

14,6 ± 1,2 TRU (1-я группа) и 14,7 ± 1,5 TRU (2-я группа) — кратковременный спазм сосудов. К 10-й минуте у животных наблюдалось резко выраженное усиление капиллярного кровотока (артериальная гиперемия) — 27,7 ± 1,5 TRU (1-я группа), 23,3 ± 1,0 TRU (2-я группа). На 30-й минуте — состояние венозной гиперемии, снижение микроциркуляции у животных 1-й группы на 60 % от нормы — 11,0 ± 1,8 TRU, 2-й группы — снижение кровотока на 40 % — 16,0 ± 1,9 TRU. К 3 ч сохранность капиллярного кровотока у животных 1-й группы составляет 28 % — 7,4 ± 0,7 TRU, вес лапки увеличен на 28 ± 1,5 %; во 2-й группе — 73 % — 19,4 ± 1,5 TRU, вес лапки увеличен на 14 ± 1,0 % от нормы. Показана высокая степень корреляции данных, полученных предлагаемыми и стандартными методами.

Заключение. Использование ЛДФ в модели КИО у крыс позволяет прижизненно и в динамике оценить влияние лекарственных препаратов на состояние микроциркуляции, отличается точностью и высокой чувствительностью.

Ю.В. Береснева¹, Ф.А. Ибрагимов¹,

Ю.Ю. Ассесорова², Ш.Н. Мусаева²

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СОЯФЛАН НА ИНДУЦИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МЫШЕЙ

¹Институт биоорганической химии АН Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан;

²РОНЦ Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Введение. Примерно 30 % злокачественных новообразований молочной железы у женщин эстрогенозависимы. В качестве потенциальных противоопухолевых средств привлекли к себе внимание фитоэстрогены (изофлавоноиды) природного происхождения. В Институте биоорганической химии АН Республики Узбекистан получена стандартизированная комбинация полипептидов из сои с молекулярной массой 12,5–79,0 кДа, богатая изофлавононами (содержание дайдзеина 1,2 ± 0,03 мг, генистеина — 2,3 ± 0,2 мг на 1 г белка), — препарат Сояфлан.

Цель исследования — изучение противоопухолевой активности препарата Сояфлан на индуцированных опухолях молочной железы у мышей и оценка изменений гормонального статуса крови как возможного механизма антиканцерогенного действия препарата.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 40 беспородных мышах-самках с первоначальной массой тела 18–23 г. Индуцирование рака молочной железы (РМЖ) проводили путем введения канцерогена — N-метилнитрозомочевина (N-МНМ). Разовая доза N-МНМ составила 0,84 мг на мышь в 0,2 мл воды для инъекции. Канцероген вводили животным 1 раз в неделю в течение 5 нед путем подкожной инъекции в область молочной железы у основания левой передней лапки. Сояфлан растворяли в дистиллированной воде и вводили зондом в желудок мышам в дозе 75 мг/кг 5 раз в неделю в течение 5 нед. Контрольной группе вводили только канцероген в указанном режиме. По окончании эксперимента (112-е сутки от начала) животные были умерщвлены методом декапитации с последующим вскрытием и оценкой развития опухолевого процесса. Концентрацию гормонов (эстрадиола, лютеинизирующего

гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) в сыворотке крови определяли ферментоиммунологическим методом, используя реагенты коммерческих наборов.

Результаты. Средний объем опухоли у животных, которым вводили Сояфлан, был в 2,3 раза меньше, чем у мышей группы контроля. Гистологическое исследование опухолевых узлов показало комплексы полиморфных атипичных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами среди умеренно развитой стромы. Введение Сояфлана в опытной группе по сравнению с контролем снижало уровень эстрадиола на 25,0 % ($p < 0,05$), ЛГ — на 22,2 % ($p < 0,05$), ФСГ — на 11,6 % ($p < 0,05$).

Заключение. Введение препарата Сояфлан при индуцировании N-МНМ опухоли молочной железы у мышей задерживает развитие злокачественного новообразования, уменьшая объем опухолевого узла. Сояфлан умеренно снижает концентрацию эстрадиола, ЛГ и ФСГ, что позволяет рассматривать его как потенциальное средство профилактики гормонозависимого РМЖ.

В.Н. Богатырев, И.К. Воротников

ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ЛИСТОВИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ И САРКОМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

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

Введение. Согласно новой классификации опухолей молочных желез (Всемирная организация здравоохранения, 2012) в группе фиброэпителиальных опухолей «перидуктальную стромальную саркому низкой степени злокачественности» переименовали в «перидуктальную стромальную опухоль низкой степени злокачественности» (9020/3) и отнесли к подразделу «листовидные опухоли». Поэтому с помощью лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии для объективизации диагностических признаков актуально изучить количественные особенности клеток листовидных опухолей и сарком молочных желез.

Цель исследования — проанализировать взаимосвязь плоидности и количественных параметров клеток опухоли со степенью морфологической дифференцировки и показать возможности цитологической диагностики и прогноза при листовидных опухолях и саркомах молочных желез.

Материалы и методы. У 132 пациенток с листовидными опухолями и 50 с саркомами молочных желез проведено цитологическое исследование опухолей, включая ДНК проточную цитофлуорометрию (программа MultiCycle, Phoenix Flow Systems, США) и гистологический анализ материала в соответствии с классификацией опухолей молочной железы (Всемирная организация здравоохранения, 2003, 2012).

Результаты. Морфологический вариант опухоли тесно взаимосвязан с плоидностью новообразования. При доброкачественных и промежуточных вариантах листовидных опухолей не отмечено анеуплоидных новообразований. В то время как при злокачественных листовидных опухолях и саркомах молочных желез анеуплоидия выявлена в 20 и 92,3 % случаев соответственно ($p < 0,05$). Различные морфологические варианты листовидных опухолей достоверно различаются по своим пролиферативным характеристикам: так, индекс пролиферации при доброкачественных листовидных опухолях составляет 20,08 ± 1,35 %, при промежуточ-

ных — $25,33 \pm 2,02$ %, а при злокачественных — $31,23 \pm 2,71$ % ($p < 0,05$). Индекс пролиферации при саркомах молочных желез почти соответствует таковому при злокачественных листовидных опухолях. Высокий уровень пролиферативной активности первичной опухоли при доброкачественных листовидных опухолях достоверно ($p < 0,05$) ассоциируется с развитием местного рецидива. Развитие метастатического процесса при саркомах молочных желез достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечено при высоких значениях индекса пролиферации первичной опухоли ($34,46 \pm 2,77$ %); при отсутствии отдаленных метастазов — $26,35 \pm 0,69$ %.

Заключение. Неблагоприятные клинико-морфологические факторы диагностики и прогноза у больных со злокачественными листовидными опухолями и саркомами молочных желез сочетаются с несколькими количественными параметрами клеток опухоли: анеуплоидия, увеличение количества клеток в S- и G2 + M-фазах клеточного цикла, повышение их индекса пролиферации.

Т.Н. Богатыренко¹, З.В. Куроптева², Л.Н. Байдер², И.В. Серков³, В.Р. Богатыренко¹, Т.Е. Сашенкова¹, Е.Н. Климанова¹, Д.В. Мищенко¹, Н.П. Коновалова¹

ПУТИ УСИЛЕНИЯ ХЕМОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ХЕМОТЕРАПИИ ЦИТОСТАТИКАМИ. ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЦИТОХРОМА P450

¹ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область;

²ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва;

³ФГБУН ИФАВ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. К одним из важных факторов, определяющих баланс положительных и отрицательных эффектов действия оксида азота (NO), относят количество и продолжительность его генерации. NO-опосредованное изменение активности лекарственных веществ через P450 может стать одним из серьезных механизмов, на который можно воздействовать для оптимизации химиотерапии опухолей.

Цель исследования — изучить влияние органического NO-донорного соединения, относящегося к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (индометацин-NO (Ind-NO)) на изменение активности цитохрома P-450 и на усиление противоопухолевого действия циклофосфана (ЦФ) и его композиций с аспарагингидроксамовой кислотой.

Материалы и методы. Противоопухолевую активность изучали на лимфолейкозе P388 мышей линии BDF1. Критерием эффективности лечения служило изменение средней продолжительности жизни и показатель ILS % (the increasing of life span). Соединения вводили внутривенно: ЦФ в дозе 20 мг/кг — двукратно на 1-е и 6-е сутки после перенесения опухоли; Ind-NO в дозе 30 мг/кг и аспарагингидроксамовую кислоту в дозе 40 мг/кг — ежедневно в течение 7 сут. Исследования метаболических парамагнитных центров в печени животных проводили по ранее описанной методике для измерений электронного парамагнитного резонанса.

Результаты. Ранее нами исследовалось действие диклофенакгидроксамовой кислоты- HNO_3 . В отличие от нее, Ind-NO не является гидроксамовой кислотой. Но при биотрансформации обоих соединений образуется NO. Было показано,

что оба модифицированных НПВП усиливают противоопухолевую активность ЦФ, но HNO_3 , помимо повышения средней продолжительности жизни и ILS % приводит почти к полному вылечиванию животных, а в случае введения Ind-NO выживших животных не было. При добавлении в композицию с Ind-NO аспарагингидроксамовой кислоты средняя продолжительность жизни и ILS % увеличивались, но выживших животных не появлялось. Исследования динамики изменения активности цитохрома P450 под действием обоих модифицированных НПВП показало, что его временное ингибирование имеет место в обоих случаях, но пролонгация ингибирования цитохрома P450 при введении HNO_3 более длительная, чем у Ind-NO.

Заключение. Таким образом, продолжительность ингибирования цитохрома P450 под действием разных доноров NO влияет на активность ЦФ.

С.С. Богачев, А.С. Проскурина, Т.С. Гвоздева, Е.А. Поттер, Е.В. Долгова, К.Е. Орищенко, В.П. Николин, Н.А. Попова, Е.Р. Черных, А.А. Останин, О.Ю. Леплина, Н.А. Вараксин, Т.Г. Рябичева, В.В. Дворниченко, Д.М. Пономаренко, С.В. Сидоров
РЕЗУЛЬТАТЫ II ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА ПАНАГЕН И ДАННЫЕ ПО 5-ЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВОВАВШИХ В ИССЛЕДОВАНИИ
ФИЦ ИЦГ СО РАН, Новосибирск

Введение. В экспериментальной части многолетнего исследования было показано, что препарат Панаксен, активной субстанцией которого является фрагментированная дезоксирибонуклеиновая кислота человека, обладает лейкопротекторным/лейкостимулирующим действием, активизирует профессиональные свойства дендритных клеток и индуцирует развитие противоракового адаптивного иммунного ответа.

Цель исследования — проведение II фазы клинических исследований препарата Панаксен, назначаемого при лечении рака молочной железы (РМЖ) человека непрерывно в течение нескольких последовательных курсов химиотерапии в качестве лейкопротектора/лейкостимулятора.

Материалы и методы. Проведена II фаза клинических исследований препарата Панаксен с участием пациентов, больных РМЖ II–IV стадии (плацебо, $n = 20$, Панаксен, $n = 60$). По протоколу препарат назначался в качестве лейкопротектора/лейкостимулятора при проведении 3 курсов химиотерапии по схемам FAC и AC. Дополнительно было оценено развитие адаптивного иммунного ответа. Проанализирована общая 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов.

Результаты. Было обнаружено, что за счет действия активной субстанции препарата на мононуклеары пейеровых бляшек, их активацию, выход на периферию и через секрецию ими палитры специфических цитокинов Панаксен оказывает устойчивое, не абортное лейкопротекторное/лейкостимулирующее действие. При этом препарат активизирует профессиональные свойства дендритных клеток пейеровых бляшек и индуцирует развитие противоракового адаптивного Т-клеточного иммунного ответа. Препарат Панаксен является протектором системы клеток