

амиды, как бензиламид, 1-нафтиламид, 1-адамантиламид, N-1-(1-адамантил)этиламид. Исследована цитотоксическая активность полученных соединений на линиях клеток рака молочной железы MCF-7, аденокарциномы предстательной железы PC-3, колоректального рака HCT-116. Синтезированные пептиды проявили существенную цитотоксическую активность, со значениями концентрации полумаксимального ингибирования в микромолярном диапазоне.

Заключение. Найдены новые активные модифицированные пентапептиды — аналоги соматостатина, определены направления дальнейшей оптимизации структуры пептидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 14.576.21.0044 от 05.08.2014 (RFMEFI57614X0044).

Л.А. Островская¹, Д.Б. Корман¹, Н.В. Блюхтерова¹,
М.М. Фомина¹, А.К. Грехова¹, В.А. Рыкова¹,
А.Н. Осипов², К.А. Абзаева³, Л.В. Жилицкая³

ПОЛИАКРИЛАТ ЗОЛОТА – ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва;

²ФГБУН «ИХФ им. Н.Н. Семёнова» РАН, Москва;

³ФГБУН «ИрИХ им. А.Е. Фаворского» СО РАН, Иркутск

Введение. Ранее нами была обнаружена противоопухолевая активность в ряду металлополиакрилатов (МПА), относящихся к новому для онкологии классу соединений. МПА представляют собой группу потенциальных локальных гемостатиков нового поколения, разработанных под руководством акад. М.Г. Воронкова. Препараты наряду с кровоостанавливающим действием обладают высокой антимикробной активностью в отношении основных штаммов возбудителей инфекций. Фармакологический механизм действия препаратов предположительно связан с образованием интерполимеров с белками плазмы крови. При исследовании зависимости противоопухолевого эффекта от структуры соединения нами была выявлена значительная ристингибирующая активность полиакрилатов благородных металлов.

Цель исследования — расширенное изучение противоопухолевой активности наиболее эффективного из изученных препаратов — полиакрилата золота (ауракрил) на моделях солидных опухолей мышей *in vivo* и в отношении клеточной линии опухоли человека MCF7 *in vitro*.

Материалы и методы. Опухолевыми тест-системами *in vivo* служили аденокарцинома AKATOL (мышы BALB/c), аденокарцинома Ca755, карцинома легких Льюис (мышы BDF₁), перевиваемые подкожно в соответствии со стандартной методикой. Эксперименты *in vitro* проведены с использованием культуры клеток карциномы молочной железы человека MCF7. Противоопухолевый эффект ауракрила (20 мг/кг внутривентриально, ежедневно, пятикратно, начиная со следующих суток после перевивки опухоли), оцениваемый при сопоставлении кинетики развития опухолей в группах леченых и контрольных животных, характеризовался с помощью коэффициента торможения роста опухоли. Цитотоксический эффект препарата в культуре определяли в диапазоне концентраций от 0,001 до 1 мг/мл

путем оценки жизнеспособности клеток в тесте с трипановым синим.

Результаты. Установлено, что ауракрил ингибирует развитие изученных солидных опухолей на 80–90 % на протяжении 16–20 сут после окончания введения препарата, увеличивая среднюю продолжительность жизни мышей на 30 % по сравнению с контролем. Обнаружен дозозависимый цитотоксический эффект ауракрила. Показано, что препарат вызывает гибель до 90 % клеток в культуре MCF7 при воздействии в концентрации 1 мг/мл в течение 24 ч.

Заключение. Значительная ристингибирующая активность ауракрила на моделях солидных опухолей животных *in vivo* и высокий цитотоксический эффект препарата в отношении клеток опухоли человека *in vitro* свидетельствуют о целесообразности углубленного доклинического изучения противоопухолевых свойств и механизма действия полиакрилата золота.

И.Н. Павлова¹, О.М. Конопацкова², Д.А. Екатеринушкин¹
ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции

Саратов-П ОАО «РЖД», Саратов;

²ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, Саратов

Введение. Известно, что клиническое течение меланомы находится в прямой зависимости от исходных показателей иммунитета, а одним из факторов, влияющих на иммунитет, является вид лечения пациентов.

Цель исследования — оценить эффективность иммунотерапии нуклеином натрия и деринатом у больных меланомой при различных вариантах лечения.

Материалы и методы. Оценка иммунологического статуса и эффективность коррекции проведена у 117 больных меланомой. Преобладали женщины — 76 %; средний возраст пациентов — старше 50 лет (63 %). Толщина опухоли (по Breslow) в 54 % наблюдений была более 1,5 мм, а уровень инвазии (по Clark) в 51 % был III степени. Во всех случаях метастазов в лимфатические узлы не было. Больных разделили на 2 группы: выполнено только хирургическое лечение — 96 пациентов (1-я группа), добавлена предоперационная лучевая терапия (5 дней, суммарная очаговая доза 50 Гр) — 21 пациент (2-я группа). Иммунотерапия проводилась нуклеином натрия (1–3 раза в день в течение 10 дней), деринатом (1,5 % — 5 мл внутримышечно в течение 1 сут, 5–7 инъекций) 2–4 раза в год в зависимости от состояния больного и лабораторных показателей.

Результаты. При исходном исследовании иммунологического статуса у 76 % больных констатирована тенденция к снижению абсолютного и относительного содержания CD3⁺-лимфоцитов, а также значительное снижение процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов. Улучшение показателей иммунитета при коррекции указанными препаратами отмечено через 3 мес. Восстановление до нормы абсолютного количества CD3⁺-лимфоцитов зарегистрировано у 88 % по сравнению с исходными данными, что является благоприятным прогностическим признаком. У пациентов 2-й группы при аналогичных исходных показателях иммунитета улучшение отмечено только у 51 %. Больные наблюдались более 2 лет. Иммуномониторинг показал,

что при регулярном использовании нуклеиновых препаратов происходит восстановление показателей иммунитета до нормы в течение 6 мес у больных 1-й группы, в течение года — у пациентов 2-й группы.

Заключение. Выраженный иммуномодулирующий эффект применения нуклеиновых препаратов способствует длительному безрецидивному течению заболевания.

*И.В. Паниченко, И.Б. Зборовская, В.Н. Богатырёв,
М.И. Нечушкин, Е.С. Макаров*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЛЕЦИЙ В ХРОСОМНЫХ ЛОКУСАХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

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

Введение. Неудовлетворительные отдаленные результаты лечения больных раком яичников являются основанием для поиска новых биологических маркеров — предикторов течения заболевания у данной категории пациентов.

Цель исследования — определить потерю гетерозиготности и микросателлитную нестабильность в зонах локализации генов-супрессоров, ассоциированных с развитием и прогрессией рака яичников.

Материалы и методы. В опухолях 80 больных оценивали генетическую нестабильность (потерю гетерозиготности) в 5 хромосомных локусах (1p32–36, 7q31.1–3, 11p15, 17q12–21, 18q21–23) с использованием 19 микросателлитных маркеров с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Делеции в локусах 7q31–53, 11p15, 17q12–21 возникают чаще в злокачественных опухолях по сравнению с пограничными и доброкачественными новообразованиями, что, по нашему мнению, указывает на наличие в этих областях генов-супрессоров, являющихся одним из звеньев канцерогенеза. Чаще всего потери гетерозиготности обнаружены в локусе 17q12–21 (77,8 %), а реже всего — в 1p32–36 (20,4 %). Высокая частота делеций в локусе 17q12–21 может свидетельствовать о том, что ген *BRS41* вовлечен в канцерогенез не только наследственных, но и спорадических форм рака яичников. Невысокая, близкая к фоновой потеря гетерозиготности в локусах 1p32–36, 18q21–23 практически исключает наличие в этих областях генов, участвующих в канцерогенезе при раке яичников. При анализе зависимости количества делеций с учетом стадии заболевания выявлена тенденция увеличения потери гетерозиготности практически во всех изучаемых локусах при III–IV стадиях болезни. Не выявлено корреляции между степенью дифференцировки опухолей и количеством делеций во всех изучаемых локусах. При анализе результатов 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказалось, что имеются достоверные различия между группами пациентов, в опухоли которых определялись делеции и без таковых в локусах 11p15 и 17q12–21.

Заключение. Полученные данные о различиях в частоте потери гетерозиготности в злокачественных новообразованиях яичников позволяют более полно охарактеризовать отдельные гистологические типы опухолей с молекулярно-генетической точки зрения, определить локусы, содержащие онкогены и гены-супрессоры, участвующие в канцерогенезе при раке яичников, с клини-

ческой точки зрения — выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом.

А.А. Панкратов¹, Т.Н. Андреева¹, Р.И. Якубовская¹,

А.Д. Каприн¹, А.А. Конарев², Т.В. Якунина², Е.А. Лукьянец²

ПРЕПАРАТ ЛИМФОТЕСТ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ СТОРОЖЕВЫХ

ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ

Минздрава России, Москва;

²ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва

Введение. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы у больных злокачественными новообразованиями значительно повышает риск дальнейшей генерализации опухолевого процесса и снижает безрецидивную выживаемость. Нами разработан оригинальный препарат Лимфотест, предназначенный для интраоперационной визуализации сторожевых лимфатических узлов, на основе соединения из группы дисульфопроизводных диаминотрифенилметановых красителей, отличающийся от зарубежного аналога препарата Лимфазурин (не зарегистрирован в России) положением сульфогрупп в бензольном кольце — внутренняя/натриевая соль N-[4-(4-диэтиламинофенил)-(2,4-дисульфопенилметил)-2,5-циклогексанидилен-1]-N-этилэтаминий гидроксида. Предлагаемое соединение спектрально практически не отличается от Лимфазурина, однако гораздо более доступно и обладает высокой лимфотропностью.

Цель исследования. Разработка лимфотропного препарата Лимфотест, позволяющего осуществить интраоперационную визуализацию путей лимфооттока от первичного опухолевого очага и сторожевых лимфатических узлов.

Материалы и методы. Исследования проводили на неинбредных крысах-самцах и мышах-гибридах линии F1 с саркомой S37. Опухоль прививали на наружную поверхность бедра, по 5 млн клеток на мышь. Препарат Лимфотест в концентрации 1 % вводили под кожу бедра (крысам), а также интратуморально и по периметру опухолевого узла (мышам с S37) в объеме от 0,15 до 0,20 мл. Через 10 мин после введения препарата животных подвергали эвтаназии путем передозировки эфира для наркоза и исследовали регионарные лимфатические узлы.

Результаты. При изучении диагностической эффективности препарата Лимфотест на интактных крысах и мышах с саркомой S37 (метастазирует в лимфатические узлы) показано, что после подкожного (крысам) или интратуморального (мышам с S37) введения препарата в концентрации 1 % в объеме 150–200 мкл лимфатические узлы и пути лимфооттока регионарной зоны окрашивались в интенсивно синий цвет и легко визуализировались. В пилотных токсикологических исследованиях на мышах установлено, что подкожное введение препарата в дозах от 25 до 500 мг/кг, — превышающих предполагаемую максимальную дозу для человека, равную 0,5 мг/кг, в 50–1000 раз, не приводило к гибели животных. Препарат Лимфотест в концентрации 1 % при однократном подкожном введении не оказывал местно-раздражающего действия.

Заключение. Разработан оригинальный препарат Лимфотест на основе соединения из группы дисульфопроиз-