

И.О. Панчук, А.А. Борунова, Д.В. Табаков, А.В. Пономарев, О.В. Короткова, Т.Н. Заботина

АНАЛИЗ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ И ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫХ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

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

Введение. Миелоидные супрессорные клетки (МСК) представляют собой гетерогенную популяцию клеток костного мозга, содержащую предшественников гранулоцитов, макрофагов и дендритных клеток, которые осуществляют угнетение иммунного ответа. Она включает в себя моноцитарные, гранулоцитарные (Г-МСК) и промиелоцитарные (ПМ-МСК) клетки с фенотипом Lin-/low HLA-DR-/lowCD14+, CD15+CD33+CD11b+Lin-/lowCD16-/lowHLA-DR-/low и CD33+CD11b+Lin-/lowHLA-DR- соответственно. Повышение уровня МСК наблюдается практически при всех видах злокачественных образований, включая немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и меланому. В настоящий момент в мире ведутся исследования о возможности применения МСК в качестве прогностического фактора ответа на проводимую терапию.

Цель исследования — оценить фенотип гранулоцитарных и промиелоцитарных МСК и определить их количество в периферической крови доноров и онкологических пациентов (с меланомой и НМРЛ) до начала лечения.

Материалы и методы. Изучен фенотип МСК периферической крови 5 доноров и 19 пациентов (11 — с НМРЛ и 8 — с меланомой) до начала лечения. Для идентификации клеток проведено многопараметровое исследование с использованием моноклональных антител: Lin-/low, HLA-DR, CD11b, CD15, CD16, CD33, конъюгированных флуорохромами FITC, PE, APC, Per-Cy5, Pacific Blue. Анализ проводили методом проточной цитофлуометрии с последовательным каскадным гейтированием [BD FACS Canto™ II (BD Biosciences, USA)].

Результаты. Исследованы Г-МСК и ПМ-МСК с фенотипом Lin-/lowCD15+CD33+CD11b+HLA — DR-/lowCD16-/low и Lin-/lowCD33+CD11b+HLA — DR-/low у доноров и пациентов. У доноров количество Г-МСК и ПМ-МСК составило $1,0 \pm 1,1$ % (0,1–1,8 %) и $0,4 \pm 0,3$ % (0,2–0,76 %) соответственно. У онкологических пациентов с диагнозом НМРЛ количество Г-МСК и ПМ-МСК составило $1,3 \pm 1,0$ % (0,02–2,6 %) и $2,3 \pm 3,4$ % (0,02–11,0 %) соответственно, у пациентов с меланомой количество Г-МСК и ПМ-МСК — $5,2 \pm 5,4$ % (0,3–14,4 %) и $4,4 \pm 3,0$ % (0,1–7,8 %) соответственно. Выявлено, что у онкологических пациентов количество Г-МСК и ПМ-МСК выше, чем у доноров; у пациентов с меланомой количество Г-МСК и ПМ-МСК выше, чем у пациентов с диагнозом НМРЛ.

Заключение. Таким образом, показано, что у доноров количество Г-МСК и ПМ-МСК ниже, чем у онкологических больных. У пациентов с различными нозологиями количество Г-МСК и ПМ-МСК может различаться.

РЕЗУЛЬТАТ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ ХРОНОФОТОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Центр избирательной хронофототерапии, реабилитации и иммунокоррекции, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Раменская ЦРБ», Раменское, Московская область, Россия

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) является одним из самых неблагоприятных по течению видов рака молочной железы (РМЖ). Он характеризуется отрицательными показателями уровня рецепторов эстрогенов, прогестина и гена *Her2* в ткани опухоли. Медина общей выживаемости (ОВ) у данных пациенток составляет 6–13 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 3–4 мес. На данный момент не существует единого стандарта терапии ТНРМЖ.

Цель исследования — оценить ОВ у пациентки с ТНРМЖ на фоне избирательной хронофототерапии (ИХФТ) в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ).

Материалы и методы. Больная Д., 1950 года рождения. Диагноз (дата постановки февраль 2014 г.): РМЖ T4N3M0. Метастазы в надпочечники. Гистология: аденокарцинома. ИГХ: экспрессия РЭ — 0, РП — 0, *Her2*—0. С февраля 2014 г. проведены 3 линии ПХТ по схемам: адриамицин + цисплатин; паклитаксел + карбоплатин; нагельбин + капецитабин. В настоящее время проводится 6-й курс ХТ гемцитабином 1000 мг/м² на 1, 8, 15-й дни. Эффект — частичная регрессия. С февраля 2014 г. начата терапия ИХФТ: проводится введение хлорина Е₆ с последующим локальным воздействием света длиной волны 660–670 нм.

Результаты. После проведения ИХФТ в сочетании с ПХТ у пациентки не наблюдалось случаев лейкопении и нейтропении, что позволило полностью соблюдать дозовый и интервальный режим введения цитотоксических препаратов. Итогом совместной терапии является выживаемость 27 мес, предел которой еще не достигнут. Больная продолжает лечение.

Заключение. ИХФТ способствует поддержанию нормальных уровней белого ростка крови, что дает возможность соблюдать дозовый и интервальный режим ПХТ, это приводит к достижению максимального противоопухолевого эффекта от ПХТ и увеличению ОВ больных при ТНРМЖ.

Э.Р. Переверзева¹, В.А. Голибродо¹, М.И. Трещалин¹, Н.В. Еремкин¹, Е.В. Возняковская¹, Т.Б. Переверзева¹, С.А. Цуркан², И.Д. Трещалин¹

ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА АИМПИЛА НА КРОЛИКАХ

¹ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

²ООО «ФНЦ «ФАРМАКСЕСС», Москва, Россия

Введение. Одним из современных направлений поиска противоопухолевых средств с улучшенными химиотерапевтическими свойствами является создание композиций, включающих белковый вектор и активный агент. Препарат аимпила (А) представляет собой композицию экзогенного α-фетопroteина (АФП), нековалентно связанного с атрактилозидом — соединением, индуцирующим апоптоз опухолевых клеток путем прямого воздействия на их митохондриаль-

ную функцию. Изучение его токсикологического профиля необходимо для дальнейшего продвижения препарата.

Цель исследования — оценить токсические свойства препарата А в хроническом эксперименте на кроликах.

Материалы и методы. В эксперименте использованы 60 кроликов породы «Советская шиншилла», самцов и самок. Для изучения хронической токсичности выбраны разовые дозы 0,05 и 0,5 мг/кг, эквивалентные 1 и 10 терапевтическим дозам (ТД). ТД для кроликов рассчитана исходя из эффективной ТД для мышей с использованием коэффициента поверхности тела. Кишечнорастворимые капсулы, содержащие лекарственную форму препарата, вводили перорально ежедневно в течение 30 дней. Токсические реакции оценивали во время введения препарата и в течение 30 дней после курса. Параметры исследования: изменение массы тела, массовые коэффициенты внутренних органов, ЭКГ, клинический и биохимический анализ крови, суточный диурез, клинический анализ мочи, патоморфологическое исследование органов и тканей.

Результаты. Установлено, что введение А в 1 ТД не оказывает влияния на клинические показатели и структуру органов и тканей животных. При 10-кратном превышении ТД были найдены обратимые морфологические изменения в сердечной мышце кроликов. Гепатотоксичность А клинически выразилась в повышении активности АСТ и подтвердилась патоморфологическими исследованиями. Влияние препарата на структуру и функцию печени обнаружено по окончании курса введений и являлось обратимым. Нефротоксичность клинически выражалась в появлении уробилиногена и кетонных тел в моче. Повышение этих показателей выявлено сразу после курса и сохранялось в течение месяца. При морфологическом исследовании признаки повреждения канальцев зарегистрированы во всех зонах почки, изменения клубочков — в юкстамедуллярной зоне. У отдельных кроликов в юкстамедуллярной и мозговой зонах к концу эксперимента сформировались очаги фиброза или кисты. Токсические свойства препарата А не зависели от пола животных.

Заключение. Применение препарата А в 1 ТД не оказывало влияния на структуру и функцию основных органов и систем организма кроликов. При значительном превышении ТД есть вероятность проявления кардио-, гепато- и нефротоксичности. Выявленные токсические эффекты зависели от дозы А, что позволяет проводить дальнейшие исследования препарата.

*Р.А. Петров¹, С.А. Петров¹, Э.Ю. Ямансаров¹,
И.В. Салтыкова¹, Е.Э. Ондар¹, И.В. Кисляков¹,
Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹, А.Г. Мажуга^{1,2}*

НОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ ЛИГАНДОВ ASGP-РЕЦЕПТОРА С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома — 5-е по распространенности и 3-е по смертности онкологическое заболевание. Ежегодно в мире диагностируют более 600000

случаев заболевания этим недугом. Перспективным направлением увеличения эффективности химиотерапии является адресная доставка лекарств в клетки печени при помощи ASGP-рецептора гепатоцитов, распознающего производные галактозы. Данный рецептор расположен только на поверхности клеток печени и селективно связывается с гидроксильными группами в 3-м и 4-м положении галактозы. Внеклеточная часть белка состоит из 3 субъединиц, каждая из которых связывается с галактозой.

Цель исследования — получить конъюгаты противоопухолевых лекарственных препаратов с тканеспецифическими лигандами для направленной доставки препарата непосредственно в опухоль печени и их биологическое тестирование.

Материалы и методы. Все исходные реактивы являются коммерчески доступными соединениями. Полученные соединения охарактеризованы при помощи методов ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ/МС. Цитотоксичность определяли MTS-тестом.

Результаты. На данный момент нами получены 8 новых конъюгатов, которые исследованы на предмет связывания с рецептором. Проведены исследования цитотоксичности соединений на клетках рака печени (HepG2) и клетках сравнения (LnCap). Выявлены соединения-лидеры, для которых планируется проведение дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Заключение. Таким образом, нами предложен перспективный метод оптимизации противоопухолевых соединений за счет их конъюгирования с высокоселективным лигандом ASGP-рецептора. В результате работы оптимизированы синтетические подходы к созданию конъюгатов противоопухолевых препаратов с лигандами ASGP-рецептора на основе производных N-ацетилгалактозамина. На базе полученных данных об активности исследуемых соединений установлена зависимость «структура — активность». Выявлено соединение-лидер. Разработана процедура, позволяющая в экспериментах *in vitro* исследовать новые лиганды асиалогликопротеинового рецептора и конъюгаты на их основе.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 14-34-00017) и программы развития «Умник» (№ 8879ГУ/2015).

*Е.С. Плеханова¹, И.А. Чернигина¹, В.В. Чернов²,
Т.Г. Щербатюк¹*

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КРОВЬ И ОПУХОЛЬ IN VITRO

¹ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ИПФ РАН, Нижний Новгород, Россия

Введение. Исследование действия низкоинтенсивного светодиодного и лазерного излучения (НИЛИ) представляет интерес в связи с тем, что несмотря на широкий круг применения действие излучения на опухолевый рост до сих пор остается неясным. Исследования в этой области, начатые еще в 1970 годах, противоречивы. Показаны как положительные эффекты применения НИЛИ, так и отрицательные. Выявить причину такого противоречия