

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

2,5 и 5,0 мг/кг реализовался с высоким уровнем достоверности ($p < 0,0001$). Высоко достоверными ($p < 0,0001$) были различия при сравнении групп ЦП 2,5 мг/кг и ЦП 2,5 мг/кг + Диг, а также между группами ЦП 2,5 мг/кг + Диг и ЦП 5,0 мг/кг независимо от того, с каким «контролем» проводили сравнение — мыши с опухолью без воздействия или при введении Диг.

Заключение. Диг повышает противоопухолевое действие ЦП более чем в 2 раза в пересчете на дозу цитостатика, что превышает эффект от ЦП, достижимый на использованной экспериментальной модели при монотерапии цитостатиком.

Поддержано грантами РФФИ № 15-04-06991-а и № 16-34-01049 мол-а.

Е.А. Дудко, М.В. Родионова, О.М. Рябинина, А.Н. Гришанина, С.Д. Коломийцев, Н.О. Вихлянцева, Е.А. Богуш, В.Ю. Кирсанов, И.К. Воротников, Т.А. Богуш
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ И ИММУНОГИСТОХИМИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬФА

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

Введение. Эстрогеновые рецепторы альфа (ЭР α) — клеточная мишень, которая положила начало развитию современной таргетной терапии, а тамоксифен — первый таргетный препарат, который с 1977 г. до наших дней занимает лидирующую позицию в адъювантной гормональной терапии рака молочной железы (РМЖ). На лечение тамоксифеном отвечают до 20 % пациентов с ЭР-негативными опухолями, а при наличии в опухоли ЭР в 20 % случаев положительный результат терапии отсутствует. Возможным объяснением этого факта могут быть эффекты антиэстрогена, не связанные с его взаимодействием с ЭР, а также ошибки при определении статуса ЭР в опухоли иммуногистохимическим (ИГХ) методом, который рутинно используется в клинике.

Цель исследования — сравнить информативность нового количественного иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитофлуориметрией (ПЦФ), со стандартным ИГХ-анализом экспрессии ЭР α .

Материалы и методы. Оценка экспрессии ЭР α проведена в хирургических образцах РМЖ ($n = 60$). Использованы антитела к ЭР α — SP1, ab27614, вторичные — ab98510. Уровень экспрессии ЭР α (количество специфически окрашенных клеток относительно показателя при инкубации с вторичными антителами) анализировали с помощью программы FlowJo 10.0 и статистического критерия Колмогорова—Смирнова. Градация уровня экспрессии маркера: высокий — количество окрашенных клеток в опухоли ≥ 40 %; низкий — < 40 %.

Результаты. 1. В целом по группе при использовании ИГХ-метода и ПЦФ показано совпадение показателей частоты встречаемости ЭР α -негативных (27 %) и ЭР α -позитивных (73 %) опухолей.

2. ИГХ-методом только у 20 % ЭР α -позитивных опухолей выявлен низкий уровень маркера, а у остальных уровень экспрессии ЭР α был более 70 %.

3. При оценке методом ПЦФ у 43 % опухолей уровень экспрессии ЭР α был ≤ 40 % ($33,6 \pm 4,7$ %), а у остальных — > 40 % ($53,1 \pm 8,8$ %).

4. При сравнении экспрессии ЭР α по каждому из образцов показано, что среди опухолей, отнесенных по результатам ИГХ-исследования в группу ЭР α -негативных, методом ПЦФ в 33 % случаев выявлены ЭР α с уровнем экспрессии от 23 до 60 % ($43,4 \pm 18,3$ %), а среди ЭР α -позитивных опухолей, напротив, в 12,5 % случаев ЭР α не определялись.

Заключение. Выявлена дискордантность показателей экспрессии ЭР α в опухоли при оценке ИГХ-методом и ПЦФ. Поскольку статус ЭР α в опухоли является важнейшим ориентиром при выборе тактики лечения РМЖ, а ПЦФ в отличие от полуколичественного ИГХ-анализа позволяет строго количественно определять экспрессию маркера, использование ПЦФ в клинике следует признать предпочтительным, а для верификации молекулярного диагноза при получении отрицательного результата при ИГХ-исследовании — необходимым.

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

Н.П. Ермакова, О.И. Коняева, Н.Ю. Кульбачевская, В.А. Чалей, А.А. Сергеев, К.А. Сережин, В.М. Бухман
ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ОРМУСТИНА НА МОРСКИХ СВИНКАХ. ОЦЕНКА АНАФИЛАКТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ

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

Введение. Новый препарат класса нитрозомочевин — Ормустин синтезирован в ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. В лаборатории разработки лекарственных форм РОНЦ им. Н.Н. Блохина создана лиофилизированная лекарственная форма Ормустина и проводится ее доклиническое изучение.

Цель исследования — изучение аллергизирующих свойств Ормустина.

Материалы и методы. Исследования проведены на 60 морских свинок-самках массой тела 230–250 г. Ормустин вводили в суммарных дозах: 1 терапевтическая доза (ТД) — 67 мг/кг; 10ТД — 670 мг/кг; 2ТД — 134 мг/кг для морских свинок, пересчитанных с ТД для мышей. Режим и путь введения сенсibilизации: 1-й день — подкожно, 3-й и 5-й дни — внутримышечно. Для сенсibilизации препарат вводили 1 группе животных в разовых дозах, равных 1/3 ТД = 22,3 мг/кг, и 2 другим группам животных в разовых дозах 1/3 10ТД = 223 мг/кг через день. После введения сенсibilизирующей дозы, в 10 раз превышающей терапевтическую, наблюдали гибель всех морских свинок на 3–5-е сутки после последнего введения на фоне проявлений нефротоксичности (граница между корковым и мозговым слоями почек значительно увеличена, вишневого цвета). Поэтому была дополнительно введена группа животных с сенсibilизирующей разовой дозой Ормустина, равной 1/32ТД = 44,66 мг/кг. После сенсibilизации в этой группе наблюдали гибель 3 из 10 морских свинок на 4, 5 и 6-й дни. Для разрешения Ормустин вводили в суммарных дозах 1ТД и 2ТД/кг массы тела морской свинки. Препарат применяли в концентрации 2,45 % в 5 % растворе глюкозы. Разрешение проводили внутрисердечно на 18-й день после окончания сенсibilизации. В качестве контроля использовали 5 % раствор глюкозы и сыворотку крупного рогатого скота. Объемы