

хлорфенил)-1,2 триазин-3,5-диамин, Sigma, США) в дозах 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} М.

Результаты. Изучено влияние фенитоина и ламотригина на пролиферацию клоногенных клеток при воздействии на монослой и при введении в клоны. Показано, что при воздействии фенитоина в дозах 1000 и 100 мкг/мл на гетерогенную популяцию клеток С6 достоверно снижается эффективность клонирования (ЭК) клеток. При низких дозах фенитоина (10 и 1 мкг/мл) ЭК клеток превышает контрольный уровень. В условиях воздействия фенитоина в дозе 1000 мкг/мл на клоногенные клетки в клонах ЭК достоверно снижается по сравнению с контролем. Также наблюдается увеличение доли неклоногенных клеток. Регистрируется низкая ингибирующая активность ламотригина в дозе 10^{-4} М на клоногенные клетки в клонах. В условиях воздействия фенитоина и ламотригина на монослой клеток и клоногенные клетки в клонах достоверно снижается активность ЩФ и ЛДГ по сравнению с контролем.

Заключение. При воздействии фенитоина и ламотригина на клоногенные клетки в монослой клеток С6 и в клонах снижается ЭК клоногенных клеток и активность ферментов метаболизма. Можно предположить, что блокировка глутаматными антагонистами активного ионного тока через цитоплазматическую мембрану может быть именно тем механизмом, который обуславливает антипролиферативный эффект.

*А.А. Николина, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева,
Н.П. Ермакова, В.А. Чалей, А.А. Сергеев,
К.А. Серезин, В.М. Бухман*

СУБХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГЛИКОЗИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА НА СОБАКАХ

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

Введение. ЛХС-1208 — новый противоопухолевый препарат на основе гликозидного производного индокарбазола, разработанный в лаборатории химического синтеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Данная работа является продолжением токсикологических исследований ЛХС-1208.

Цель исследования — изучение субхронической токсичности нового противоопухолевого лекарственного средства ЛХС-1208 на собаках.

Материалы и методы. Работа проводилась на 4 собаках (3 самки и 1 самец) породы английский бигль, полученных из разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Препарат (серия 110414) растворяли в воде для инъекций до получения рекомендованной концентрации — 3,0 мг/мл. ЛХС-1208 вводили собакам ежедневно внутривенно 15-кратно в 2 суммарных дозах 20 и 30 мг/кг. Дозы были рассчитаны исходя из данных, полученных в результате изучения субхронической токсичности на крысах. Собаки были выведены из эксперимента на 3-и и 60-е сутки после окончания курса введения ЛХС-1208.

Результаты. Установлено, что ЛХС-1208 при внутривенном ежедневном 15-кратном применении в суммарных дозах 20 и 30 мг/кг не вызывал гибели животных. У всех собак наблюдались внешние проявления интоксикации

и изменения поведенческих реакций только после первого введения препарата в течение 5 мин: собаки трясали головой, наблюдались акты дефекации и мочеиспускания, состояние оглушенности, ступора, жажды, сокращения мышц живота, подергивание лап. Установлено, что ЛХС-1208 в исследованных дозах вызывал недозозависимое уменьшение количества тромбоцитов; оказывал недозозависимое влияние на углеводный обмен и функцию поджелудочной железы, что проявлялось тенденцией к снижению уровня глюкозы в сыворотке крови с 7-х суток и до конца наблюдения; оказывал недозозависимое влияние на синтезирующую функцию печени, что проявлялось тенденцией к снижению количества общего белка и альбумина с 21-х суток и до конца наблюдения; но не вызывал нарушения барьерной функции печени (уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, общего билирубина колебались в пределах физиологической нормы для данного вида), а также не оказывал влияния на функциональное состояние почек. Установлено, что препарат ЛХС-1208 вызывал количественные и качественные изменения электрической активности сердца: увеличение интервалов QT и PQ, инверсию зубца Т и появление глубокого зубца Q.

Заключение. На основании полученных данных по изучению субхронической токсичности препарата ЛХС-1208 при 15-кратном ежедневном внутривенном введении собакам в суммарных дозах 20 и 30 мг/кг установлены лимитирующие виды токсичности, ограничивающие клиническое применение препарата: гематотоксичность (тромбоцитопения), гепатотоксичность и кардиотоксичность.

Д.В. Новиков¹, С.Г. Фомина¹, Н.Н. Гурина¹, Н.В. Красногорова¹, А.Д. Перенков², Р.Г. Пегов², Л.Б. Луковникова², В.В. Новиков¹, А.Ю. Барышников³ **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОЙ КИШКИ**

¹ФГАУ ВО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

²ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Развитие и прогрессия злокачественных опухолей тесно связаны с изменением экспрессии генов иммунной системы. Одним из модуляторов транскрипционных изменений в раковой клетке является MUC1 (CD227), участвующий в передаче сигналов, приводящих к изменениям метаболизма, адгезии, пролиферации и апоптоза. Экспрессия MUC1 опухолевыми клетками эпителиального происхождения ассоциирована с плохим прогнозом течения заболевания и негативным ответом на терапию.

Цель исследования — характеристика экспрессии генов иммунной системы *IL32*, *Fas*, *ICAM1*, *FoxP3*, *FCRIII* в MUC1-позитивных (MUC1⁺) и MUC1-негативных (MUC1⁻) опухолевых очагах больных раком молочной железы (РМЖ) и раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. В образцах опухолевых очагов 40 больных РМЖ и 58 больных РТК исследовали уровни мРНК MUC1, *IL32*, *Fas*, *ICAM1*, *FoxP3*, *FCRIIIA* и *FCRIIIB*

методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени.

Результаты. Среди опухолевых очагов РМЖ 80 % были MUC1⁺, а среди опухолевых очагов РТК MUC1⁺ были 78 % образцов. MUC1⁺ опухоли РМЖ показали повышенный уровень мРНК IL32, FoxP3, ICAM1 и пониженный уровень мРНК Fas. В MUC1⁺ опухолевых очагах РТК регистрировалось повышение уровня мРНК IL32, а в MUC1⁻ опухолевых очагах — повышение уровня мРНК Fas, ICAM1, FCR11A и FCR11B.

Заключение. MUC1⁺ опухолевые очаги РМЖ и РТК характеризуются повышенной экспрессией генов, опосредующих воспаление. В MUC1⁻ опухолях наблюдалась повышенная экспрессия проапоптотического гена Fas. Интересно отметить, что в MUC1⁻ опухолевых очагах РТК регистрировалась повышенная экспрессия генов FCR11A и FCR11B, характерная для клеток, принимающих участие в антитело-зависимой цитотоксичности, а также нейтрофилов и базофилов.

В.В. Новиков¹, М.Е. Мамаева²,

А.В. Алясова², А.Ю. Барышников³

РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВочНЫЕ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

¹ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского»,

Нижний Новгород;

²ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Растворимые формы дифференцировочных молекул клеток иммунной системы и молекул главного комплекса гистосовместимости обладают иммунорегуляторным действием, образуются несколькими путями, их уровень в сыворотке крови может быть использован в мониторинге онкологических больных.

Цель исследования — оценить мониторинговое значение сывороточного уровня растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости при онкогинекологических заболеваниях.

Материалы и методы. В работе использовали образцы сыворотки крови 142 больных с патологией шейки и тела матки. Сывороточный уровень растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости определяли с помощью разработанных ранее иммуноферментных методов с применением моноклональных антител серии ИКО.

Результаты. У больных раком шейки матки обнаружено статистически значимое возрастание сывороточного уровня растворимых белков CD95, HLA I класса, HLA-DR, CD50, CD54 и суммарной фракции растворимых молекул CD38 на фоне снижения уровня олигомерной фракции растворимых молекул CD38. Рак тела матки характеризуется нормальным уровнем растворимых молекул CD95, CD50, CD54 на фоне повышенного содержания растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR, а также растворимых молекул CD38. Развитие доброкачественных опухолей матки сопровождается значимым увеличением уровня растворимых молекул CD38, CD95 и CD50, растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR. Содержание CD54 достоверно не из-

меняется. К факторам неблагоприятного прогноза заболевания у больных злокачественными опухолями относятся исходно сниженный уровень растворимых молекул CD95, CD38, CD50 и олигомерной фракции растворимых молекул CD54, у больных с доброкачественными новообразованиями — исходно низкий уровень растворимых молекул CD95 и олигомерной фракции растворимых молекул CD54.

Заключение. Оценка сывороточного уровня растворимых дифференцировочных молекул и молекул главного комплекса гистосовместимости у больных со злокачественной и доброкачественной онкогинекологической патологией позволяет выделить дополнительные критерии, характеризующие прогноз заболевания.

Р.И. Нуриев

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Введение. XXI век ознаменовал собой переход на совершенно отличную от существовавшей ранее стратегию ведения больных, предоставив возможность индивидуального подхода к каждому пациенту. Персонализированная медицина и внедрение таргетных препаратов принесли поразительные результаты и в области онкологии. Одним из новейших и быстро развивающихся направлений является разработка иммунотаргетной терапии, позволяющей воздействовать на химио- и радиорезистентные опухоли. Однако вследствие необходимости индивидуального подхода, а также неодинаковых значений уровня ответа на терапию важнейшей остается проблема отбора пациентов для назначения лечения и прогнозирования результатов. Предложенные сегодня прогностические критерии не позволяют достоверно оценить возможный благоприятный эффект от терапии и нуждаются в дальнейшей разработке.

Цель исследования — определить основные направления иммунотерапии онкологических больных с применением иммунотаргетных препаратов и провести обзор существующих прогностических критериев для назначения данного вида лечения.

Материалы и методы. Анализ современной научной литературы по данному направлению.

Результаты. Наиболее полно охарактеризовать иммунотерапию оказалось возможным на примере одной из самых злокачественных опухолей человека — меланомы, в качестве лечения которой были утверждены новейшие иммунотаргетные препараты из группы ингибиторов иммунных контрольных точек. Эти препараты показали значительную эффективность при проведении крупных рандомизированных исследований, повысив показатели долговременной выживаемости в среднем в 2 раза по сравнению с химиотерапией. Для решения проблемы отсутствия прогностических критериев были предложены и исследованы некоторые характеристики опухолевой ткани, такие как лимфоцитарная инфильтрация и хемокиновый профиль. Иммунная инфильтрация явилась наиболее мобильной характеристикой злокачественного новообразования, самостоятельно не способной служить достоверным показателем необходимости иммунотерапии. Позже в каче-