

УДК 616-092

Распределение и удержание аутологичных лейкоцитов после их введения в венозную систему простаты больных раком предстательной железы

Михайликов Т.Г.¹, Мигунова Е.В.¹, Ярцев П.А.¹, Хамидова Л.Т.¹, Петриков С.С.^{1,2}, Алавердян А.И.²,
Говоров А.В.², Пушкарь Д.Ю.², Буданова О.П.³, Кузнецова Л.В.², Малышев И.Ю.^{2,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы.

129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место среди причин смерти мужчин от онкологических заболеваний. Хирургическое удаление органа с опухолью продлевает жизнь больных, однако часто приводит к ухудшению качества жизни. Поэтому разработка способов орган-сберегающего лечения РПЖ является весьма актуальной задачей. Иммуноterapia на основе репрограммированных иммунных клеток могла бы решить эту задачу. Но проблема в том, что введенные клетки могут быстро покинуть зону опухоли через канал, проделанный иглой шприца, через кровеносные или лимфатические сосуды и поэтому не удерживаться в опухоли в течение времени, достаточном для проявления своего терапевтического эффекта.

Цель работы состояла в оценке распределения и удержания аутологичных лейкоцитов в предстательной железе после их локального введения в венозную систему простаты больных РПЖ.

Методы: Исследование проводили на пациентах с РПЖ за несколько дней до плановой робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Из венозной крови больного получали лейкотромбослой (ЛТС). Для меченых клеток использовали элюат ^{99m}Tc-Пертехнетата. Меченный клеточный концентрат (радиофармпрепарат, РФП) вводили в венозную систему простаты пациента. После введения РФП проводили ОФЭКТ/КТ и сцинтиграфию в режиме всего тела через 30 мин, 12 и 24 часа.

Результаты: У всех больных через 24 часа от введенной радиоактивности РФП в проекции предстательной железы сохранялось почти 50%. При этом динамика снижения радиоактивности РФП имела два паттерна: с незначительным снижением в первые 12 часов и быстрым снижением в последующие 12 часов, и, наоборот, с быстрым снижением в первые 12 часов и незначительным снижением в последующие 12 часов.

Заключение: Разработан метод контроля распространения клеточных препаратов внутри человеческой простаты. Пациенты хорошо переносят процедуру введения меченых клеток в венозную систему простаты. Полученные результаты заложили хорошую основу для разработки технологии иммунотерапии РПЖ на основе иммунных клеток.

Ключевые слова: лейкоциты; рак предстательной железы; иммуноterapia; адаптивный перенос.

Для цитирования: Михайликов Т.Г., Мигунова Е.В., Ярцев П.А., Хамидова Л.Т., Петриков С.С., Алавердян А.И., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Буданова О.П., Кузнецова Л.В., Малышев И.Ю. Распределение и удержание аутологичных лейкоцитов после их введения в венозную систему простаты больных раком предстательной железы. *Патогенез.* 2022; 20(2): 19-28.

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.19-28

Для корреспонденции: Малышев Игорь Юрьевич, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

Финансирование. Работа проведена при поддержке внутреннего гранта Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Соглашение КНП-12/21 от 21 мая 2021 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.04.2022

Distribution and retention of autologous leukocytes after their injection into the prostatic venous plexus of patients with prostate cancer

Mikhailikov T.G.¹, Migunova E.V.¹, Yartsev P.A.¹, Khamidova L.T.¹, Petrikov S.S.^{1,2}, Alaverdyan A.I.², Govorov A.V.², Pushkar D.Yu.², Budanova O.P.³, Kuznetsova L.V.², Malyshev I.Yu.^{2,3}

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad 3, Moscow 129090, Russian Federation

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Prostate cancer (PC) is the second leading cause of cancer death in men. Surgical removal of the prostate together with the tumor prolongs the patient's life but often impairs their quality of life. Therefore, developing methods for the organ-sparing treatment of prostate cancer is very relevant. Immunotherapy based on reprogrammed immune cells could accomplish this task. However, the problem is that the injected cells can quickly leave the tumor area through the channel made by the syringe needle, through blood or lymphatic vessels, and, therefore, would not remain in the tumor for a sufficient time to exert their therapeutic effect.

The aim of this study was to assess the distribution and retention of autologous leukocytes in the prostate gland after their local injection into the prostatic venous plexus in patients with prostate cancer.

Methods. The study was performed a few days before the elective robot-assisted radical prostatectomy in patients with prostate cancer. A buffy coat layer (BCL) was obtained from venous blood of the patient. Cells were labeled with ^{99m}Tc-Pertechnetate eluate. The labeled cell concentrate (radiopharmaceutical, RF) was injected into the patient's prostate. After the RF injection, SPECT/CT and scintigraphy were performed in the whole-body mode at 30 min, 12 h, and 24 h.

Results. In all patients at 24 hours, almost 50% of the injected RF radioactivity remained in the prostate projection. Furthermore, the time-related decrease in the RF radioactivity displayed two patterns, i) a slight decrease in the first 12 h followed by a rapid decrease in the next 12 h and, vice versa, ii) a rapid decrease in the first 12 h followed by a slight decrease in the next 12 h.

Conclusion. A method has been developed for managing the distribution of cell preparations within the human prostate. Patients well tolerated the procedure of injection of labeled cell into the prostatic venous plexus. These results laid a good foundation for the development of a technology of immunotherapy for PC based on immune cells.

Key words: leukocytes; prostate cancer; immunotherapy; adoptive transfer.

For citation: Mikhailikov T.G., Migunova E.V., Yartsev P.A., Khamidova L.T., Petrikov S.S., Alaverdyan A.I., Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Budanova O.P., Kuznetsova L.V., Malyshev I.Yu. [Distribution and retention of autologous leukocytes after their injection into the prostatic venous plexus of patients with prostate cancer]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 19-28 (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.19-28

For correspondence: Malyshev Igor Yurievich, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

Financing. The work was supported by an internal grant of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Agreement #KNP-12/21, May 21, 2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 30.04.2022

Основные сокращения:

ЛТС – лейкотромбослой; ПСА – простат-специфический антиген; ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией; РПЖ – рак предстательной железы; РФП – радиофармапрепарат; (мБк) Миллибеккерель – единица измерения радиоактивности в Международной системе единиц (СИ).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место среди причин смерти мужчин от онкологических заболеваний. У больных с распространенным РПЖ 5-летняя выживаемость составляет не более 30% [1]. Количество смертей от РПЖ не снижается, а это значит, что разработка новых эффективных способов лечения по-прежнему относится к категории задач «по жизненным показаниям». Хирургическое удаление органа с опухолью продлевает жизнь больных. Однако, удаление органа как такового часто приводит к ухудшению качества жизни. Поэтому разработка способов орган-сберегающего лечения рака является весьма актуальной задачей.

Нарушение иммунитета играет исключительно важную роль в развитии РПЖ [2]. Понимание этого факта легло в основу методов иммунотерапии рака [3]. Недавно, мы показали существенный антиопухолевый эффект

репрограммированных мышинных макрофагов *in vivo* и *in vitro* [4, 5]. Эти исследования породили надежду на разработку клинической технологии орган-сберегающей фокальной иммунотерапии РПЖ на основе репрограммированных иммунных клеток. При разработке такой технологии надо учитывать проблему внутриопухолевой доставки терапевтических клеток [6, 7]. Проблема состоит в том, что введенные клетки могут быстро покидать зону опухоли через канал, проделанный иглой шприца, через кровеносную или лимфатическую систему, и не удерживаться в опухоли в течение времени, достаточном для проявления своего терапевтического эффекта.

Цель работы состояла в оценке распределения и удержания аутологичных лейкоцитов в предстательной железе после их локального введения в венозную систему простаты больных.

Для достижения цели были поставлены две задачи: 1. Отработать технику введения клеточного препарата в венозную систему простаты; 2. Оценить возмож-

ность определения динамики распределения клеточно-го препарата в органе и утечки клеток через канал иглы и через «вымывание» с кровотоком и лимфотоком.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено у трёх пациентов с РПЖ за несколько дней до плановой операции – робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Все пациенты подписали информированные согласия на проведение исследования (Договор №233 от 20 марта 2022 г. – пациент ЕВИ; №242 от 21 марта 2022 г. – пациент ККВ и №282 от 27 марта 2022 г. – пациент ШЮФ). Разрешение о клиническом применении метода меченых Тс-99m-аутолейкоцитов в диагностических целях зафиксировано протоколом заседания Ученого совета от 7 июня 2006 г. НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Основные характеристики больных и их РПЖ представлены ниже.

Пациент ЕВИ, 68 лет. Отец умер от РПЖ. Объем простаты 35 см³, ПСА 12 нг/мл. Диагноз: С61 – злокачественное новообразование предстательной железы. При биопсии взято 14 столбиков ткани простаты, по 7 из каждой доли. Выявлено, что поражено 7 из 14 столбиков/проб, 6 из левой доли (BL, BLL, TL, ML, MLL, AL), 1 из правой (SBR) (рис. 1, А и рис. 2). Опухоль занимает 35% ткани всех биоптатов. Сумма Глисона: 3+4=7 баллов. По данным МРТ – PI-RADS 5, с картиной возможного прорастания опухоли за капсулу предстательной железы.

Пациент ККВ, 49 лет. Диагноз: С61 – злокачественное новообразование предстательной железы. Объем простаты 20 см³, ПСА 6,35 нг/мл. При биопсии взято 12 столбиков ткани простаты (по 6 из каждой доли). Выявлено, что поражено 3 из 12 столбиков, 1 из левой доли (TL), 2 из правой (BLR, MLR) (рис. 1, Б и рис. 2). Опухоль занимает от 5% до 40% ткани всех биоптатов. Сумма Глисона: 3+3=6 баллов. МРТ не выполнено – имеются противопоказания к исследованию.

Пациент ШЮФ, 65 лет. Диагноз: С61 – злокачественное новообразование предстательной железы. Объем простаты 28 см³, ПСА 2,5 нг/мл. При биопсии взято 12 столбиков ткани простаты - по 6 из каждой доли. Выявлено, что поражено 6 из 12 столбиков, 3 из левой доли (BLL, TL, ML), 3 из правой (BLR, MR, AR) (рис. 1, В и рис. 2). Опухоль занимает 5% ткани всех биоптатов. Сумма Глисона: 3+3=6 баллов. По данным МРТ – PIRADS 4, без прорастания опухоли за капсулу предстательной железы.

Дополнительная информация: PI-RADS – шкала, по которой измеряют вероятность присутствия раковой опухоли в предстательной железе. Заключение PI-RADS прописывают после проведения мультипараметрического МРТ простаты. PI-RADS 1: возможность присутствия раковых клеток очень низкая; PI-RADS 2: возможность присутствия раковых клеток низкая; PI-RADS 3: возможность присутствия раковых клеток не классифицируема (возможны показания к проведению биопсии); PI-RADS 4: возможность присутствия раковых клеток средняя (показания к проведению биопсии); PI-RADS 5: возможность присутствия раковых клеток высокая (показания к проведению биопсии).

Градация Глисона – система анализа тканей опухоли в образцах, полученных при биопсии предстательной железы или радикальной простатэктомии. Она позволяет врачу оценить потенциал злокачественности рака, спрогнозировать скорость, с которой опухоль будет прогрессировать, и вероятность выявления метастазов (рис. 3). Поскольку аденокарцинома обычно представляет собой скопление клеток с неоднородной структурой, для оценки агрессивности опухоли используется сумма грейдов, которые встречаются чаще других (первичный балл + вторичный балл). Первичный балл – оценка наиболее распространенного компонента опухоли (типа дифференцировки клеток или грейда). Вторичный балл – оценка второго по частоте встречаемости компонента опухоли. Большинство компонентов опухоли получают оценку 3 и выше.

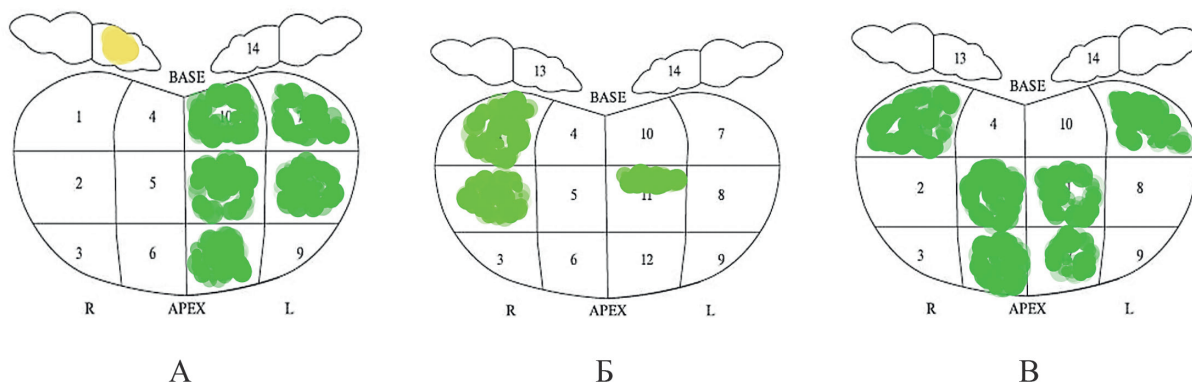


Рис. 1. Распределение опухоли в простате больного ЕВИ – А; ККВ – Б и ШЮФ – В, по результатам игольчатой биопсии. Зеленый – верифицированный рак, желтый – фокус, подозрительный в отношении рака.

Перед началом исследования у больного с РПЖ выполняли общий анализ крови и коагулограмму. В день госпитализации у больного проводили забор 200 мл венозной крови для получения лейкотромбосля (ЛТС) и определяли клеточный состав для внесения радиоактивной метки.

Для мечения клеток использовали элюат ^{99m}Tc -Пертехнетата (активностью из расчета 30 Мбк на 1 мл клеточного концентрата), который соединяли с лиофилизатом Технефита с последующим добавлением в клеточный концентрат. Полученную смесь инкубировали 5-10 мин на шуттеле, после чего центрифугировали с охлаждением клеточную массу (1162g, 10 мин). Это было необходимо для отделения меченых клеток от свободной активности, не связанной с клетками, которую удаляли. После центрифугирования надосадочную жидкость, содержащую несвязанный ^{99m}Tc -Пертехнетат и ^{99m}Tc -Технефит удаляли с помощью плазмоекстрактора. Меченый клеточный концентрат набирали в шприц.

Далее проводили введение меченых клеток под контролем трансректального ультразвукового датчика под местной анестезией в условиях процедурного кабинета для введения радиофармпрепаратов (РФП) (рис. 4). Дизайн иглы был традиционный для автоматической биопсийной системы Magnum 18G \times 20см, производства Bard. В венозную систему простаты вручную вводили 2 мл меченых аутологических лейкоцитов в плазме с радиоактивностью 500-700 Мбк, с комфортной для больного скоростью на глубину примерно 1,5–2,0 см (Рис. 5). Скорость введения составляла 1 мл за 30 с. После введения клеток иглу извлекали.

После введения РФП в венозную систему простаты проводили ОФЭКТ/КТ и сцинтиграфию в режиме всего тела через 30 мин, 12 и 24 часа. Исследование проводили в отделении лучевой диагностики с помощью гамма-сцинтиграфии на двухдетекторном однофотонном эмиссионном томографе «Infinia II» и комбинированной системе ОФЭКТ/КТ «Discovery NM/CT 670» (GE).

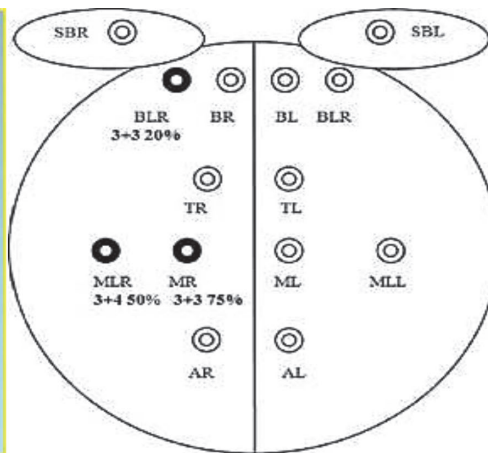


Рис. 2. Контейнер для биопсии и маркировка биопсийных образцов ткани. Обозначения: AR – верхушка справа; MR – средняя часть справа; MLR – средняя латеральная часть справа; TR – переходная зона справа; BR – основание простаты справа; BLR – основание простаты справа латеральнее; SBR – правый семенной пузырьек; AL – верхушка слева; ML – средняя часть слева; MLL – средняя латеральная часть слева; TL – переходная зона слева; BL – основание простаты слева; BLL – основание простаты слева латеральнее; SBL – левый семенной пузырьек.

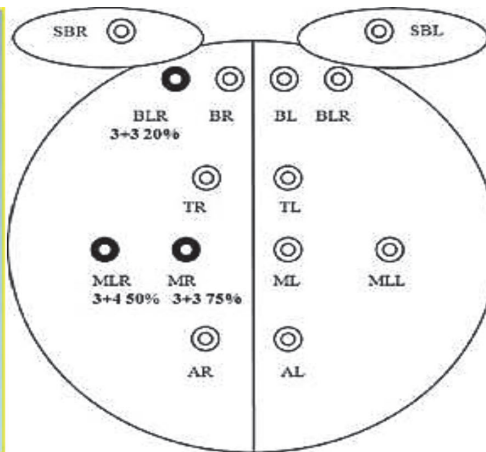


Рис. 3. Градации гистологического типа опухолевого роста.

Были использованы стандартные и модифицированные радионуклидные методики, разработанные сотрудниками НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. При расчете радиоактивности в сформированном в простате депо, в протокол заносили данные с учетом распада технеция.

Результаты исследования

Пациент ЕВИ. Исследование: сцинтиграфия в режиме ОФЭКТ + «всё тело». РФП: меченные ^{99m}Tc -технефитом *in vitro* аутолейкоциты, 640 МБк в/в; лучевая нагрузка 6,0 мЗв. Пациенту заготовлен аутологичный концентрат лейкоцитов, содержащий моноцитов – $1,53 \times 10^3/\text{ul}$. Метка осуществлена препаратом ^{99m}Tc -технефит. РФП введен под УЗ-наведением в венозную систему предстательной железы. Радионуклидное исследование проведено в три этапа, на каждом этапе выполнена ОФЭКТ и исследование в режиме «всё тело». Ка-

ждое исследование в режиме ОФЭКТ совмещали с выполненным КТ области таза.

1 ЭТАП через 30 мин после введения РФП. В режиме «всё тело» максимальная активность определяется в проекции предстательной железы, отмечается ретроградное поступление РФП по ходу раневого канала (от иглы) в области прямой кишки. При совмещении изображений ОФЭКТ и КТ максимальное накопление РФП определяется в проекции предстательной железы. Отмечается накопление РФП в проекции почечных лоханок, минимальное накопление РФП в области печени и полостей сердца; щитовидная железа не визуализируется (рис. 6, А).

2 ЭТАП через 12 часов после введения РФП. В режиме «всё тело» максимальная активность сохраняется в проекции предстательной железы, что подтверждается данными ОФЭКТ. Очаг в проекции предстательной железы уменьшается по объему. Накопление индикатора



Рис. 4. Введение в венозную систему простаты пациента меченых клеток под контролем трансректального ультразвукового датчика под местной анестезией.



Рис. 5. Схематическое изображение простаты и мест инъекций РФП (отмечено красным крестиком), справа – фото трансректального ультразвукового датчика.

тора в проекции прямой кишки минимальное, фоновое накопление индикатора в проекции почек, печени (рис. 6, Б).

3 ЭТАП через 24 часа после введения РФП. Сохраняется максимальная активность в проекции предстательной железы, что подтверждается данными ОФЭКТ/КТ. Отмечается уменьшение объёма накопления РФП (в проекции предстательной железы). Фонового накопления не регистрируется (рис. 6, В).

При сопоставлении счета радиоактивности, введенной в венозную систему предстательной железы (с учетом распада технеция (^{99m}Tc)), потери составляют через 12 часов – 15,7%, через 24 часа – 41%.

Заключение по больному ЕВИ: За время исследования в области простаты из сформированного депо концентрата меченых аутологичных лейкоцитов, перемещения их за пределы предстательной железы не отмечено (время наблюдения 24 часа). От введенной активности в проекции предстательной железы через 24 часа сохраняется 59% (с учетом распада технеция).

Пациент ККВ. Исследование: сцинтиграфия в режиме ОФЭКТ + «всё тело». РФП: меченные ^{99m}Tc -технефитом *in vitro* аутолейкоциты, 270 МБк в/в; лучевая нагрузка 2,5 мЗв. Пациенту заготовлен аутологичный концентрат лейкоцитов, содержащий моноцитов

– $7,71 \times 10^3/\text{ul}$. Метка осуществлена препаратом ^{99m}Tc -технефит. РФП введен под УЗ-наведением в венозную систему предстательной железы. Радионуклидное исследование проведено в три этапа, на каждом этапе выполнена ОФЭКТ и исследование в режиме «всё тело». Каждое исследование в режиме ОФЭКТ совмещали с выполненным КТ области таза.

1 ЭТАП через 30 мин после введения РФП. В режиме «всё тело» максимальная активность определяется в проекции предстательной железы. При совмещении изображений ОФЭКТ и КТ максимальное накопление РФП определяется в проекции предстательной железы. Отмечается накопление РФП в проекции почечных лоханок (рис. 7, А).

2 ЭТАП через 12 часов после введения РФП. В режиме «всё тело» максимальная активность сохраняется в проекции предстательной железы, что подтверждается данными ОФЭКТ. Очаг в проекции предстательной железы уменьшается по объему. Накопление индикатора в проекции в проекции почек (рис. 7, Б).

3 ЭТАП через 24 часа после введения РФП. Сохраняется максимальная активность в проекции предстательной железы, что подтверждается данными ОФЭКТ/КТ. Фонового накопления не регистрируется (рис. 7, В).

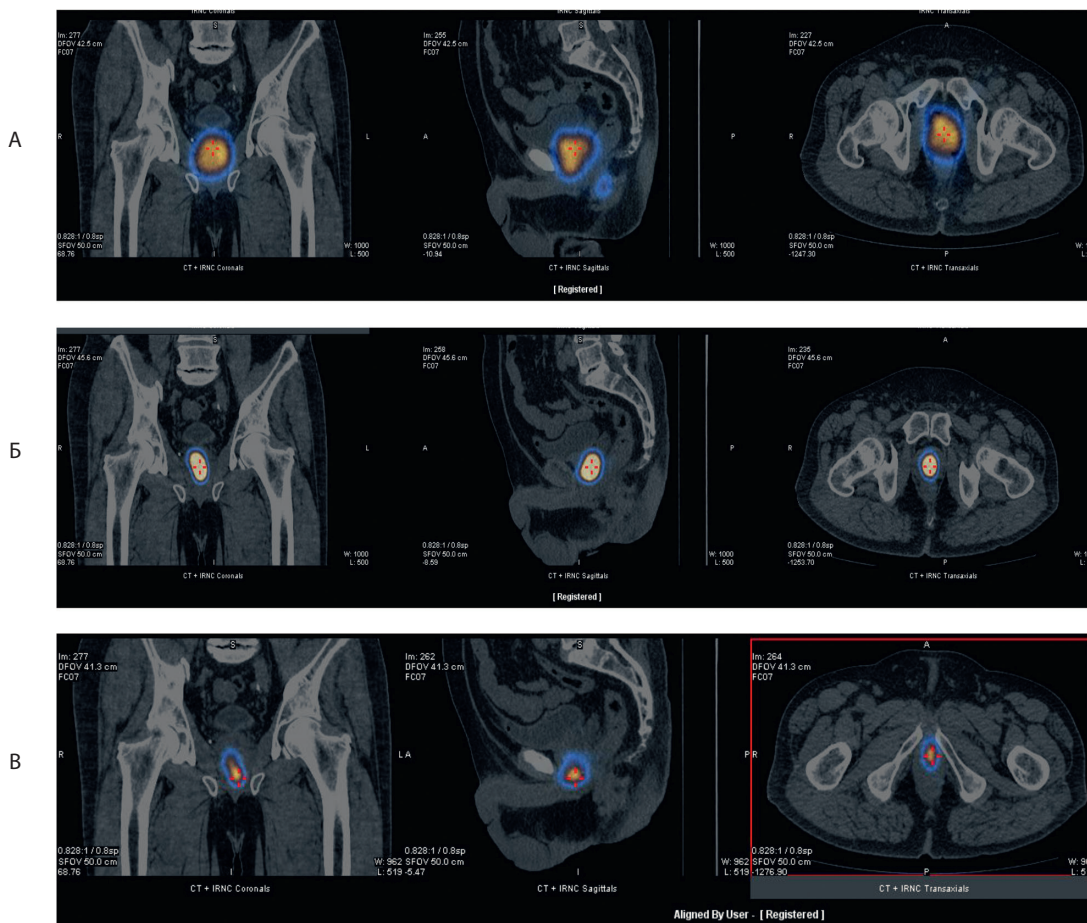


Рис. 6. Гибридное исследование ОФЭКТ/КТ пациента ЕВИ через 30 мин (А), 12 часов (Б) и 24 часов (В) после введения РФП.

При сопоставлении счета радиоактивности, введенной в венозную систему предстательной железы (с учетом распада технеция (^{99m}Tc)), потери составляют через 12 часов – 9,2%, через 24 часа – 51%.

При выполнении 2 и 3 этапа проведена радиометрия мочи, получены признаки её радиоактивности.

Заключение по больному ККВ: За время исследования в области простаты из сформированного депо концентрата меченых аутологичных лейкоцитов, перемещения их за пределы предстательной железы не отмечено (время наблюдения 24 часа). От введенной активности в проекции предстательной железы через 24 часа сохраняется 49% (с учетом распада технеция).

Пациент ШЮФ. Исследование: скинтиграфия в режиме ОФЭКТ + «всё тело». РФП: меченые ^{99m}Tc -технефит *in vitro* аутолейкоциты, 300 МБк в/в; лучевая нагрузка 2,8 мЗв. Пациенту заготовлен аутологичный концентрат лейкоцитов, содержащий моноцитов – $6,55 \times 10^3/\text{ul}$. Метка осуществлена препаратом ^{99m}Tc -технефит. РФП введен под УЗ-наведением в венозную систему простаты. Радионуклидное исследование проведено в три этапа, на каждом этапе выпол-

нена ОФЭКТ и исследование в режиме «всё тело». Каждое исследование в режиме ОФЭКТ совмещали с выполненным КТ области таза.

1 ЭТАП через 30 мин после введения РФП. В режиме «всё тело» максимальная активность определяется в проекции предстательной железы (~27%), отмечается ретроградное поступление РФП по ходу раневого канала (от иглы) в области прямой кишки. При совмещении изображений ОФЭКТ и КТ максимальное накопление РФП определяется в проекции предстательной железы. Отмечается накопление РФП в проекции печени (~23%), селезенки (~2%), минимальное накопление РФП в области почек; щитовидная железа не визуализируется (рис. 8, А).

2 ЭТАП через 12 часов после введения РФП. В режиме «всё тело» регистрируется активность в проекции печени. Очаг в проекции предстательной железы уменьшается по объему, интенсивность накопления уменьшилась. Накопление индикатора в проекции прямой кишки минимальное, фоновое накопление индикатора в проекции почек, селезенки (рис. 8, Б).

3 ЭТАП через 24 часа после введения РФП. Сохраняется максимальная активность в проекции предста-

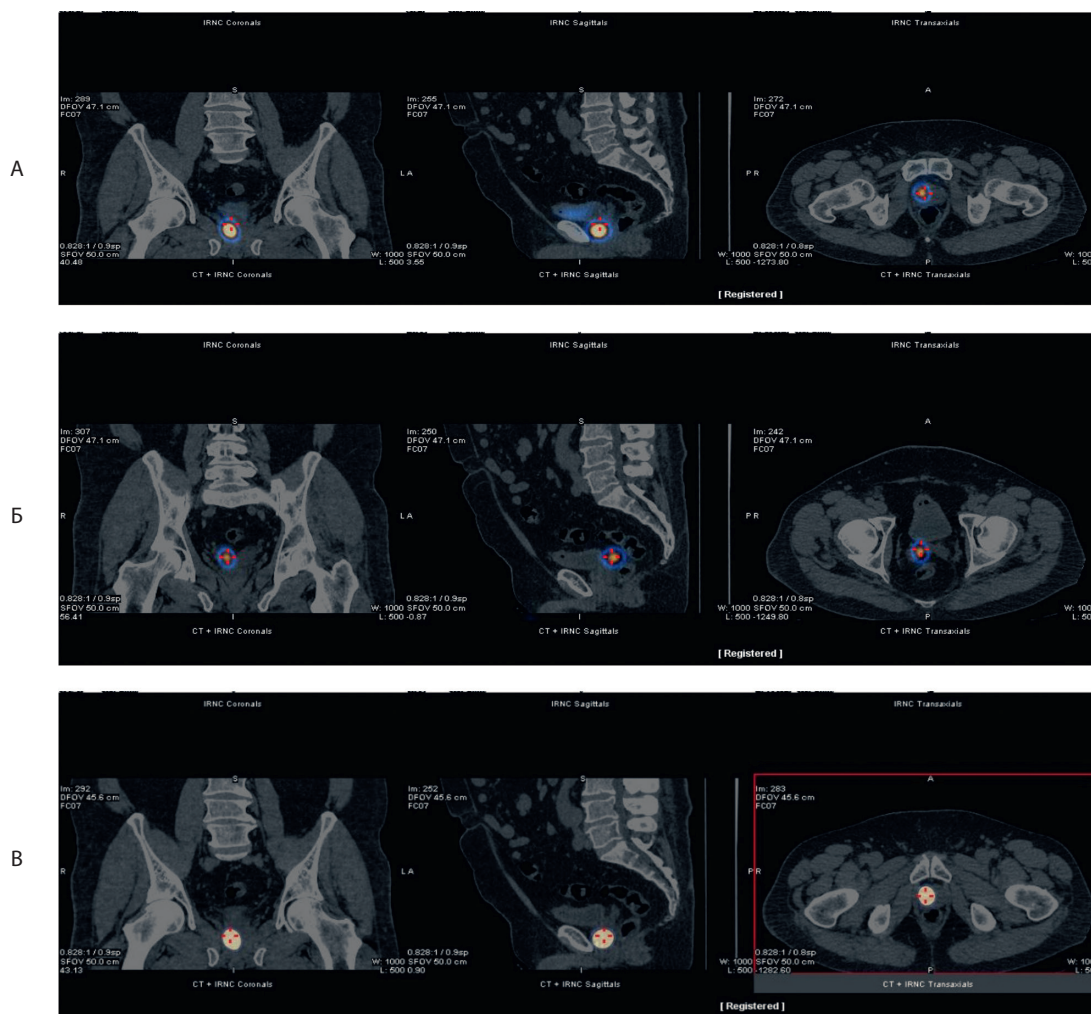


Рис. 7. Гибридное исследование ОФЭКТ/КТ пациента ККВ через 30 мин (А), 12 часов (Б) и 24 часа (В) после введения РФП.

тельной железы, что подтверждается данными ОФЭКТ/КТ. Отмечается уменьшение объема накопления РФП (в проекции предстательной железы) (рис. 8, В).

При сопоставлении счета радиоактивности, введенной в венозную систему предстательной железы (с учетом распада технеция (^{99m}Tc)), потери составляют через 12 часов – 44,1%, через 24 часа – 56,7%.

При радиометрии мочи получены признаки радиоактивности (максимальная активность в порции мочи, которая собрана через 30 мин после введения РФП).

Заключение по больному ШЮФ: На момент введения часть РФП поступила в кровоток и депонирована в печени (без нарастания при наблюдении за 24 часа). Из сформированного депо концентрата меченных аутологичных лейкоцитов в области простаты перемещения РФП за пределы предстательной железы не отмечено. От введенной активности в проекции предстательной железы через 24 часа сохраняется 43,3% (с учетом распада технеция).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработан метод контроля распространения клеточных препаратов внутри человеческой простаты:

а) Пациенты хорошо переносят процедуру введения меченых клеток в венозную систему простаты;

б) Введенные меченые клетки в течение 30 мин равномерно распределяются по всему объему простаты;

в) У первых двух больных (ЕВИ и ККВ) через 12 часов после введения клеток в простате остается почти 90%, а через сутки – не менее 50% от введенных клеток. У третьего больного (ШЮФ) динамика была другая: через 12 часов после введения клеток в простате остается 55,9%, а через сутки – 43,3% от введенных клеток;

г) Незначительная часть радиоактивности обнаруживалась в моче, почках и печени;

д) Доказана принципиальная возможность использования РФП для количественной оценки распределения меченых клеток в простатической железе.

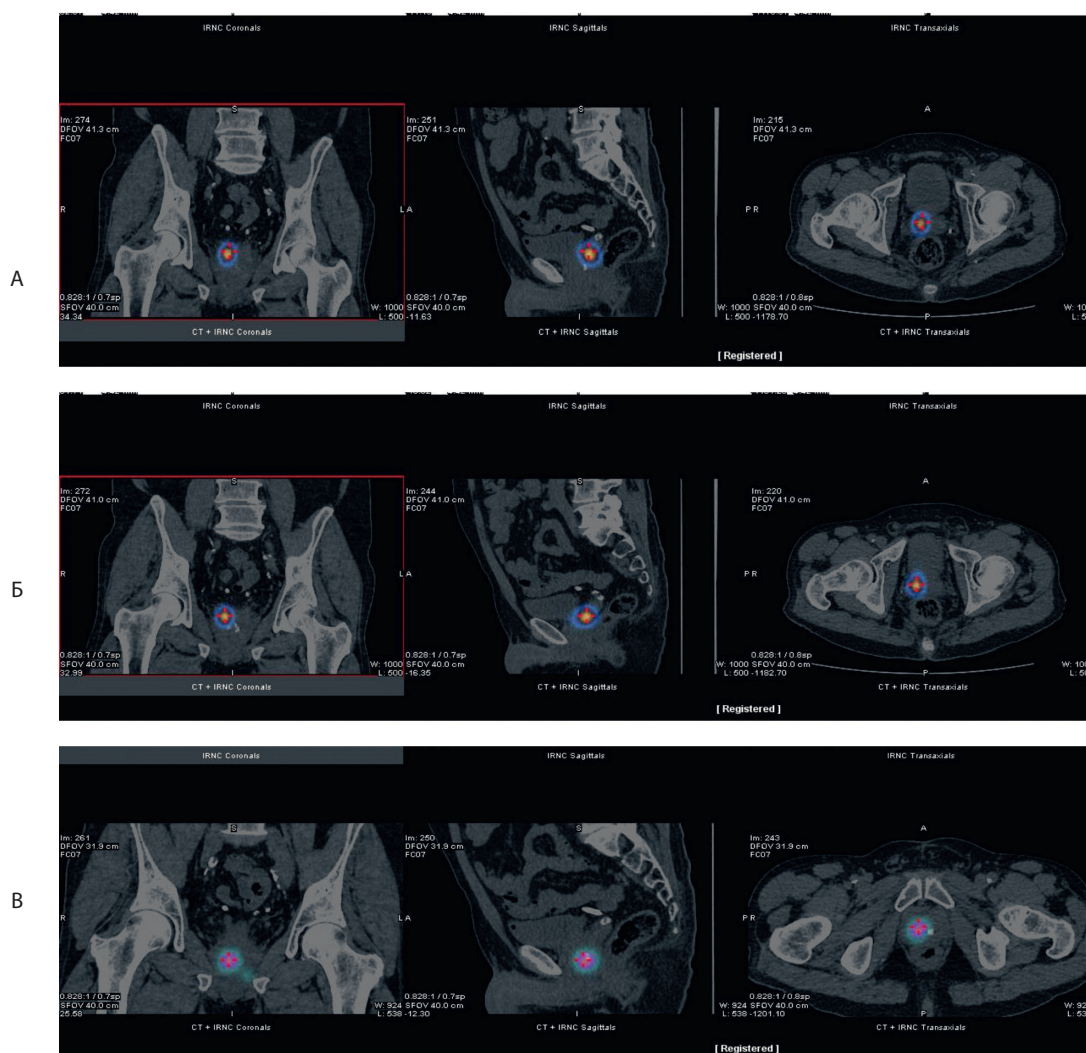


Рис. 8. Гибридное исследование ОФЭКТ/КТ пациента ШЮВ через 30 мин (А), 12 часов (Б) и 24 часа (В) после введения РФП

Обращает на себя внимание факт неравномерно «вымывания» клеточного препарата в течение первых 24 часов после введения: у первых двух больных (ЕВИ и ККВ) в первые 12 часов «вымывается» около 10%, тогда как в последующие 12 часов – около 40%. У третьего больного (ШЮФ) – наоборот в первые 12 часов «вымывается» 44,1%, тогда как в последующие 12 часов – 12,6%. Причину «утекания» клеток предстоит установить. Понимание причин резкого увеличения «вымывания» клеточного препарата через 12 часов может найти способ удержания препарата в органе.

Полученные результаты заложили хорошую основу для продолжения разработки клинической версии клеточной иммунотерапии РПЖ на основе иммунных клеток. Необходимо будет определить оптимальные параметры введения клеточного препарата под контролем УЗИ (дизайн и позиционирование иглы, ручное введение или введение при помощи инфузионного насоса с созданием градиента давления в точке введения, объём/количество клеток и длительность введения препарата, свойства среды-носителя клеток). Также целесообразно будет сравнить введение клеток в растворе и в геле, и оценить влияние разного давления в точке инъекции на эффективность распределения клеток в органе. Параметры введения клеток должны будут подобраны таким образом, чтобы (1) попасть в опухоль, (2) создать условия для равномерного распределения и удержания препарата в опухоли и (3) снизить потери препарата через канал, сделанный иглой.

Список литературы

1. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. *Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19*. Москва ИД «АБВ-пресс», 2015. 56 с.
2. Stultz J., Fong L. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 24 (3): 697–717. DOI: 10.1038/s41391-021-00340-5
3. Fay E.K., Graff J.N. Immunotherapy in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1752. DOI: 10.3390/cancers12071752
4. Раецкая А.А., Калиш С.В., Лямина С.В., Малышева Е.В., Буданова О.П., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю. Репрограммированные *in vitro* на М3 фенотип макрофаги останавливают рост солидной карциномы *in vivo*. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(1): 41–46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.41-46

Сведения об авторах:

Михайликов Тарас Геннадьевич — кандидат медицинских наук, врач-уролог отделения неотложной хирургии и оперативной онкологии, научный сотрудник научного отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

Мигунова Екатерина Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

5. Калиш С.В., Лямина С.В., Кузнецова Л.В., Буданова О.П., Малышева Е.В., Говоров А.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю., Малышев И.Ю. М3 макрофаги останавливают деление клеток предстательной железы больного раком простаты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(1): 54–59. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.54-59
6. Muñoz N.M., Williams M., Dixon K., Dupuis C., McWatters A., Avritscher R., Manrique S. Z., McHugh K., Murthy R., Tam A., Nating A., Patel S.P., Leach D., Hartgerink J.D., Young S., Prakash P., Hwu P., Sheth R.A. Influence of injection technique, drug formulation and tumor microenvironment on intratumoral immunotherapy delivery and efficacy. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9(2): e001800. DOI: 10.1136/jitc-2020-001800
7. Momin N., Palmeri J.R., Lutz E.A., Jaikhani N., Mak H., Tabet A., Chinn M.M., Kang B.H., Spanoudaki V., Hynes R.O., Wittrup K.D. Maximizing response to intratumoral immunotherapy in mice by tuning local retention. *Nature Communications*. 2022; 13(1): 109. DOI: 10.5281/ZENODO.5546653

References

1. Pushkar' D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V., Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V. [*Early diagnosis of prostate cancer. Methodological recommendations № 19*]. Moskva ID «ABV-press», 2015. 56 p. (in Russian)
2. Stultz J., Fong L. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 24 (3): 697–717. DOI: 10.1038/s41391-021-00340-5
3. Fay E.K., Graff J.N. Immunotherapy in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1752. DOI: 10.3390/cancers12071752
4. Raetskaya A.A., Kalish S.V., Lyamina S.V., Malysheva E.V., Budanova O.P., Bakhtina L.Yu., Malyshev I.Yu. [Reprogrammed *in vitro* for the M3 phenotype macrophages stop the growth of solid carcinoma *in vivo*]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2018; 62(1): 41–46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.01.41-46 (in Russian)
5. Kalish S.V., Lyamina S.V., Kuznetsova L.V., Budanova O.P., Malysheva E.V., Govorov A.V., Prilepskaya E.A., Pushkar' D.Yu., Malyshev I.Yu. [M3 macrophages stop the division of prostate cells of a prostate cancer patient]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2020; 64(1): 54–59. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.54-59 (in Russian)
6. Muñoz N.M., Williams M., Dixon K., Dupuis C., McWatters A., Avritscher R., Manrique S. Z., McHugh K., Murthy R., Tam A., Nating A., Patel S.P., Leach D., Hartgerink J.D., Young S., Prakash P., Hwu P., Sheth R.A. Influence of injection technique, drug formulation and tumor microenvironment on intratumoral immunotherapy delivery and efficacy. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9(2): e001800. DOI: 10.1136/jitc-2020-001800
7. Momin N., Palmeri J.R., Lutz E.A., Jaikhani N., Mak H., Tabet A., Chinn M.M., Kang B.H., Spanoudaki V., Hynes R.O., Wittrup K.D. Maximizing response to intratumoral immunotherapy in mice by tuning local retention. *Nature Communications*. 2022; 13(1): 109. DOI: 10.5281/ZENODO.5546653

Ярцев Пётр Андреевич — доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

Хамидова Лайла Тимарбековна — доктор медицинских наук, заведующая научным отделением лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

Петриков Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Алавердян Артём Ильич — врач уролог, аспирант кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Говоров Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пушкарёв Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Буданова Ольга Петровна — старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-6650-5082>

Кузнецова Лариса Вячеславовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3030-2064>

Мальшев Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-2381-9612>