*Л.З. Болиева¹, Ю.М. Букреев², И.М. Лученко²,
В.В. Решетникова², Н.Ю. Соколов³,
И.Ж. Шубина², А.В. Сергеев²*

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ И ДРУГИЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ КАСКАТОЛ, ТОМАТОЛ И ЧАГОЛЮКС

¹ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Владикавказ;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

³ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Введение. Препараты Каскатол и Томатол разработаны нами на основе полиеновых соединений (β -каротин, ликопин и др.), которые обладают ярко выраженными антиоксидантными свойствами. Чаголюкс создан на основе экстракта трутового гриба чаги, проявляющего антиоксидантное и другие свойства.

Цель исследования – изучение антиканцерогенных, антимуtagenных и иммуномодулирующих свойств Каскатола, Томатола и Чаголюкса, в том числе при их комбинированном применении.

Материалы и методы. Антиканцерогенную активность препаратов изучали на стандартной модели химического канцерогенеза у крыс линии Вистар. Опухоли желудочно-кишечного тракта и печени индуцировали N-нитрозодиаэтиламиноом и верифицировали гистологически. Препараты давали с пищей 3 раза в неделю на протяжении всего эксперимента. Пролиферативную и цитотоксическую активность спленоцитов определяли с помощью ³H-тимидина и меченных ⁵¹Cr клеток-мишеней в смешанной культуре лимфоцитов мышей BALB/c.

Результаты. Препараты Каскатол, Томатол и Чаголюкс тормозили развитие опухолей желудочно-кишечного тракта и печени на 30–40 %, удлиняли латентный период появления опухолей и увеличивали продолжительность жизни животных. Комбинированное применение Каскатола и Чаголюкса, Томатола и Чаголюкса незначительно, но достоверно увеличивало их антиканцерогенную активность. Все препараты уменьшали частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс, индуцированных канцерогеном. Все препараты и их комбинации увеличивали пролиферативную и цитотоксическую активность спленоцитов в смешанной культуре лимфоцитов и уменьшали иммунодепрессию, индуцированную аранозой.

Заключение. Каскатол, Томатол и Чаголюкс обладают антиканцерогенными и другими свойствами и могут рассматриваться как потенциальные средства химиопрофилактики рака.

*Л.М. Борисова¹, З.С. Смирнова¹, М.П. Киселева¹,
А.В. Ланцова¹, Е.В. Санарова¹, Н.А. Оборотова¹,
В.В. Мусияк², Т.В. Матвеева², Г.Л. Левит²,
В.П. Краснов², М.А. Барышникова¹, З.С. Шпрых¹*

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРМУСТИНА ПРИ ДЕЙСТВИИ НА РАЗВИВШУЮСЯ МЕЛАНОМУ В16 В СРАВНЕНИИ С МЮСТОФОРАНОМ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГБУН «ИОС им. И.Я. Постовского» УрО РАН, Екатеринбург

Введение. В ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург) разработано новое нитрозоуреидопроиз-

водное диаминокарбоновой кислоты L-орнитина из класса нитрозомочевин – Ормустин. Соединение вызывает интерес в отношении расширения спектра противоопухолевого действия лекарственных средств этого класса.

Цель исследования – доклиническое изучение Ормустина для разработки препарата с более высокой избирательностью противоопухолевого действия.

Материалы и методы. Специфическую противоопухолевую активность Ормустина изучали на перевиваемой меланоме В16. Использовали иммунокомпетентных самок мышей-гибридов BDF₁ с массой тела 20–22 г. Меланому В16 перевивали по стандартной методике. Критериями эффективности считали торможение роста опухоли (%) и увеличение продолжительности жизни подопытных мышей по сравнению с контрольными (%). Ормустин в терапевтической дозе 125 мг/кг вводили однократно внутривенно (в/в) на 9-е сут после перевивки опухоли. Препарат сравнения – Мюстофоран (Les Laboratoires Servier, Франция), являющийся цитостатическим антимиотическим средством из группы нитрозомочевин и обладающий алкилирующим и карбамилирующим действием – вводили мышам двукратно в/в с интервалом 96 ч на 9-е и 13-е сут после трансплантации опухоли в разовой дозе 30 мг/кг, суммарная доза – 60 мг/кг. Средний объем опухоли к началу лечения составил 500 мм³ при колебании не более 10 %.

Результаты. Ормустин проявляет высокую противоопухолевую активность и тормозит рост развившейся опухоли меланомы В16 в течение 9 дней после окончания лечения на 84–91 %. К 13-м суткам после окончания лечения противоопухолевый эффект несколько снижается и торможение роста опухоли составляет 63 %. Мюстофоран в эти же сроки тормозит рост меланомы В16 на 82–93 % и 82 % соответственно. При этом оба препарата вызывают практически равное увеличение продолжительности жизни, которое составляет 44 и 46 % соответственно.

Заключение. Ормустин в дозе 125 мг/кг при однократном в/в введении проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении развившейся опухоли и равен по терапевтическому действию Мюстофорану в отношении развившейся меланомы В16.

А.А. Боровский¹, А.С. Федулов¹, И.И. Сакович²,

С.В. Шляхтин³, Т.В. Трухачева³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОЛОН У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

¹УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

²УЗ ГКБ СМП, Минск, Республика Беларусь;

³РУП «Белмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь

Введение. Одним из современных подходов в составе комплексного лечения глиальных опухолей является фотодинамическая терапия. Фотолон – фотосенсибилизатор 2-го поколения, разработан и изготовлен РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь).

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с первичными инфильтративными опухолями головного мозга путем применения интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотолон.

Материалы и методы. В исследуемую группу включены 49 пациентов с глиобластомой. После радикального удаления опухоли с помощью программируемого шприцевого дозатора внутривенно вводили фотосенсибилизатор Фотолон в дозе 1,6–2,5 мг/кг. Лазерное облучение ложа удаленной опухоли проводили полуконтактным методом через 15–20 мин от начала введения Фотолон в рассчитанном отрезке времени и мощности излучения до достижения общей поглощенной световой дозы 50–250 Дж/см² в зависимости от предполагаемой морфологической структуры опухоли, глубины инфильтрации в ткани мозга и полноты ее удаления. Дальнейшее лечение проводилось согласно стандартному протоколу. В группе сравнения наблюдалось 53 пациента с глиобластомой, которые были пролечены в соответствии со стандартным протоколом (хирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия). В качестве конечных точек исследования рассматривались показатели выживаемости.

Результаты. В исследуемой группе кумулятивная доля выживших в течение 1 года составила 57 %, медиана выживаемости – 64 нед, бессобытийная выживаемость – 40 нед. В группе сравнения кумулятивная доля выживших в течение 1 года составила 27 %, медиана выживаемости – 38 нед, бессобытийная выживаемость – 26 нед.

Заключение. Адьювантная интраоперационная фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотолоном значительно увеличивает 1-летнюю выживаемость пациентов с глиобластомой, повышает медиану выживаемости, а также бессобытийную выживаемость.

*А.А. Борунова, Г.З. Чадау, Т.Н. Заботина,
О.В. Короткова, Д.В. Табаков, И.Н. Михайлова,
Н.Н. Петенко, З.Г. Кадагидзе*

ФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ ПРИ БИОТЕРАПИИ

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

Введение. Исследования противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток в РОНЦ им. Н.Н. Блохина ведутся с 2002 г., и у ряда больных длительность ремиссии на фоне данной терапии на сегодняшний день составляет более 10 лет.

Цель исследования – изучение иммунофенотипа лимфоцитов у больных меланомой кожи при иммунотерапии аутологичными дендритными клетками, нагруженными опухолевым лизатом.

Материалы и методы. Исследован иммунофенотип лимфоцитов периферической крови у 30 здоровых доноров и 30 больных диссеминированной меланомой кожи. Всем пациентам проводилась иммунотерапия аутологичными дендритными клетками, нагруженными опухолевым лизатом. Анализ клинико-иммунологических показателей проводился по данным за 2004–2014 г. Данное иммунологическое исследование было проведено до начала терапии дендритными клетками.

Результаты. У большей части больных (60 %; $n = 18$) количество CD3⁺-клеток до начала лечения было в пределах нормальных значений. Нормальное соотношение субпопуляций CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов было только у 12 пациентов. У оставшихся 6 (20 %) больных выявлено увеличе-

ние субпопуляции CD8⁺-лимфоцитов. У этих пациентов на фоне терапии отмечалось прогрессирование заболевания. Более детальный анализ выборки больных с нормальным содержанием Т-лимфоцитов и нормальным соотношением CD4⁺- и CD8⁺-клеток выявил наличие у 3 пациентов повышенного количества НКТ-лимфоцитов (CD3⁺CD16⁺CD56⁺). У этих больных на фоне терапии было установлено прогрессирование заболевания. У оставшихся 9 пациентов отмечена длительная ремиссия на фоне терапии дендритными клетками (8–10 лет). Угнетение Т-клеточного звена иммунитета наблюдалось у 9 (30 %) больных, и ни для кого из них терапия дендритными клетками не стала эффективной. Еще у 3 пациентов количество Т-клеток значительно превышало норму, при этом только у 1 из них соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов было в норме и отсутствовала субпопуляция НКТ-клеток. У этого пациента на фоне применения терапии дендритными клетками наблюдалась длительная ремиссия, которая на сегодняшний день составляет 7 лет 6 мес. У оставшихся больных увеличение количества Т-клеток происходило за счет только субпопуляции CD8⁺-лимфоцитов, а также отмечалось увеличение НКТ-клеток. Применение терапии дендритными клетками у этих больных было неэффективным.

Заключение. Таким образом, эффективность терапии дендритными клетками отмечается у больных с сохранным количеством и структурой (соотношение CD4⁺- и CD8⁺-клеток и отсутствие НКТ-лимфоцитов) Т-клеточного звена иммунитета. Неоднородность иммунных нарушений в группе пациентов с прогрессирующим течением заболевания указывает на различные причины неэффективности метода, каждая из которых требует своего персонализированного подхода к иммунотерапии. Так, стимуляция терапией дендритными клетками Т-клеточного цитотоксического ответа у онкологических больных с низким количеством Т-лимфоцитов требует предварительной иммунной коррекции, направленной на восстановление Т-клеточного звена иммунитета. Включение иммунологических критериев в факторы отбора больных для терапии дендритными клетками позволит увеличить эффективность метода.

*Е.В. Бочаров¹, Р.В. Карпова¹, О.А. Бочарова¹,
Н.А. Брусенцов¹, В.Г. Кучеряну², Н.Е. Кушлинский¹*

СТРЕСС-ГОРМОН КОРТИКОСТЕРОН ПОДАВЛЯЕТСЯ МУЛЬТИФИТОАДАПТОГЕНОМ ПРИ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва

Введение. Стресс является составной частью этиопатогенеза различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Повышение в крови наиболее активного глюкокортикоида кортизола (кортикостерона у мышей) усиливает катаболизм в тканях, особенно в лимфоидных органах. При этом снижается функциональная активность ретикулоэндотелиальной системы, что способствует приживлению и развитию метастазов. Вместе с тем глюкокортикоиды оказывают гипергликемический эффект, создавая благоприятные трофические условия для опухолей.

Цель исследования – изучение возможности коррекции стресс-гормона кортикостерона в крови у мышей-сам-