

МАТЕРИАЛЫ XIII ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ» ПАМЯТИ А.Ю. БАРЫШНИКОВА

М.А. Абакумов

МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ, В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

НИТУ МИСиС, Москва

Введение. В настоящее время опухолевые заболевания занимают 2-е место по смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано со многими факторами, среди которых сложность диагностики опухолевого процесса на ранней стадии, а также локализация опухолевого очага. Одним из наиболее современных методов, позволяющих обнаружить развивающуюся злокачественную опухоль, является магнитно-резонансная томография (МРТ), расширить возможности которой возможно за счет применения контрастных агентов, способных накапливаться в опухоли.

Цель исследования — синтез и химический дизайн магнитных наночастиц оксида железа, покрытых альбумином, способных эффективно визуализировать опухоли методом МРТ.

Материалы и методы. В качестве способа синтеза нами был выбран метод термического разложения ацетилацетоната железа (III) в бензиловом спирте с дальнейшей стабилизацией суспензии сывороточным альбумином путем ковалентной сшивки глутаровым альдегидом. Полученные наночастицы были охарактеризованы методами ДЛС, трансмиссионной электронной микроскопии и ТГА. С помощью МТТ-теста была оценена токсичность полученных наночастиц. Эффективность данных наночастиц, в качестве контрастных агентов была показана при внутривенном введении суспензии животным с различными моделями опухолевых заболеваний, в частности глиомы С6 крысы, аденокарциномы Ca755 мыши и опухоли печени PC-1 на МРТ ClinScan 7T.

Результаты. В ходе работы мы установили, что полученные частицы имеют размер 40 ± 5 нм, дзета-потенциал 30 мВ, а их водная суспензия стабильна в течение нескольких недель. Полученные наночастицы проявляли свою токсичность только при концентрациях свыше 2,5 мг/мл. При визуализации моделей опухолей нами было показано накопление магнитных наночастиц в тканях и сосудах опухолей на протяжении 1–2 ч после введения, а органом, накапливающим частицы спустя 24 ч, стала печень.

Заключение. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что синтезированные нами магнитные наночастицы являются биосовместимыми, обладают высокой стабильностью в водной среде и низкой токсичностью. Также, опираясь на эксперименты, проведенные на не-

скольких моделях, можно сделать вывод о перспективах использования данного контрастного агента при диагностике опухолевых заболеваний.

*Е.В. Абакушина¹, И.А. Пасова¹, Ю.В. Маризина¹,
Д.В. Кудрявцев¹, Г.Т. Кудрявцева¹, А.Д. Каприн²*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫМИ КИЛЛЕРАМИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНМОЙ

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИРЦ

Минздрава России, Обнинск;

²ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск

Введение. Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний, увеличение их эффективности и безопасности является актуальной задачей. Помимо радикальных методов лечения, большое значение имеет адаптивная иммунотерапия. Цитокин-индуцированные киллеры показывают повышенную противоопухолевую активность, а их эффективность была доказана в последние годы.

Цель исследования — оценить эффективность сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами при комплексном лечении больных меланомой.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 27 пациентов с метастатической меланомой кожи Па — Пс стадии в возрасте от 26 до 82 лет (средний возраст 52 года), которым в качестве базисного проводились хирургическое лечение, лучевая и/или химиотерапия. Среднее время наблюдения составило 4–16 мес. Для получения цитокин-индуцированных киллеров выделенные из периферической крови мононуклеарные клетки культивировали на протяжении 14 дней в питательной среде с добавлением ИЛ-2 и ИЛ-15. Каждые 72 ч часть суспензионных цитокин-индуцированных киллеров (2–10 млн) собирали для иммунотерапии и вводили паравerteбрально внутриспинально в 2–4 точки. Введение клеток проводили на 3, 5, 7, 9 и 11-е сутки, далее лечение продолжали по индивидуальной схеме без длительных перерывов в лечении.

Результаты. В работе оценен опыт применения адаптивной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами у 27 пациентов, больных меланомой. Оценка эффективности сопроводительной иммунотерапии больных меланомой показала регрессию (PR) метастатических поражений у 2 (7,4 %), появление реактивных лимфатических узлов у 10 (37 %) и стабилизацию (SD) процесса у 18 (66,7 %) больных. Прогрессирование заболевания отмечено у 9 (33,3 %) пациентов, минимальные сроки до прогрессирования составили 6 мес при средней продолжительности жизни 10 мес, что выше среднестатистических показателей. Анализ данных о применении цитокин-индуцированных

киллеров у больных обнаружил увеличение полугодовой и годичной выживаемости, а также безрецидивной выживаемости и среднего времени до прогрессирования по сравнению со статистическими показателями.

Заключение. Результаты работы доказывают отсутствие побочных эффектов и положительный эффект иммунотерапии. Метод сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Показано, что наилучший результат достигается у пациентов с минимальной опухолевой массой, поэтому данный вид терапии должен применяться для лечения рецидивальной болезни и профилактики рецидивов заболевания. Исследование показывает, что иммунотерапия цитокин-индуцированными киллерами является перспективным и эффективным методом лечения больных метастатической меланомой с плохим прогнозом.

К.Г. Абутнарица, О.В. Кеца, И.А. Шмарков

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХРОМА P450 В МИКРОСОМНОЙ ФРАКЦИИ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА КРЫС В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ

ω3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

*Черновицкий национальный университет
им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина*

Введение. Одним из возможных механизмов антиканцерогенного действия ω3-полиненасыщенных жирных кислот является их конверсия в эйкозаноиды, играющая важную роль в клеточном росте и дифференциации. Компоненты монооксигеназной системы катализируют превращение ω3-полиненасыщенных жирных кислот в гидрокси-, ди- и тригидроксипроизводные, которые прямо или опосредованно могут влиять на размножение и рост опухолевых клеток.

Цель исследования — определить содержание цитохрома P450 и скорость образования супероксидного радикала компонентами оксигеназной цепи монооксигеназной системы в микросомной фракции карциномы Герена крыс в условиях введения ω3-полиненасыщенных жирных кислот.

Материалы и методы. В работе использовались самки беспородных крыс. Животных разделили на 2 группы: 1-ю составили крысы с трансплантированной карциномой Герена, 2-ю — крысы-опухоленосители, которым до (за 4 нед) и после трансплантации карциномы Герена вводили ω3-полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 120 мг/кг.

Результаты. Результаты проведенных исследований показали, что введение ω3-полиненасыщенных жирных кислот до и после трансплантации опухоли приводит к снижению содержания цитохрома P450 в микросомной фракции карциномы Герена в латентной и логарифмической фазах онкогенеза по сравнению с показателями крыс-опухоленосителей. Следствием снижения содержания цитохрома P450 является повышение скорости его инактивации и перехода в неактивную форму — цитохром P420. Переход цитохрома P450 в P420 происходит в результате модификации SH-групп аминокислот, находящихся в активном центре. Неактивная форма P420 неустойчива и в присутствии кислорода быстро теряет гем, поэтому образование P420 является одним из этапов деградации цитохрома P450

в клетках карциномы Герена в условиях действия ω3-полиненасыщенных жирных кислот. Снижение содержания цитохрома P450 может привести к отклонениям в монооксигеназном цикле. При этом не весь кислород будет вводиться в молекулу субстрата, часть его будет выделяться из тройного комплекса субстрат-цитохром P450-кислород в виде супероксидного радикала. Нами установлено, что снижение содержания цитохрома P450 происходит на фоне повышения генерации супероксидного радикала компонентами оксигеназной цепи монооксигеназной системы. Образованный супероксидный радикал инициирует процессы окислительной модификации белков и липидов мембран эндоплазматического ретикула.

Заключение. Введение ω3-полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению содержания цитохрома P450 в микросомной фракции карциномы Герена, что сопровождается увеличением скорости его перехода в неактивную форму — цитохром P420 и генерацией супероксидного радикала. Одним из механизмов противоопухолевого действия ω3-полиненасыщенных жирных кислот может быть их влияние на компоненты монооксигеназной системы, нарушение функционирования которых будет снижать резистентность опухолевых клеток к действию лекарственных препаратов.

Н.П. Акентьева, И.В. Высторон, Д.В. Мищенко

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Фермент гистондеацетилаза является молекулярной мишенью последнего поколения противораковых препаратов, поскольку он играет важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации раковых клеток, развитии опухолей. Ингибиторы гистондеацетилазы обладают высоким потенциалом в лечении онкологических заболеваний. Поэтому их разработка является весьма актуальной в настоящее время.

Цель исследования — синтезировать, идентифицировать молекулярную мишень и исследовать противоопухолевую активность 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот (ЦГК) 1–10 (производные 1-гидроксид-1,4,8-триазаспиро[4.5]декан-2-она).

Материалы и методы. Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации α-аминогидроксамовых кислот с замещенными γ-пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Ингибирование гистондеацетилазы под действием ЦГК оценивали методом флуоресцентного анализа. Анализ противоопухолевой активности ЦГК *in vivo* проводили методом комбинированной терапии с цисплатином и циклофосфаном на опухолях лейкемии P388 и лейкемии L1210.

Результаты. Впервые синтезированы и исследованы 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот ЦГК 1–10 (производные 1-гидроксид-1,4,8-триазаспиро [4.5] декан-2-она). Впервые идентифицирована молекулярная мишень ЦГК 1–10 *in vitro*. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК 1–10 к лизатам клеток рака молочной железы (MDA — MB-231) вызывает