

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. Богатыренко<sup>1</sup>, З.В. Куроптева<sup>2</sup>, Л.Н. Байдер<sup>2</sup>, И.В. Серков<sup>3</sup>, В.Р. Богатыренко<sup>1</sup>, Т.Е. Сашенкова<sup>1</sup>, Е.Н. Климанова<sup>1</sup>, Д.В. Мищенко<sup>1</sup>, Н.П. Коновалова<sup>1</sup>*

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

<sup>1</sup>ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область;

<sup>2</sup>ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва;

<sup>3</sup>ФГБУН 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- $\text{HNO}_3$ . 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  $\text{HNO}_3$ , 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  $\text{HNO}_3$  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

врожденного противоракового иммунитета и гепатопротектором. Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов в группе плацебо составила 36 % ( $n = 11$ ), в группе Панагена – 55 % ( $n = 33$ ). Среди пациентов со стадией П1b – с 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе плацебо составила 20 % ( $n = 5$ ), в группе Панагена – 55 % ( $n = 11$ ).

**Заключение.** Препарат Панаген может эффективно использоваться в качестве лейкопротекторного/лейкостимулирующего средства при проведении нескольких последовательных курсов химиотерапии. Одновременно препарат активирует адаптивный противораковый иммунитет, что согласуется с существенным повышением уровня 5-летней безрецидивной выживаемости.

*Т.А. Богуш, С.А. Калюжный, Е.А. Дудко, А.С. Тюляндина, Е.А. Богуш, Н.О. Вихлянцева, С.А. Тюляндин*

#### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК АСЦИТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ (ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ)

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

**Введение.** Асцитный рак яичников – это диссеминированная стадия заболевания, при котором отмечается устойчивость практически ко всем схемам химиотерапии, применяющимся при лечении солидной формы рака яичников. Анализ клинических результатов терапии этого заболевания, позволил нам высказать предположение, что асцитный рак яичников – это самостоятельное заболевание, лечение которого требует не стандартных препаратов, применяемых при солидной форме рака яичников, а противоопухолевых средств, эффективных при терапии опухолей других нозологических групп. Если это так, по молекулярной характеристике клетки солидной и асцитной форм рака яичников должны отличаться принципиально не только на количественном уровне экспрессии молекулярных маркеров, но и качественно: «есть – нет».

**Цель исследования** – проверка правильности сформулированной гипотезы.

**Материалы и методы.** Сравнительная оценка молекулярной характеристики солидной и асцитной форм рака яичников ( $n = 14$ ) проведена с использованием иммунофлуоресцентного анализа, ассоциированного с проточной цитофлуориметрией. Уровень экспрессии цитокератина, виментина и CD45 (количество специфически окрашенных клеток относительно показателя при инкубации с вторичными антителами) проанализирован с помощью программы FlowJo 10.0 и статистического критерия Колмогорова–Смирнова.

**Результаты.** 1. При диссеминации рака яичников по брюшине в асцитической жидкости выявляются эпителиальные опухолевые клетки (цитокератин-положительные), несущие лейкоцитарный антиген CD45 и виментин. 2. При двойном окрашивании антителами к CD45 и к цитокератину показано, что в асцитической жидкости все цитокератин-положительные опухолевые клетки презентуют CD45. 3. При двойном окрашивании антителами к виментину и цитокератину показано, что все цитокератин-положительные клетки асцитного рака яичников экспрессируют виментин.

**Заключение.** После диссеминации по брюшине и «выхода» в брюшную полость клетки солидного рака яичников приобретают ряд важнейших молекулярных характеристик: 1) несвойственный эпителиальным клеткам рост в жидкой среде при отсутствии контакта с субстратом и соседними клетками (дифференцировка); 2) активное поглощение опухолевыми клетками гемопоэтических; 3) тотальный фенотип эпителиально-мезенхимального перехода. Таким образом, подтверждена гипотеза, что асцитный рак яичников может представлять самостоятельное заболевание, лечение которого требует не стандартных препаратов, применяемых при солидной форме заболевания, а противоопухолевых лекарств, эффективных при лечении опухолей других нозологических групп.

*Поддержано РФФИ (гранты № 15-04-06991-а и № 16-34-01049 мол-а).*

#### В.К. Боженко, Т.М. Кулинич ПОИСК ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ДЛЯ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

*ФГБУ РНЦРР Минздрава России, Москва*

**Введение.** Большинство ключевых онкогенов представляют собой внутриядерные транскрипционные факторы, например, такие как E2F1, cMyc, cJun, cFos и др. Их активация приводит к образованию гетеро- и/или гомодимеров, регулирующих транскрипцию соответствующих генов.

**Цель исследования.** До настоящего времени не удалось создать низкомолекулярные соединения, способные нарушать работу таких комплексов с целью фармакологического регулирования их активности. Ряд других подходов для регулирования этих участков передачи внутриклеточного сигнала, такие как РНК-интерференция или генная терапия, находятся на разных стадиях исследования.

**Материалы и методы.** Мы применили технологию поиска пептидных ингибиторов межбелкового взаимодействия на основе анализа комплексов *in silico*. В рамках этой технологии нами исследован спектр химерных пептидных конструкций, включающих в составе одной полипептидной цепи транспортные последовательности (в качестве технологии внутриклеточной доставки использовали пептиды, проникающие в клетки) и функциональные последовательности, таргетно ингибирующие целевые внутриклеточные мишени, такие как cyclin D, CDK4, Ras, E2F1 и др.

**Результаты.** Из полученной библиотеки пептидов удалось выявить перспективные последовательности: молекулы – кандидаты, ингибирующие взаимодействие совокупностей целевых комплексов. В экспериментах *in vitro* показано, что ИС<sub>50</sub> для этих пептидов колеблется от 5 до 20 мкМ.

**Заключение.** Показано, что применение технологии *in silico* анализа взаимодействия белок–пептид позволяет сузить спектр пептидов – кандидатов для поиска функционально активных последовательностей.

*Работа поддержана грантами Министерства образования и науки № 14.Н08.11.0057, Министерства промышленности и технологий № 11411.1008700.13.131.*