25} сердце — 12,8 %, D_{mean} сердце — 9,06 Гр, D_{mean} LAD — 24,18 Гр) (V_{25} сердце: $p = 0,00153$, D_{mean} сердце: $p = 0,000$; D_{mean} LAD: $p = 0,00088$), при включении в объем МЖ и аксиллярных ЛУ. Преимущества дозиметрических показателей ССД и СЗД оставались неизменными при добавлении в объем облучения над- и подключичных ЛУ: методика СЗД (V_{25} сердце — 3,49 %, D_{mean} сердце — 3,07 Гр, D_{mean} LAD — 13,88 Гр) по сравнению с методикой ССД (V_{25} сердце — 7,91 %, D_{mean} сердце — 4,99 Гр, D_{mean} LAD — 19,89 Гр) (V_{25} сердце: $p = 0,00205$, D_{mean} сердце: $p = 0,004$; D_{mean} LAD: $p = 0,03$).

Заключение. Облучение в СЗД способствовало статистически значимому снижению объема сердца, получающего более 25 Гр, средней дозы на сердце, средней дозы на LAD. Методика проведения ЛТ в ЖСД имела наихудшие результаты по показателям дозо-объемного распределения на сердце.

Е.А. Маслюкова, Л.И. Корытова, Н.Д. Олтаржевская, С.В. Одинцова, А.В. Бондаренко, О.В. Корытов

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВОГО ЭЗОФАГИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Введение. Лучевые реакции и осложнения на слизистой оболочке пищевода признаны актуальной проблемой с момента появления мегавольтной лучевой терапии (ЛТ), которые впервые описаны в середине 50 годов прошлого века.

Цель исследования — оценить роль многокомпонентного высокоструктурированного альгинатного геля в качестве профилактики лучевого эзофагита.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациенток, получавшие ЛТ по поводу рака молочной железы (РМЖ), с включением в поля облучения молочной железы, подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов. Облучение проводилось в режиме 3Д — конформная лучевая терапия на аппарате PRECISE (18 МэВ). Все больные рандомизированы на 2 группы: исследовательская, в которой для профилактики эзофагита применяли многокомпонентный гель на основе альгината натрия с гидрокортизоном ацетатом, мексидолом, актовегином и димексидом; контрольная группа, в которой профилактика не проводилась. Каждой пациентке перед началом лечения выдан опросник визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). Степень эзофагита оценивали в соответствии с критериями общей терминологии для неблагоприятных событий (СТСАЕ) версии 4.0.

Результаты. Группы сопоставимы по возрасту, стадии, гистологическому типу опухоли, дозообъемным параметрам пищевода: D_{mean} , D_{max} , V_{10} , V_{22} , V_{28} , V_{33} . У пациенток в контрольной группе боли в горле и нарушение акта глотания возникали в промежутке начиная с 6-го и до 9-го

сеанса, когда СОД составляла 18–27 Гр, доза за фракцию — 3 Гр. Интенсивность боли нарастала к 13-му сеансу (СОД 39 Гр) и постепенно стихала к 7–10-му дню после окончания ЛТ. В исследовательской группе первые признаки лучевого эзофагита проявлялись начиная с 8-го и также нарастали к 13-му сеансу ЛТ.

После окончания ЛТ в исследовательской группе при применении многокомпонентного геля боль исчезала через 5–7 дней; при профилактике многокомпонентным гелем эзофагит II степени выявлялся достоверно реже, чем в группе контроля ($p = 0,00022$). Сравнение интенсивности боли по ВАШ показало, что в группе, где применялся многокомпонентный гель, интенсивность боли была статистически достоверно ниже ($p = 0,0003$).

Заключение. Разработка мер профилактики ранних реакций и поздних осложнений ЛТ, а также освоение новых методик и их сочетания, проведение собственных клинических исследований позволит повысить однородность распределения дозы в облучаемом объеме, позволяя в то же время значительно снизить дозы, получаемые здоровыми тканями, в частности пищеводом.

А.Э. Мачулкин¹, А.С. Гаранина², И.И. Киреев³, И.Б. Алиева³, Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹, В.Э. Котелянский¹, А.Г. Мажуга^{1,2}

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ЛИГАНДОВ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА С ДОКСОРУБИЦИНОМ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия;

²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия;

³НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. В настоящее время активно развиваются методы направленной доставки лекарственных средств и диагностических агентов непосредственно в очаг опухоли, в том числе в опухоли предстательной железы (ПЖ). Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) привлек значительное внимание ученых в связи с тем, что он в основном экспрессируется в тканях ПЖ, а в случае возникновения опухоли ПЖ происходит гиперэкспрессия данного антигена. Этот факт может быть использован для селективной доставки противоопухолевых препаратов непосредственно в ткани опухоли и ее метастазы, а также для развития способов ранней диагностики рака ПЖ.

Цель исследования — синтез конъюгатов противоопухолевого препарата «Доксорубин» с тканеспецифическим лигандом для направленной доставки препарата непосредственно в опухоль ПЖ и его биологическое тестирование.

Материалы и методы. Все полученные вещества охарактеризованы с помощью метода спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии высокого разрешения, чистота конечных конъюгатов также подтверждена методом ВЭЖХ-МС.

Результаты. В настоящей работе были синтезированы и охарактеризованы 3 конъюгата. В данных соединениях фрагмент, обеспечивающий селективное связывание с ПСМА (вектор), соединен с активным веществом (доксорубин), линкером, обеспечивающим его высвобождение внутри клетки. В качестве группы, способной к расщеплению во внутриклеточной среде, был использован гидразонный фрагмент соответствующего производного доксорубина, который расщепляется в слабых кислых средах. Высвобождение доксорубина из конъюгата было подтверждено методом ВЭЖХ-МС, период полураспада конъюгатов составил 1,25 ч (рН 5,0) и 49,8 ч (рН 7,4). Также для конъюгата лидера были проведены первичные *in vivo* испытания.

Заключение. В результате данной работы получены 3 конъюгата на основе уреиды глутаминовой кислоты и лизина с противоопухолевым препаратом доксорубином. Исследована токсичность конъюгатов противоопухолевого препарата доксорубина на клеточных линиях LNCaP и PC-3. Показана цитотоксичность конъюгатов, для соединения-лидера показаны значения параметра CC_{50} 93 нМ (LNCaP) и 926 нМ (PC-3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 14–34–00017), Программы развития МГУ (ПНР 5.13) и программы УМНИК (договор № 8617ГУ/2015).

В.Ю. Медвежонков, И.В. Карьгина, Н.А. Плотникова, Н.А. Пятаев

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОКСОРУБИЦИНА И НАНОДОКСОРУБИЦИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕПАТОМЫ ЗАЙДЕЛА ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Введение. В настоящее время онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Поэтому проблемы лечения новообразований, повышение качества жизни пациентов остаются актуальными. Сложнейшей проблемой онкологии остается лечение новообразований серозных полостей. Для данных новообразований характерны быстрое скопление жидкости в серозных полостях, органная дисфункция и большие потери белка при небольшом числе опухолевых клеток. Основная часть химиопрепаратов плохо проникает в выпот при внутривенном введении. Поэтому внутривисцеральная химиотерапия — это основной метод лечения таких опухолей. Но быстрое поступление лекарственных веществ в кровотоки — одна из главных проблем. Для решения данного вопроса необходимо создание лекарственных препаратов, конъюгированных с макромолекулами, с помощью которых происходило бы медленное высвобождение действующего вещества.

Цель исследования — изучить влияние доксорубина и нанодоксорубина на продолжительность жизни крыс в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела.

Материалы и методы. 120 крыс разделены на 3 группы: 1-я — 40 животных — контрольная группа; 2-я и 3-я — опытные — по 40. Крысам всех групп на 1-е сутки переви-