

фективности в/а ТАСЕ судили по блокированию сосудистого русла под контролем рентгеноконтрастной ангиографии. Эффективность в/а ТАСЕ оценивали для РС1 по показателю скорости роста опухоли (соотношение объемов опухолевых узлов до и после лечения, V_t/V_0), для VX2 — по соотношению площади опухоли (St/S_0), времени удвоения объема опухоли « τ » и коэффициенту эффективности «К» (« τ » опыта/« τ » контроля) под патоморфологическим контролем степени лечебного патоморфоза (ЛП). На 14 с констатировали число частичных ремиссий (ЧР). Полученные в опытах результаты подвергнуты статистической обработке с оценкой достоверности при $p < 0,05$.

Результаты. На крысах с в/м РС1 и в/а введением МС/DOX в объемах 0,034–0,1 мл (КД = 3,3–10,5 мг/кг) получен слабый эффект ТАСЕ: « τ » = 11–16 дней; К = 5,5–8,9; ЛП = 1 ст. Уровень эффекта связан с малым сечением артерии, не позволяющим ввести необходимые объемы микросфер и дозу DOX. На кроликах с в/м VX2 с введением относительно высоких доз получен значимый достоверный верифицированный патоморфологически циторедуктивный эффект МС/DOX при максимальной из изученных дозировок. В группе МС/DOX-0,5 мл (КД = 6,4 мг/кг) — эффект ТАСЕ на уровне группы МС. Количественные показатели в 2,6 раза меньше группы КРО ($p < 0,02$): $St/S_0 = 2,5$; « τ » = 8,0 дней; К = 2, ЛП = 1 ст., ЧР = 0 на фоне выраженного блокирования мелких артериол при сохранении магистрального кровоснабжения. В группе МС/DOX-1,0 мл (КД = 12,8 мг/кг) — эффект ТАСЕ, $St/S_0 = 1,75$; « τ » = 7,0; К = 1,9, ЛП = 3 ст., ЧР = 5/6. Эффект реализован на 16 с после высвобождения полной КД = 32 мг.

Заключение. Последовательное изучение нагруженных цитостатиками МС на моделях внутримышечно трансплантированных перевиваемых опухолей крыс и кроликов позволяет отобразить и выявить значимый эффект ТАСЕ с использованием стандартных показателей и необходимого контроля. Полученные данные позволяют считать новые отечественные нагруженные DOX МС перспективными для ТАСЕ и рекомендовать завершение доклинического изучения.

Н.В. Филатова¹, Е.О. Зазнобина², М.А. Лапшина¹,

А.А. Балакина¹, В.Д. Сень¹, А.А. Терентьев¹

ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ MCF-7 ПРИ ДЕЙСТВИИ АМИНОНИТРОКСИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (IV)

¹ФГБУН ИПХФ РАН, Черногловка, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия

Введение. Исследование клеточной гибели является важной задачей при разработке новых соединений с противоопухолевой активностью. В связи с высокой токсичностью комплексов платины (цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин) проводятся синтез и испытания биологических свойств комплексных соединений платины с различными лигандами и нитроксильными радикалами. Внесение нитроксильного радикала в структуру комплексов платины (IV) снижает их цитотоксичность, в то время

как удлинение аксиальных лигандов усиливает цитотоксические свойства. Ранее нами исследована цитотоксичность аминитроксильных комплексов платины (IV). На культуре клеток MCF-7, которые обладают повышенной устойчивостью к комплексам платины, показано, что аминитроксильные комплексы платины (IV) превосходят по цитотоксичности цисплатин.

Цель исследования — изучить механизм клеточной гибели при действии аминитроксильных комплексов платины (IV).

Материалы и методы. Исследована серия аминитроксильных комплексов платины (IV) с общей структурой Pt (IV) (NH₃) (R · NH₂) Cl₂X₂, где R · NH₂ — нитроксильный радикал, а X — аксиальные лиганды. Эксперименты проводили на опухолевых клетках MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека). В качестве препаратов сравнения использовали цисплатин и сатраплатин. Все исследуемые соединения наносили в дозе IC₅₀ с экспозицией 6–24 ч. Состояние белка PARP и экспрессию белка p53 определяли с помощью иммуноблоттинга. Внутрисклеточную локализацию белка p53 исследовали методом флуоресцентной микроскопии после окрашивания ДНК красителем DAPI и белка p53 — флуоресцентно мечеными антителами.

Результаты. Результаты иммуноблоттинга показали, что все исследуемые соединения в дозе IC₅₀ вызывали увеличение экспрессии белка p53 с максимумом на 12 ч и его снижение к 24 ч. Методами иммуноблоттинга и иммунофлуоресценции установлено накопление белка p53 в ядре через 12 ч после введения исследуемых соединений. Показано, что все комплексы платины вызывают деградацию белка PARP, характерную для процесса апоптоза. В связи с тем что в клетках MCF-7 отсутствует каспаза-3, развитие апоптоза происходит с участием других эффекторных каспаз, таких как каспаза-6 и каспаза-7.

Заключение. Аминитроксильные комплексы платины (IV) в дозе IC₅₀ вызывают гибель клеток MCF-7 по пути p53-зависимого, каспаза-3-независимого апоптоза.

Ю.П. Финашутина, Н.А. Лыжко, Л.А. Кесаева,

В.А. Мисюрин, О.Н. Солопова, Н.Н. Касаткина,

А.В. Мисюрин

ВАКЦИНИРОВАНИЕ БЕЛКОМ PRAME СДЕРЖИВАЕТ РОСТ PRAME-ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ

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

Введение. Ген PRAME не экспрессируется в нормальных тканях, но избыточно экспрессируется в различных новообразованиях, включая солидные опухоли и гемобластозы. Белок способен вызывать специфический иммунный ответ у пациентов с меланомой и другими опухолями. В единичных случаях может происходить спонтанный лизис PRAME-экспрессирующей опухоли с длительным периодом выживаемости без рецидива болезни в последующем. Некоторые исследователи успешно выделили из крови пациентов острыми лейкозами Т-клетки, специфические к некоторым эпитопам белка PRAME. Возможность развития Т-клеточного ответа не исключает возможность развития В-клеточного ответа против PRAME.

Развившийся гуморальный ответ может быть серьезным фактором контроля над развитием опухоли. Таким образом, разработка новых подходов для оценки иммунотерапевтического потенциала белка *PRAME* является перспективным исследованием.

Цель исследования — разработать модели для изучения *in vivo* противоопухолевого потенциала антигена *PRAME*. Оценить эффект профилактической вакцинации рекомбинантным человеческим белком *PRAME* на животной модели развития опухоли.

Материалы и методы. Мыши породы C57Bl/6 иммунизированы 4 раза с интервалами в 14 дней внутрибрюшинно хроматографически очищенным рекомбинантным белком *PRAME*, сорбированном на гидроксиде алюминия в роли адьюванта, в дозе 100 мкг белка на мыш. Клетки мышинной меланомы B16-F10 были трансфицированы плазмидным вектором для экспрессии человеческого гена *PRAME*. При последующей селекции в культуре отобраны клетки, стабильно экспрессирующие ген *PRAME* по данным ПЦР в реальном времени. Клетки опухоли B16-F10-*PRAME* были подкожно трансплантированы в дозе 2×10^5 клеток на мыш через 14 дней после последней иммунизации. Размеры опухолей измерялись на 14-й, 21-й и 26-й день после введения клеток. Титр антител в сыворотке измеряли методом непрямого иммуноферментного анализа. Для статистического анализа использовался критерий Манна-Уитни.

Результаты. Получена линия клеток мышинной меланомы B16-F10, экспрессирующая человеческий ген *PRAME* на уровне 5,32 %. Предварительная иммунизация мышей рекомбинантным человеческим белком *PRAME* замедляет развитие меланомы B16-F10, экспрессирующей человеческий антиген *PRAME*, в два раза в сравнении с неиммунизированными животными ($p = 0,0003$). Титр антител к белку *PRAME* в группе мышей с опухолью, экспрессирующей *PRAME*, был на порядок выше, чем в контрольной группы с опухолью, трансфицированной контрольной неэкспрессирующей плазмидой ($p = 0,0044$).

Заключение. Показана иммуногенность рекомбинантного белка *PRAME* на мышах с генетически модифицированной *PRAME*-экспрессирующей меланомой. Предварительная вакцинация рекомбинантным белком *PRAME* значимо замедляет рост меланомы на животной модели.

*Ю. М. Фоменко*¹, *Н. А. Кабилдина*¹, *И. М. Омарова*²,
*Г. Х. Тулеуова*³, *С. С. Жумакаева*¹, *В. Б. Сирота*¹

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АРГЛАБИНА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Казахдинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан;

²КГП «Областной онкологический диспансер», Караганда, Казахстан;

³АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда, Казахстан

Цель исследования — изучить выживаемость больных местнораспространенным раком молочной железы (МРРМЖ) после комплексной терапии, включающей применение арглабина.

Материалы и методы. В исследование включены 93 больных МРРМЖ (Т2N1-2M0, Т3N0-2M0) с гистологической и иммуногистохимической верификацией в возрасте от 28 до 75 лет. Из них 50 женщин имели IIB и 43 — III стадии рака. Все пациентки разделены на 3 группы: 2 исследуемые, одна контрольная. В контрольной группе 36 больных проводили 4 курса неoadъювантной химиотерапии (ХТ) по схеме АС (доксорубин — 50 мг/м², циклофосфан — 500 мг/м²) каждый 21-й день, радикальную мастэктомию, 4 курса адъювантной ХТ (АС), лучевую терапию и гормонотерапию по показаниям. Исследуемая группа 1 (30 пациенток) получала лечение по аналогичной схеме, только режим ХТ (АС) сочетался с арглабином (арглабин 370 мг/м² 7 дней). Исследуемая группа 2 (27 больных) получала лечение по аналогичной схеме, но в неoadъювантном и адъювантном режимах применяли монотерапию арглабином. Общую выживаемость определяли по E. Kaplan — P. Meier, достоверность с помощью критериев Гехана — Вилкоксона и χ -квадрата в программе Statistica 7.

Результаты. Общая 1- и 2-годичная выживаемость во всех 3 группах равна 100 %. Трехлетняя выживаемость у больных, принимавших полихимиотерапию АС в сочетании с арглабином, составила $60,0 \pm 8,9$ %. Самые низкие показатели 3-летней выживаемости у пациенток, принимавших монотерапию арглабином, — $28,0 \pm 8,6$ %, а также у пациенток, получавших ХТ по схеме АС, — $30,0 \pm 7,6$ %. Различия показателей 3 групп статистически незначимы по χ -квдрату, $p = 0,11042$. При парном сравнении исследуемых групп имеется достоверное различие 3-летней выживаемости по критерию Гехана — Вилкоксона ($p = 0,02197$) выше в группе, получавших ХТ по схеме АС + арглабин.

Заключение. Трехлетняя выживаемость пациенток, получавших ХТ по схеме АС и монотерапию арглабином, одинакова и сопоставима. Включение арглабина в ХТ по схеме АС повысило показатель общей 3-летней выживаемости больных МРРМЖ на 30 %.

*Н. А. Харьков*¹, *Н. Д. Олтаржевская*², *Т. С. Быркина*²,
*И. В. Гусев*²

ГИДРОГЕЛЕВЫЕ ДЕПО-МАТЕРИАЛЫ «КОЛЕГЕЛЬ» В ЛЕЧЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РОСТЕ ГРАНУЛЯЦИОННОЙ ТКАНИ В ЗОНЕ ТРАХЕОСТОМЫ У БОЛЬНЫХ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ ГОРТАНИ

¹БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Воронеж, Россия;

²ООО «Колетекс», Москва, Россия

Цель исследования — определить эффективность использования гидрогелевого депо-материала «Колегель» у пациентов с онкологической патологией гортани после трахеостомии с целью профилактики избыточного образования грануляционной ткани в краевой зоне трахеостомы, выполненной у больных с онкопатологией гортани, а также боковых поверхностей трахеи дистальнее трахеостомы (ТС), что может стимулировать рост гранулемы и злокачественных новообразований.

Материалы и методы. Высокоструктурированный гидрогель (ВГ) «Колегель-АДЛ», содержащий диоксидин,