

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 слабощелочных 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. Каргина, 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-

вали штамм гепатомы Зайдела. На 3-е сутки животным в брюшную полость вводили следующие препараты: 1-й группе — 0,9 % 1,0 мл Sol. NaCl, 2-й группе — доксорубин в дозе 4 мг/кг, 3-й группе — нанодоксорубин в дозе 4 мг/кг.

Результаты. По завершении эксперимента рассчитывали среднюю продолжительность жизни животных. Средняя продолжительность жизни крыс после появления гепатомы составила $21,38 \pm 21,0$ сут. При введении нанодоксорубина средняя продолжительность жизни крыс после развития асцитной гепатомы Зайдела составила $31,33 \pm 20,4$ сут, что на 46 % больше, чем в группе контроля. При введении доксорубина средняя продолжительность жизни животных составила $22 \pm 15,38$ сут, что на 2 % больше, чем в контрольной группе. Исследовали также количество асцитической жидкости в группе контроля и на фоне применения препаратов. Среднее значение уровня асцитической жидкости в группе контроля — $19,56 \pm 19,38$ мл. При введении нанодоксорубина данный показатель снизился на 68,3 % по сравнению с контрольной группой и составил $6,2 \pm 5,3$ мл ($p < 0,01$). При введении доксорубина средний показатель уровня асцитической жидкости уменьшился на 33 % и составил $13,13 \pm 16,73$ мл.

Заключение. Нанодоксорубин оказывает противоопухолевое действие в отношении асцитной гепатомы Зайдела, увеличивая выживаемость опухоленосителей. На модели асцитной гепатомы Зайдела установлено, что использование нанодоксорубина оказывает более выраженный онкостатический эффект, проявляющийся в уменьшении среднего показателя уровня асцитической жидкости.

И.Б. Меркулова, Т.В. Абрамова, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева, Н.П. Ермакова, В.А. Чалей, В.М. Бухман
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС И СОБАК ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ¹⁸ФТОРТИМИДИНА
 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Проведено доклиническое исследование нового диагностического препарата для позитронной эмиссионной томографии ¹⁸фтортимидина (¹⁸F-FLT) на крысах и собаках. Патоморфологическое исследование является заключительным этапом доклинического исследования безопасности препарата.

Цель исследования — патоморфологическое исследование внутренних органов крыс и собак на 3-е и 30-е сутки после 3-кратного внутривенного введения ¹⁸F-FLT.

Материалы и методы. В работе использованы 80 беспородных крыс и 8 собак породы английский бигль обоего пола. ¹⁸F-FLT вводили внутривенно в течение 3 дней в суммарных дозах, соответствующих 1 диагностической дозе (ДД), 30 ДД и 60 ДД крысам, и в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД, 60 ДД собакам. Патоморфологическое исследование (макроскопическое и гистологическое) проведено на 3-е и 30-е сутки после окончания введения.

На вскрытии у крыс и собак брали участки головного мозга, сердца, легких, печени, почек, мочевого пузыря, желудка, тонкой и толстой кишок, тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, поджелудочной и щитовидной железы, надпочечников, семенников (у самцов), матки и яичников (у самок), гипофиз. Участки внутренних органов подвергали общепринятой гистологической обработке с фиксацией в 10 % формалине, заливке в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. У крыс и у собак как на 3-и, так и на 30-е сутки после прекращения введения ¹⁸F-FLT в исследованных суммарных дозах макроскопические изменения во внутренних органах не выражены. При гистологическом исследовании: на 3-и сутки у крыс, получивших ¹⁸F-FLT в 60 ДД, в печени отмечены несильно выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, которые были обратимы к 30-м суткам; на 30-е сутки у 1 крысы после введения ¹⁸F-FLT в суммарной дозе 60 ДД обнаружены очаговые несильно выраженные дистрофические изменения в миокарде. При гистологическом исследовании на 3-и и 30-е сутки у собак, получивших ¹⁸F-FLT в дозе 60 ДД, в печени отмечены несильно выраженные дистрофические изменения гепатоцитов (вакуольная дистрофия). У остальных крыс и собак в других внутренних органах при применении препарата в суммарной дозе 60 ДД изменения не выражены.

Заключение. ¹⁸F-FLT, примененный в высокой суммарной дозе, соответствующей 60 ДД, вызывал дистрофические изменения в печени крыс и собак и в миокарде 1 крысы. Применение ¹⁸F-FLT в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД и 30 ДД крысам и 1 ДД собакам, не оказывало повреждающего действия на внутренние органы животных.

А.В. Мешечкин, В.Г. Красникова, Л.И. Корытова, Е.А. Масловова
РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

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

Введение. В структуре онкологических заболеваний колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест. На момент первичной диагностики 35 % пациентов имеют метастазы в печени. Терапия пациентов с распространенным опухолевым процессом ограничивается симптоматическим лечением, и вопрос о возможностях лучевой терапии (ЛТ) остается открытым.

Цель исследования — определить эффективность комбинированного химиолучевого лечения пациентов с КРР с метастазами в печень, используя конформное облучение в режиме среднего фракционирования дозы и регионарного введения химиопрепаратов.

Материалы и методы. В исследование включены данные 21 пациента с нерезектабельными метастазами КРР в печень — 13 женщин и 8 мужчин. Средний возраст пациентов составил 62 года. Гистологическая структура опухоли — аденокарцинома разной степени дифференцировки. Всем пациентам проведена конформная ЛТ на область