

зано, что в выбранных условиях возможность протекания побочных процессов поликонденсации незащищенных пептидов и белков при использовании карбодиимидов незначительна.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00247) в части синтеза и МРТ-исследований наноконъюгатов МНЧ-рHLIP и TagGFP2. А также РФФИ (№ 14-03-00146-а) и УрО РАН (№ 15-21-3-6) в части синтеза наноконъюгатов МНЧ-CD117.

А.С. Дерюжкин¹, Ю.Н. Потапов²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ И ЛЕГКОГО

¹БУЗ ВО ВОПБ, Воронеж;

²БУЗ ВО ВОКОД, Воронеж

Введение. С определенным допущением можно сказать, что плоскоклеточный рак гортани и легкого представлен разными клеточными популяциями. Это следует, например, из различий в эффективности лучевой и химиотерапии при лечении больных раком гортани и легкого одинакового гистогенеза.

Цель исследования — выявление различий в пролиферации клеток плоскоклеточного рака гортани и легкого.

Материалы и методы. Исследованы опухоли 180 больных плоскоклеточным раком гортани и 160 пациентов с плоскоклеточным раком легкого. После рутинного гистологического исследования и подтверждения диагноза плоскоклеточного рака методом иммуногистохимического анализа срезы части опухолей окрашивали антителами к Ki67 и p53. В готовых препаратах определяли долю позитивных к данным антителам опухолевых клеток.

Результаты. В популяциях исследованных опухолей обеих локализаций имело место практически отсутствие новообразований высокой и низкой степеней дифференцировки. Среди опухолей гортани было 2 случая высокодифференцированного рака и 1 — низкодифференцированного. Среди опухолей легкого выявлены 4 случая рака высокой степени дифференцировки и 2 случая низкой степени дифференцировки. Средняя доля Ki67-положительных клеток составила соответственно 17,5 и 25,0 % в высокодифференцированных новообразованиях гортани и легкого. В низкодифференцированных опухолях гортани и легкого доля Ki67-положительных клеток была равна соответственно 80 и 70 %. При сравнении двух групп, включавших по 15 случаев умеренно-дифференцированного рака гортани и легкого, выявлено, что пролиферативная активность клеток в этих новообразованиях практически не различалась: средний Ki67 при раке гортани составил 49,2 % при разбросе от 30 до 70 %, при раке легкого — 50,2 % (колебания 43–72 %). Экспрессия мутантного гена p53 имела место во всех исследованных случаях умеренно-дифференцированного рака гортани со средней долей клеток в опухоли 48,9 % (колебания 10–70 %). В 4 из 15 случаев умеренно-дифференцированного рака легкого клетки опухоли не экспрессировали мутантный ген p53, а в 11 опухолях среднее количество клеток с его гиперэкспрессией составила 47,1 % (разброс 17–97 %).

Заключение. Среди популяций плоскоклеточного рака гортани и легкого преобладают умеренно-дифференцированные новообразования, в которых нет зависимости интенсивности клеточного деления от локализации опухоли. Популяция умеренно-дифференцированного рака легкого более гетерогенна по способности клеток к p53-опосредованному апоптозу, но в опухолях, где имеются клетки, экспрессирующие этот антиген, доля таких клеток одинакова в новообразованиях обеих локализаций. Отсутствие значимых отличий по параметрам пролиферации клеток при раке гортани и легкого позволяет предположить, что их различная чувствительность к цитотоксическим воздействиям определяется другими характеристиками клеточных популяций.

Е.В. Долгова, Е.А. Поттер, А.С. Проскурина, С.С. Богачев

СВОЙСТВО СТВОЛОВЫХ ИНИЦИИРУЮЩИХ РАКОВЫХ КЛЕТОК ИНТЕРНАЛИЗОВАТЬ ЭКЗОГЕННУЮ ДВУЦЕПОЧЕЧНУЮ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВУЮ КИСЛОТУ И ЕГО ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ФГБНУ ИЦГ СО РАН, Новосибирск

Введение. В настоящее время общепризнанной остается модель строения опухоли, где на вершине иерархической лестницы находятся стволовые иницирующие раковые клетки (СИРК). Основными свойствами, характерными для СИРК, являются самоподдержание в ряду неограниченного числа делений, способность производить коммитированную дочернюю клетку, устойчивость к многократной пересадке с сохранением гистологических характеристик опухоли. Индивидуализация СИРК в массе опухолевых клеток является необходимым условием терапевтического изменения статуса раковой клетки или ее прямой элиминации.

Цель исследования — поиск принципиально нового универсального маркера низкодифференцированных клеток различного генеза, включая СИРК, и характеристика возможных направлений его применения в диагностике и лечении онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Экспериментальными моделями исследования являлись мышьяная опухоль Кребс-2, а также человеческая глиома. В качестве экзогенной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) использовали меченную флуорофором TAMRA ДНК человеческого *Alu*-повтора. В исследовании использовались современные молекулярные и цитологические методы работ, такие как проточная цитометрия, флуоресцентная и конфокальная микроскопия, а также физиологические методы работы с лабораторными животными.

Результаты. В настоящей работе впервые показано, что в различных сообществах активно пролиферирующих клеток млекопитающих присутствует популяция клеток, способная интернализировать фрагменты двуцепочечной ДНК (TAMRA-позитивные клетки), и что эта популяция в сообществах раковых клеток обладает признаками СИРК. Впервые приводятся данные (на модели опухоли Кребс-2) о том, что совместная обработка цитостатиком циклофосфаном и препаратом двуцепочечной ДНК приводит к эрадикации туморогенных свойств перевиваемого графта,

что связано с удалением популяции клеток, обладающей признаками СИРК. На модели опухолей головного мозга человека показано, что доброкачественные новообразования не содержат TAMRA-позитивных клеток, тогда как в злокачественных опухолях такие клетки детектируются. Показано, что с повышением степени злокачественности опухоли наблюдается тенденция к росту числа СИРК, способных интернализировать экзогенную двуцепочечную ДНК.

Заключение. Обнаруженное свойство СИРК — интернализировать фрагменты двуцепочечной экстраклеточной ДНК естественным механизмом — является перспективной базой как для создания диагностикумов для анализа содержания СИРК, так и для разработки стратегии таргетной терапии при лечении онкологических заболеваний, включая глиомы, направленной на элиминацию СИРК.

Ю.И. Должикова¹, В.А. Даванков², М.П. Цюрупа², Л.А. Павлова², М.В. Киселевский¹

ПОИСК АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ ДЛЯ ЛИМФОСОРБЦИИ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
²ФГУН «ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова» РАН, Москва

Введение. Анализ причин смерти онкологических больных выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной гибели не менее 1/3 пациентов. Для решения проблем по нивелированию последствий синдрома системной воспалительной реакции организма пациентов внимание было обращено на методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). В настоящее время лимфосорбция является одним из перспективных методов ЭКД для комплексной терапии сепсиса. Использование существующих устройств приводит к потере целевых молекул и некоторых необходимых организму белков, а также наблюдается недостаточная биосовместимость ряда применяемых сорбентов. Это обосновывает необходимость поиска новых материалов, перспективных для использования в качестве матрицы для лимфосорбции. Вызывают интерес в данном аспекте гемосовместимые сверхсшитые полистиролы, внутренняя удельная поверхность которых порядка 1500 м²/г и которые, возможно, эффективны для снижения концентрации триггеров воспаления и метаболитов в лимфе.

Цель исследования — оценка перспективности применения сверхсшитого полистирола серии Стиросорб в качестве матрицы устройства для элиминации метаболитов (мочевина, креатинин), бактериального липополисахарида (ЛПС) из лимфы больного с сепсисом *in vitro*.

Материалы и методы. Для исследования был создан макет колонки объемом 100 мл на основе сорбента ряда сверхсшитого полистирола, разработанного в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова. Через этот макет было перфузировано 700 мл лимфы онкологического больного с тяжелым сепсисом со скоростью 80–100 кап/мин. Биохимические параметры лимфы были получены на анализаторе Sapphire 400 (TOKYO BOEKI, Япония). Уровень ЛПС был определен с использованием коммерческих наборов на основе LAL-теста (Nucult Biotechnology, Нидерланды).

Результаты. Анализ лимфы до и после перфузии через макет колонки со Стиросорбом показал снижение уровня

ЛПС на 86 %, мочевины — на 20 %, креатинина — на 40 %. Уровень альбумина снизился менее чем на 2 %.

Заключение. Применение сорбента серии Стиросорб в качестве матрицы устройства для элиминации мочевины, креатинина и ЛПС из лимфы больного с сепсисом *in vitro* показало обнадеживающие результаты, которые могут стать основанием для внедрения в клиническую практику сверхсшитых полистиролов и устройств на их основе для ЭКД онкологических больных с сепсисом.

Е.А. Дудко¹, В.Ю. Чернов², Т.А. Богуш¹, Н.С. Сапрыкина¹, Ю.Б. Дьякова¹, В.Ю. Кирсанов¹, З.С. Шпрых¹, А.А. Каменский², Б.Е. Полоцкий¹, С.А. Тюляндин¹

ПОВЫШЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЦИСПЛАТИНА В КОМБИНАЦИИ С ДИГОКСИНОМ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
²ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва

Введение. Использование гликолиза в качестве основного источника энергии даже в аэробных условиях (эффект Варбурга) является фундаментальным отличием опухолевой клетки от нормальной. Ингибирование гликолиза при воздействии сердечных гликозидов сопровождается повышением цитотоксичности противоопухолевых препаратов в отношении опухолевых клеток *in vitro* — не только чувствительных, но и резистентных.

Цель исследования — оценка модифицирующего воздействия сердечного гликозида дигоксина (Диг) на противоопухолевый эффект цисплатина (ЦП), реализация которого ассоциирована с активностью энергетически зависимых ферментов репарации повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Материалы и методы. Исследование проведено на самках мышей линии СВА/Лас массой тела 20–22 г с внутрибрюшинно (в/б) трансплантированным раком молочной железы Эрлиха, в клетках которого основным путем генерации энергии является гликолиз. Изучено влияние однократного в/б введения сердечного гликозида Диг за 1 ч до в/б введения ЦП на противоопухолевый эффект цитостатика в диапазоне концентраций с линейной зависимостью доза — эффект — 2,5 и 5,0 мг/кг. Статистическую оценку достоверности различий между группами по медиане и средней продолжительности жизни павших мышей проводили с помощью критериев Манна — Уитни и Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. 1. При введении Диг достигнут противоопухолевый эффект ЦП, превышающий максимально возможный на использованной экспериментальной модели: увеличение продолжительности жизни животных с опухолью на 77 % при дозе ЦП 2,5 мг/кг, что в 2 раза выше эффекта монотерапии цитостатиком в этой дозе, и в 1,5 раза — при дозе ЦП 5,0 мг/кг, которая является максимально эффективной (при дальнейшем повышении дозы ЦП отмечалась гибель мышей от токсичности). В пересчете на дозу цитостатика введение Диг за 1 ч до ЦП привело более чем к двукратному повышению его эффективности.

2. При оценке достоверности выявленных различий показано, что противоопухолевый эффект ЦП при дозах