

что в 58 % (7 из 12) опухолей высокодифференцированного РЭ и в 56 % (5 из 9) опухолей умеренно-дифференцированного РЭ обнаружена мРНК TRAG3. мРНК HAGE детектировалась в 33 % (4 из 12) опухолей высокодифференцированного РЭ и в 44 % (4 из 9) опухолей умеренно-дифференцированного РЭ. В 1 образце опухоли низкодифференцированного РЭ обнаружена только мРНК TRAG3.

Заключение. Таким образом, в опухолевых очагах больных РЭ нами впервые были выявлены мРНК TRAG3 и HAGE. При прогрессии инфильтративного роста опухоли наблюдается тенденция к повышению частоты обнаружения мРНК TRAG3 и HAGE в опухолевых очагах больных РЭ.

В.Н. Капинус, М.А. Каплан,

Е.В. Ярославцева-Исаева, И.С. Спиченкова

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ЭПИТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ КОЖИ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИРЦ

Минздрава России, Обнинск

Введение. Несмотря на современные методы диагностики эпителиальных опухолей кожи, в клинической практике нередко встречаются обширные местно-распространенные новообразования, при которых выбор эффективного метода лечения является достаточно сложным. Фотодинамическая терапия (ФДТ) существенно расширила возможности органосохраняющих методов, позволяющих качественно улучшить результаты лечения и реабилитации больных, но традиционно считается, что она может быть эффективна только при лечении опухолей небольших размеров.

Цель исследования — оценка эффективности ФДТ с фотосенсибилизатором (ФС) «Фотолон» у больных местно-распространенным базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2010 по 2015 г. ФДТ была проведена 166 больным базально-клеточным и плоскоклеточным раком кожи в возрасте от 35 до 88 лет; средний возраст $65,3 \pm 1,4$. У 112 (67,5 %) пациентов в анамнезе была сопутствующая терапевтическая патология. Все новообразования подверглись морфологической верификации: у 140 (84,3 %) пациентов диагностирован базально-клеточный рак кожи и у 26 (15,7 %) — плоскоклеточный. По распространенности на момент обращения у 130 (78,3 %) больных размеры опухолевых образований были от 3,0 до 5,0 см в диаметре, а у 36 (21,7 %) пациентов имелись обширные новообразования более 5,0 см. Кроме того, 43 (25,9 %) пациента были ранее лечены, т. е. имел место неполный регресс опухоли или ее рецидив. Для ФДТ использовали ФС «Фотолон» в терапевтических дозах, в качестве источника лазерного света — аппарат «Латус-2» (662 нм). Световая доза сеанса ФДТ варьировала от 50 до 300 Дж/см². Малые световые дозы и повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли использовали у пожилых и соматически ослабленных пациентов, что позволяло сделать процедуру ФДТ удовлетворительно переносимой для общего состояния больных.

Результаты. Полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 146 (88,0 %) из 166 больных, частичная

регрессия — у 16 (9,6 %) пациентов, стабилизация в течение 3–6 мес — у 4 (2,4 %) пациентов с обширными образованиями более 12,0–15,0 см в диаметре, что позволило значительно уменьшить объем опухолевых масс, купировать болевой синдром и улучшить качество жизни. После ФДТ заживление обширных образований происходило первичным натяжением раны в оптимальные сроки. На сроках наблюдения от 6 мес до 5 лет у 38 (22,3 %) из 166 пациентов были диагностированы локализованные рецидивы заболевания, на которые были проведены повторные курсы ФДТ или лучевая терапия. Среднее время до появления рецидива заболевания составило $29,2 \pm 4,1$ мес.

Заключение. Методика ФДТ может быть использована как достаточно эффективный органосохраняющий способ лечения местно-распространенных форм базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи, применение ее возможно как по радикальной программе, так и в паллиативных целях.

В.И. Карасева, Т.В. Осипова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

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

Введение. Установлено, что классическая иммунная реакция воспаления гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), искусственно индуцированная внутри опухоли, может быть использована в иммунотерапии для ее элиминации. Так как уровень противоопухолевого иммунитета коррелирует с интенсивностью ГЗТ, необходимо находить средства и способы управления ею.

Цель исследования — поиск средств и способов воздействия на интенсивность ГЗТ. Были использованы данные собственных исследований механизма регуляции реакции ГЗТ антигенами II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) (I-A-молекулами), в результате которых был выявлен парадоксальный разнонаправленный контроль реакции этими молекулами. Используя агенты, влияющие на уровень их экспрессии, и посредством точечного вмешательства в механизм реакции удалось добиться повышения интенсивности ГЗТ в несколько раз.

Материалы и методы. Описанный выше факт был использован нами в разработке 2 способов экспериментальной иммунотерапии карциномы Льюиса у мышей линии BDF1. Внутри опухоли была индуцирована ГЗТ к лабораторному антигену — овальбумину (ОА), которую стимулировали с учетом разнонаправленности течения реакции точно либо аспирином, опосредованно повышающим экспрессию I-A-молекул, либо подавляющим ее никотинамидом.

Результаты. Установлено, что лабораторная модель ГЗТ к ОА, перенесенная без изменения в терапевтическую модель с перевиваемой опухолью, обеспечивает торможение ее роста на 81,5 % при стимуляции ГЗТ аспирином (1-й способ) и на 86,5 % с никотинамидом (2-й способ) по сравнению с контролем. Представленный метод управления реакцией может быть применен в дальнейшем в иммунотерапии с заменой ОА на вакцины, к примеру бациллу Кальметта–Герена, или опухолеспецифические антигены.

Заключение. Разработана экспериментальная модель иммунотерапии с учетом разнонаправленного контроля ГЗТ I-A-антигенами. Несоблюдение правил разнонаправленности течения реакции может приводить впоследствии либо к слабому терапевтическому эффекту, вплоть до его полного отсутствия, либо к усилению роста опухоли. Можно предположить, что наблюдаемая непредсказуемость иммунотерапии является следствием использования препаратов без учета их влияния на экспрессию антигенов II класса ГКГ. Согласно данным литературы, к увеличивающим экспрессию агентам кроме аспирина относятся: индометацин, интерферон λ , интерлейкин 2, 4, 6, антигены, адьюванты и т. д., а к подавляющим ее — интерферон α и β , кортикостероиды, ультрафиолетовое и рентгеновское облучение, фактор некроза опухоли, моноклональные антитела, простагландин E2 и многие другие. Изучение их влияния на иммунный ответ помогло бы использовать применяемые препараты с большим эффектом. Необходимо отметить также, что лабораторная модель реакции ГЗТ *in vitro* к определенному антигену с иммунными клетками больного могла бы служить прогностическим и сопутствующим лечению тестом, что позволило бы добиться большей предсказуемости в иммунотерапии.

*Г.И. Кирьянов¹, В.Ю. Поляков¹, Л.Н. Кинцурашвили¹,
В.П. Герасименя², С.В. Захаров², Т.И. Милевич³*

ДЕЙСТВИЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА (ДЕЗМЕТИЛИНЦИСТЕРОЛ) ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ НА ЦИТОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК

¹НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва;

²ООО «Инбиофарм», Москва;

³ГНУ ИР НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Введение. Химически чистые биологически активные вещества, выделенные из базидиального гриба *Pleurotus ostreatus* различными методами фракционирования экстракта с использованием стратегии двухфазной системы растворителей и последующим скринингом экстрактов с помощью HPLC, рассматриваются как новые перспективные противоопухолевые препараты, не оказывающие побочного токсического действия на организм больного.

Цель исследования — оценить *in vitro* действие идентифицированного химически чистого активного вещества — дезметилинцистерол (ДМИ), впервые выделенного из водно-этанольного экстракта мицелия вешенки — штамм *Pleurotus ostreatus* 1137, ВКПМ, F-819 (патент РФ № 2487930 от 19.06.2012), на пролиферацию и индукцию апоптоза в популяции трансформированных клеток HeLa.

Материалы и методы. Исследование выполнено на популяции трансформированных клеток HeLa. Для оценки индивидуального действия ДМИ в среду культивирования (10 мл среды) добавляли по 100 мкл раствора ДМИ в этаноле в концентрациях 10, 25, 50, 100, 200 и 500 мкг/мл. Таким образом, конечные концентрации ДМИ в культуральной среде составляли соответственно 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 и 5,0 мкг/мл среды. В качестве контроля использовали интактные клетки и клетки, инкубируемые в среде с добавлением 1 % этанола, что соответствует содержанию этанола

во всех остальных точках. Контрольные и экспериментальные клетки инкубировали с препаратом ДМИ в течение 8 ч, фиксировали параформальдегидом, окрашивали гематоксилином или флуорохромом Хехст и заключали в мовиол по стандартной методике. Подсчет количества делящихся и апоптотических клеток проводили в микроскопе. В каждом препарате ДМИ было проанализировано не менее 3000 клеток.

Результаты. В популяции контрольных клеток HeLa наряду с активно пролиферирующими всегда присутствуют апоптотические клетки, количество которых может незначительно меняться в зависимости от штамма и времени культивирования. В условиях эксперимента через 8 ч после инсталляции в препарате ДМИ доля пролиферирующих и апоптотических клеток существенно не изменяется при концентрациях ДМИ от 0,1 до 1,0 мкг/мл. В концентрации 2,0 мкг/мл ДМИ не влияет на пролиферацию, тогда как доля апоптотических клеток возрастает примерно в 3,5 раза по сравнению с группой контроля. При концентрации ДМИ 5,0 мкг/мл доля делящихся клеток уменьшается примерно в 4 раза и одновременно резко (примерно в 20 раз) возрастает количество клеток, включивших программу апоптотической гибели.

Заключение. Установлено апоптотическое действие ДМИ в популяции трансформированных клеток HeLa.

*М.П. Киселева, Л.М. Борисова, З.С. Шпрых,
И.Ю. Кубасова, З.С. Смирнова, А.А. Штиль,
А.В. Ланцова, Е.В. Санарова, Н.А. Оборотова*

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА ЛХС-1208

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

Цель исследования — доклиническое изучение противоопухолевой активности производного индокарбазола ЛХС-1208, синтезированного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. Противоопухолевую активность ЛХС-1208 изучали на перевиваемых опухолях мышей: гемобластомах (Р388, L-1210, лимфаденоме Фишера L 5178Y) и солидных опухолях (эпидермоидной карциноме легкого Льюиса (Lewis lung carcinoma, LLC), меланоме B16, раке шейки матки (РШМ) 5). В опытах использовали мышей линий C57Bl/6j, DBA/2, CBA и мышей-гибридов BDF₁, самок и самцов массой 20–22 г. Сольные и асцитные опухоли перевивали по стандартной методике. Критерии эффективности: торможение роста опухоли (ТРО, %), увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) подопытных мышей по сравнению с контрольными животными и излечение (%). Лекарственная форма ЛХС-1208: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (субстанция ЛХС-1208—9,0 мг; диметилсульфоксид (ДМСО) — 110 мг; Коллидон 17PF — 600 мг) перед внутривенным (в/в) введением растворяли в 2,8 мл воды.

Результаты. На лейкозах наибольшую противоопухолевую активность ЛХС-1208 проявляет в отношении Р388 (УПЖ 76 %) и лимфаденоза Фишера L 5178Y (УПЖ 83 %, полное излечение — 33 %) в терапевтической дозе 25 мг/кг при ежедневном в/в введении в течение 5 дней. На L-1210 в той же дозе и режиме применения УПЖ составила 40 %.