

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 клиничко-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 ИФВ 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 внутривентриально: ЦФ в дозе 20 мг/кг – двукратно на 1-е и 6-е сутки после перевивки 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 ее, 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 Панаген, 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 Панаген, 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 Панаген с участием пациентов, больных РМЖ II–IV стадии (плацебо, $n = 20$, Панаген, $n = 60$). 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 Панаген оказывает устойчивое, не абортное лейкопротекторное/лейкостимулирующее действие. При этом препарат активизирует профессиональные свойства дендритных клеток пейеровых бляшек и индуцирует развитие противоракового адаптивного T-клеточного иммунного ответа. Препарат Панаген является протектором системы клеток