

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациенток с раком молочной железы, у которых проводилась лучевая терапия (ЛТ) с вовлечением надключичных и подключичных лимфатических узлов. Больные были разделены на 4 группы по 10 пациенток. В 1-й группе с целью профилактики больные получали материал гидрогелевый на основе альгината натрия с деринатом; во 2-й — после появления болей материал гидрогелевый с деринатом и лидокаином; в 3-й — многокомпонентный гель на основе альгината натрия с актовегином, гидрокортизоном, димексидом и мексидолом; 4-я группа — контрольная.

Результаты. В контрольной группе болевой синдром в виде болей в горле появлялся на дозе 18 Гр (после 6-го сеанса) и продолжался до 10 дней после окончания ЛТ, интенсивность боли в среднем составила 6–8 баллов. Во 2-й группе после появления болей применялся гель с деринатом и лидокаином, который уменьшал интенсивность болей в среднем с 6–8 до 2–3 баллов. В группе, где применялся гель с деринатом и многокомпонентный гель, боль возникла у 50 % пациентов на дозе в среднем 24 Гр, но интенсивность ее не превышала 2–3 баллов.

Заключение. Материал гидрогелевый на основе альгината натрия с деринатом и многокомпонентный гель с актовегином, димексидом, гидрокортизоном и мексидолом может использоваться для профилактики и лечения эзофагитов, индуцированных ЛТ.

Д. М. Матрасулова, Ж. А. Юлдашов

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Республика Узбекистан

Цель исследования — изучение возможностей простых и общедоступных методов дифференциальной диагностики хронического панкреатита (ХП) и рака поджелудочной железы (РПЖ).

Материалы и методы. Обследованы 23 пациента ХП: 13 — с псевдотуморозным панкреатитом (ПП), 10 — с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), 7 — с РПЖ. Средняя продолжительность заболевания ПП и ХКП была не менее 9 лет. Продолжительность заболевания при РПЖ не превышала 1 года. Во всех группах с одинаковой частотой у больных выявлялись механическая желтуха и сахарный диабет. Всем пациентам в сыворотке крови определяли маркер опухоли СА 19–9 радиоиммунологическим методом, активность липазы — турбидиметрическим методом, проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости.

Результаты. Проведенные исследования показали, что у больных ПП, ХКП и РПЖ активность липазы была достоверно повышена по сравнению с контролем: $22,9 \pm 3,2$ мкмоль/мин $\times$ л; $33,6 \pm 8,7$ мкмоль/мин $\times$ л; $40,3 \pm 11,4$ мкмоль/мин $\times$ л и $14,7 \pm 2,1$ мкмоль/мин $\times$ л соответственно, $p < 0,05$. Уровень СА 19–9 у больных ХП был повышен по сравнению с контролем, но значительно большее повышение его имело место у пациентов с РПЖ: $30,7 \pm 4,8$ нг/мл; $45,2 \pm 6,9$ нг/мл; $331,0 \pm 60,1$ нг/мл; $11,7 \pm 1,2$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$. По данным

УЗИ для ПП было характерно увеличение головки до 4,0 см и более, причем при наличии РПЖ отмечалось наличие гипоехогенной зоны в увеличенной головке, в то время как при ХП выявлялось диффузно неоднородное повышение эхогенности ткани. Кроме того, главный панкреатический проток, имеющий тенденцию к расширению в обоих случаях, при ПП имел извитой характер, с неровными, утолщенными стенками, а для РПЖ был более характерен расширенный проток с ровными, тонкими стенками. При ХКП выявлялись множественные кальцификаты различных размеров: крупные — обычно в главном панкреатическом протоке, мелкие — в паренхиме железы. Данные, полученные при КТ, принципиально не отличались от данных УЗИ; но следует отметить целесообразность применения КТ в случаях затруднения диагностики при УЗИ.

Заключение. Таким образом, на первых этапах дифференциальной диагностики между ХП и РПЖ при стойком повышении активности липазы в крови показано проведение исследования крови на один из онкомаркеров, специфичных для РПЖ. В случае малой информативности УЗИ по каким-либо вышеописанным причинам следует проводить КТ брюшной полости.

Е. А. Матюнина^{1, 2}, А. В. Емельянов³, А. П. Козлов^{1, 2}

ЭВОЛЮЦИОННО НОВЫЕ ГЕНЫ ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ В ОПУХОЛЯХ РЫБ, И ИХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ОРТОЛОГИ ОПРЕДЕЛЯЮТ ПРОГРЕССИВНЫЕ ПРИЗНАКИ

¹Биомедицинский центр, Санкт-Петербург;

²ФГАУ ВО СПбПУ, Санкт-Петербург;

³IRCAN, Ницца, Франция

Введение. Ранее мы сформулировали гипотезу о возможной роли неофункционализации опухолей в эволюции. Нетривиальное предсказание данной гипотезы — то, что эволюционно молодые или новые гены экспрессируются в опухолях. Мы назвали такие гены *TSEEN* (эволюционно новые гены, экспрессирующиеся в опухолях).

Цель исследования — описать эволюционно новые гены, экспрессирующиеся преимущественно в опухолях трансгенных рыб после регрессии, а также их человеческие ортологи, которые определяют прогрессивные эволюционные признаки.

Материалы и методы. Мы анализировали выборку генов, которые активировались согласно данным глубокого секвенирования рибонуклеиновой кислоты в индуцибельной опухоли KrasV12 трансгенной рыбы данио рерио. Гены из данной выборки продолжали экспрессироваться после регрессии гепатоклеточной карциномы при инактивации Kras. Поиск ортологов данных генов проводили с использованием различных подходов, таких как blastx и psiblast, с критерием $eval_{10^{-3}}$ и покрытием выравнивания более 50 %.

Результаты. Мы обнаружили, что значительное число генов с опухолеспецифическим паттерном экспрессии являются относительно эволюционно новыми, т. е. не имеют ортологов у миног. У человека имеют ортологи 226 таких «новых» генов. Для характеристики функции данных генов использовали ресурсы генной онтологии (gene orthology, GO). Согласно данным GO некоторые гены имеют функ-

ции, не свойственные рыбам. К примеру, гены *ccdc40*, *lmx1ba*, *lepa*, *tgfb2* и *irs1* приобретают функции в легком, эмбриональной матке, плаценте млекопитающих, молочной железе, т. е. в органах, появляющихся у животных более высоких таксонов, чем рыбы. Среди известных функций человеческих ортологов эволюционно новых (относительно миноги) генов данио рерио представлены некоторые важные морфогенетические функции. Функциональная кластеризация данных генов позволила сделать вывод о том, что значительная их часть связана с развитием глаза, сердца, легкого и мозга. Сходный анализ 226 рыбных генов не выявляет такого функционального обогащения морфогенетическими функциями. Это указывает на то, что *TSEEN*-гены рыб могут являться протогенами, которые приобретают дополнительные функции в дальнейшей эволюции высших позвоночных.

Заключение. Таким образом, гены, определяющие прогрессивные признаки у человека, могли возникнуть как протогены у рыб, и впервые экспрессировались в опухолях рыб, что согласуется с нашей гипотезой.

*А.Э. Мачулкин¹, А.С. Гаранина², И.И. Киреев³,
И.Б. Алиева³, Е.К. Белоглазкина¹, Н.В. Зык¹,
В.Э. Котелянский¹, А.Г. Мажуга^{1,2}*

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ – ИНГИБИТОРОВ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА С ДОКСОРУБИЦИНОМ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Химический факультет ФГБОУ ВО

«МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва;

²НИТУ МИСИС, Москва;

³НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

Введение. В настоящее время активно развиваются методы направленной доставки лекарственных средств и диагностических агентов непосредственно в очаг опухоли, в том числе в очаг опухоли предстательной железы. Так, открытый в 1980-х годах простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) привлек значительное внимание ученых в связи с тем, что в основном он экспрессируется в тканях предстательной железы, а в случае возникновения ее опухоли происходит гиперэкспрессия этого антигена. Данный факт может быть использован для селективной доставки противоопухолевых препаратов непосредственно в ткани опухоли и ее метастазы, а также для развития способов ранней диагностики рака предстательной железы.

Цель исследования – синтез конъюгатов противоопухолевого препарата доксорубицина с тканеспецифическим лигандом для направленной доставки препарата непосредственно в опухоль предстательной железы и его биологическое тестирование.

Материалы и методы. Все полученные вещества были охарактеризованы с помощью метода ¹H-ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, структура и чистота конечных конъюгатов были также подтверждены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

Результаты. В настоящей работе были синтезированы и охарактеризованы 3 конъюгата. В данных соединениях

фрагмент, обеспечивающий селективное связывание с ПСМА (вектор), соединен с активным веществом (доксорубицин) – линкером, обеспечивающим его высвобождение внутри клетки. В качестве группы, способной к расщеплению во внутриклеточной среде, был использован гидразонный фрагмент соответствующего производного доксорубицина, который расщепляется в слабощелочных средах.

Заключение. В результате данной работы получены 3 конъюгата на основе уреиды глутаминовой кислоты и линкина с противоопухолевым препаратом доксорубицином. Исследована токсичность конъюгатов противоопухолевого препарата доксорубицина на клеточных линиях LNCaP и PC-3. Для соединения-лидера показаны значения параметра IC₅₀ 93 нМ (LNCaP) и 926 нМ (PC-3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 14-34-00017) и Программы развития МГУ (ПНР 5.13).

И.Б. Меркулова, Т.В. Абрамова, О.И. Коняева,

Н.Ю. Кульбачевская, В.А. Чалей,

Н.П. Ермакова, В.М. Бухман

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС И СОБАК ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ОРМУСТИНА

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

Введение. Лиофилизированная лекарственная форма Ормустина (ЛЛФО), разработанная в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, проходит доклинические исследования субхронической токсичности на лабораторных крысах и собаках.

Цель исследования – патоморфологическая оценка проявлений токсического действия ЛЛФО во внутренних органах крыс и собак в ранние и отдаленные сроки после 3-дневного внутривенного введения препарата.

Материалы и методы. Работа проведена на 40 неинbredных крысах-самцах и 6 собаках породы английский бигл (4 самки, 2 самца). ЛЛФО вводили внутривенно ежедневно трехкратно крысам в суммарных дозах 300, 200 и 100 мг/кг, собакам в суммарных дозах 30, 20 и 10 мг/кг. Крыс выводили из эксперимента на 3-и и 45-е сутки наблюдения, собак – на 3-и и 30-е сутки. На вскрытии проводили наружный осмотр и макроскопическое исследование внутренних органов. Павшие собаки (суммарные дозы 30 и 20 мг/кг) также подвергались патоморфологическому исследованию. Для гистологического исследования были взяты участки большинства внутренних органов, гистологические препараты приготовлены по общепринятой методике с окраской гематоксилином и эозином и были исследованы в световом микроскопе.

Результаты. У крыс на 3-и сутки опыта в суммарной дозе 300 мг/кг наблюдали выраженную гипоплазию лимфоцитов в тимусе, у большинства – дистрофические и деструктивные изменения в тонком кишечнике и почках, гипоплазию кроветворных клеток в костном мозге и лейкоцитов в селезенке у отдельных животных. ЛЛФО в суммарной дозе 200 мг/кг вызывала сходные изменения в тимусе большинства крыс, в почках и тонком кишечнике