

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 индолокарбазола 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, лимфаденозе 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 %.

На солидных опухолях высокий противоопухолевый эффект выявлен в терапевтической дозе 150 мг/кг при однократном в/в введении. На LLC: ТРО составляла 95–81 % в течение 9 сут и сохранялась до 17-го дня после окончания лечения (ТРО 55–49 %). На меланоме В16 и РШМ 5 показан умеренный противоопухолевый эффект: ТРО – 59 % в течение 5 дней после окончания лечения и 74–56 % в течение 9 дней. Изучение действия ЛХС-1208 на развившуюся LLC показало, что после однократного в/в введения в терапевтической дозе 150 мг/кг препарат проявляет статистически значимое ТРО на 3-й и 7-й день после окончания лечения (51 и 47 % соответственно). Установлено, что механизм противоопухолевого действия ЛХС-1208 обусловлен интеркаляцией в ДНК и ингибированием активности топоизомеразы I, поэтому в качестве препарата сравнения предложен коммерческий препарат иринотекан (Кампто). Сравнительное изучение выявило преимущество ЛХС-1208 против иринотекана по длительности противоопухолевого действия в отношении LLC. Так ЛХС-1208 в терапевтической дозе 150 мг/кг вызывает ТРО 95–52 % в течение 20 дней после окончания лечения, а иринотекан в терапевтической дозе 66 мг/кг оказывает эффект ТРО 94–73 % в течение только 8 дней после окончания в/в введения.

Заключение. Высокий противоопухолевый эффект ЛХС-1208 на опухолях разного гистогенеза (как лейкозов, так и солидных опухолей) создает возможность для продвижения ЛХС-1208 на клинические испытания.

*О.В. Князев¹, Н.А. Фадеева¹, А.В. Каграманова¹,
А.А. Лищинская¹, А.Г. Коноплянников²,
И.Н. Ручкина¹, А.И. Парфенов¹*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДОЛГОСРОЧНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ И СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

¹ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва;

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Обнинск

Введение. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в настоящее время широко используются в клинических исследованиях при различных заболеваниях, однако их профиль безопасности остается недоказанным.

Цель исследования – сравнить безопасность терапии язвенного колита (ЯК) у больных, получавших комплексную противовоспалительную терапию с применением МСК и стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидами (ГКС).

Материалы и методы. В период с 2008 по 2015 г. системная трансплантация аллогенных МСК осуществлена 94 больным ЯК. В 1-ю группу включены 56 пациентов (29 (51,78 %) мужчин и 27 (48,22 %) женщин), среднее время наблюдения за которыми составило в среднем 62 ± 4 мес. Средний возраст больных $35,40 \pm 1,42$ года. Во 2-ю, контрольную группу включили 84 больных ЯК (46 (54,8 %) мужчин и 38 (45,2 %) женщин), которые получали стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-АСК и ГКС. Средний возраст $34,98 \pm 1,23$ года. В данную группу не включали больных, которые получали анти-

цитокиновую терапию. Безопасность проводимого лечения оценивалось по наличию осложнений, возникших за время наблюдения, таких как инфекционные осложнения, обострение хронических воспалительных заболеваний, серьезные инфекционные осложнения, злокачественная трансформация, летальный исход.

Результаты. В 1-й группе больных ЯК развитие нетяжелых инфекционных осложнений или обострение хронических воспалительных заболеваний было зарегистрировано у 7 больных из 56, что составило 12,5 %, во 2-й – у 14 (16,7 %) пациентов из 84. При сравнении 2 групп не было выявлено различий в риске развития инфекционных осложнений и обострения хронических воспалительных заболеваний на фоне проведения стандартной противовоспалительной терапии ЯК и с введением МСК (отношение рисков (ОР) 0,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,5–23,58; $\chi^2 = 0,16$; $p = 0,66$). Тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, плеврит, активация латентного туберкулеза) в 1-й группе выявлены у 1 (1,8 %) больного, во 2-й – у 5 (5,9 %). При сравнении 2 групп также не было выявлено различий в риске данного типа осложнений (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,04–2,50; $\chi^2 = 0,59$; $p = 0,44$). Развитие колоректального рака было зарегистрировано только у 1 (1,8 %) больной 1-й группы. Время между введением МСК и диагностированным раком толстой кишки составило 10 дней. Во 2-й группе за 5 лет наблюдения злокачественная трансформация отмечена у 4 (4,8 %) пациентов (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,05–4,96; $\chi^2 = 0,01$; $p = 0,97$). За 5 лет наблюдения в обеих группах было зарегистрировано по 1 летальному случаю, что составило 1,8 и 1,2 % соответственно (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,10–23,49; $\chi^2 = 0,19$; $p = 0,66$).

Заключение. Проведенный анализ не выявил различий в развитии инфекционных осложнений, обострении хронических воспалительных заболеваний, серьезных инфекционных осложнений, злокачественной трансформации и смертельных случаев у больных ЯК, которые получали МСК, по сравнению пациентами, в отношении которых применялась стандартная противовоспалительная терапия.

А.П. Козлов

МЕСТО ОПУХОЛЕЙ В ЭВОЛЮЦИИ И БИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Биомедицинский центр, Санкт-Петербург;

ФГАОУ ВО СПбПУ, Санкт-Петербург

Введение. Понимание места и роли опухолей в эволюции организмов важно для определения характера биотерапии. Если опухоли на всем протяжении эволюции были только вредны для эволюционировавших организмов, то биотерапия должна ориентироваться только на уничтожение опухолей. Если же какие-то опухоли участвовали в процессах эволюции организмов, биотерапия могла бы использовать соответствующие механизмы для перевода опухолей в контролируемое состояние.

Цель исследования. В течение ряда лет мы развиваем концепцию участия некоторых опухолей в эволюции путем их неофункционализации, т. е. приобретения новых функций в организме. Согласно этой концепции наследуемые опухоли на ранних стадиях прогрессии могли участвовать