

Заключение. При значительных передозировках наносомальной лекарственной формы доксорубицина вспомогательные вещества и растворитель могут вносить вклад в развитие гепато- и нефротоксичности, а также в возникновение атрофических изменений в слизистой оболочке желудка.

Э.Р. Переверзева¹, И.Д. Трещалин¹, Е.В. Возняковская¹, Т.Б. Переверзева¹, Д.Г. Козлов², С.В. Яроцкий²

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРОЛИКОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ РЕКОМБИНАНТНОЙ
БИОМОДИФИЦИРОВАННОЙ
L-АСПАРАГИНАЗЫ WAS79**

¹ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва;

²ФГУП ГосНИИгенетика, Москва

Введение. L-аспарагиназы широко используются в химиотерапии лейкозов. Однако побочное действие этих препаратов значительно ограничивает возможности их клинического применения. Это определяет необходимость создания новых препаратов L-аспарагиназы, обладающих сниженной токсичностью за счет невысокой L-глутаминазной активности. В ГосНИИгенетика был сконструирован химерный вариант Was79 модифицированной L-аспарагиназы *Wolinella succinogenes*, который имеет пониженный уровень глутаминазной активности.

Цель исследования — изучение морфологических проявлений токсического действия L-аспарагиназы Was79 на кроликах в субхроническом эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 кроликах породы шиншилла. Препарат вводили внутривенно ежедневно в течение 15 дней с интервалом 24 ч в разовых дозах, составляющих 1 и 5 терапевтических. На 1-е и 15-е сутки по окончании курса введений по 5 животных из группы подвергали эвтаназии. Участки внутренних органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. При применении L-аспарагиназы в дозе, составляющей 1 терапевтическую, возникают умеренные морфологические изменения в печени, почках, селезенке и поджелудочной железе. Структура печени, селезенки и поджелудочной железы полностью восстанавливается к концу эксперимента. При введении L-аспарагиназы в дозе, пятикратно превышающей терапевтическую, гепатотоксические свойства препарата морфологически проявляются сразу после курса введений в виде некроза гепатоцитов вокруг портальных трактов и центральных вен печеночных долек и сохраняются в течение 2 нед по его окончании. Превышение терапевтической дозы в 5 раз приводит к возникновению дистрофических, атрофических и деструктивных изменений во всех зонах почек, вызывает глубокие атрофические изменения лимфоидной ткани селезенки, тимуса и лимфатических узлов. В течение месяца происходит частичная репарация структуры этих органов. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка носят очаговый характер и проявляются в изменении соотношения клеточных элементов в железах и повреждении покровно-ямочного эпителия. Повреждающее действие препарата на ткань поджелудочной железы проявляется не у всех жи-

вотных. У отдельных особей его применение в высокой дозе вызывает некроз ацинусов, кровоизлияние и гибель отдельных клеток в островках Лангерганса.

Заключение. Изменения структуры внутренних органов крыс зависят от величины примененной дозы. При применении высоких доз препарата следует учитывать возможность возникновения деструктивных изменений в печени, почках, поджелудочной железе и желудочно-кишечном канале, а также гипоплазии лимфоидной ткани.

А.Д. Перенков, Д.В. Новиков, А.В., В.В. Новиков
**УРОВЕНЬ МАТРИЧНОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ
КИСЛОТЫ ГЕНА CD38 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ
С МЕТАСТАЗАМИ**

ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

Введение. Белок, кодируемый геном *CD38*, обладает НАД-гидролазной активностью, является маркером активации лимфоцитов и участвует в клеточной адгезии. Для гена *CD38* описано 2 формы матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) — полноразмерная и усеченная (альтернативная) с делецией 3-го экзона. мРНК альтернативной формы *CD38* кодирует полипептид-антагонист полноценного белка CD38. Его присутствие может снижать вероятность диапедеза клеток иммунной системы и передачи внутриклеточных сигналов, что в конечном итоге приводит к снижению их функциональной активности. Экспрессия молекулы CD38 на мембране клеток используется в качестве прогностического и диагностического маркера при онкогематологических заболеваниях. Однако в литературе недостаточно представлены данные об уровне мРНК гена *CD38* в периферической крови больных раком толстой кишки (РТК).

Цель исследования — изучить уровень обеих форм мРНК гена *CD38* в периферической крови больных РТК, у которых обнаружены метастазы и у больных РТК без метастазов.

Материалы и методы. В работе использовали 47 образцов периферической крови от больных РТК, у которых не обнаружены метастазы, 25 образцов периферической крови больных РТК с метастазами и 86 образцов периферической крови здоровых доноров. Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Уровень мРНК гена *CD38* исследовали с помощью мультиплексного «TaqMan» варианта полимеразной цепной реакции в реальном времени. Измерение уровня мРНК гена *CD38* проводили относительно референтного гена *UBC*.

Результаты. Уровень полноразмерной формы мРНК *CD38* в крови больных РТК с метастазами был в 1,5 раза ($p < 0,05$), а альтернативной — в 2 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных без метастазов. Повышение уровня альтернативной формы мРНК *CD38* у больных с метастазами может показывать изменения в регуляции активированных лимфоцитов. При этом уровень полноразмерной формы мРНК в крови больных РТК без метастазов был в 1,3 раза ($p < 0,05$) выше, а альтернативной — в 1,5 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых доноров. Однако уровень альтернативной формы мРНК в крови больных с метастазами статистически

не отличался от нормы, в то время как уровень полноразмерной формы был повышен в 1,9 раза ($p < 0,05$).

Заключение. Уровень обеих форм мРНК гена *CD38* в периферической крови больных РТК с метастазами выше, чем в периферической крови больных без метастазов. Таким образом, уровень мРНК гена *CD38* может быть использован в качестве дополнительного прогностического маркера при РТК. Кроме того, мРНК гена *CD38* может стать индикатором наличия метастатических клеток в организме больного.

*А.А. Петкевич, С.А. Кузнецов, И.Ж. Шубина,
М.В. Киселевский*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ АДАПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

Введение. Современные методы адаптивной иммунотерапии рака основаны на использовании лимфоцитов, активированных интерлейкином-2 или другими цитокинами, а также вакцин, разработанных, с применением дендритных клеток. Особое внимание в последнее время привлекают иммунные чекпоинты — молекулы, участвующие в качестве триггерных механизмов активации лимфоцитов. В настоящее время проходят клинические испытания препараты ипилимумаб (блокатор гена *CTLA4*) и ниволумаб (блокатор рецептора *PD1*). В процессе применения новых средств иммунотерапии необходимо проводить постоянный контроль за показателями гуморального и клеточного иммунитета. На 1-м этапе мы ограничились изучением характеристики субпопуляций лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов (ЛУ) больных раком яичника, меланомой и немелкоклеточным раком легкого.

Цель исследования — определение иммунофенотипа мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови и ЛУ больных раком яичника, меланомой и немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Определение иммунофенотипа МНК проводили с помощью моноклональных антител против соответствующих антигенов, конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC, PE или PAC: *CD3*, *CD8*, *CD4*, *CD56*, *CD25*, *CD16*. Цитометрические измерения осуществляли на проточном цитофлуориметре.

Результаты. В группе МНК распределение субпопуляций клеток было следующим: *CD3*⁺ — 18,8–74,9 % от общего пула исследуемых клеток; *CD4*⁺ — 9,4–64,0 %, *CD3*⁺/*CD8*⁺ — 4–30 %, *CD4*⁺/*CD25*⁺ — 0–2 %, *CD16*⁺/*CD56*⁺ — 0–20 %. В ЛУ субпопуляции распределились следующим образом: *CD16*⁺/*CD56*⁺ — 0–0,8 %, *CD4*⁺ — 13,4–55,3 %, *CD3*⁺/*CD8*⁺ — 3,8–14,1 %, *CD4*⁺/*CD25*⁺ — 0–12,9 %. Из представленных данных видно, что в ЛУ практически отсутствует субпопуляция клеток натуральных киллеров, среди МНК-пула эта субпопуляция также значительно снижена.

Заключение. Данные результаты позволяют предположить, что ЛУ могут служить источником эффекторных клеток, генерируемых для последующего использования в противоопухолевой иммунотерапии. Возможно, именно эти популяции лимфоцитов следует рассматривать как наиболее

функционально активные источники для клеточной иммунотерапии.

*Р.А. Петров, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина,
С.А. Петров, Е.Э. Ондар, Н.В. Зык*

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ ASGP-РЕЦЕПТОРА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦЕТИЛ-ГАЛАКТОЗЫ

Химический факультет ФГБОУ ВО

«МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома — наиболее распространенная опухоль печени, результат злокачественного перерождения гепатоцитов. Ежегодно в мире диагностируют более 600 тыс. случаев заболевания этим недугом. Перспективным направлением увеличения эффективности химиотерапии является адресная доставка лекарств в клетки печени при помощи ASGP-рецептора гепатоцитов, распознающего производные галактозы. Данный рецептор расположен только на поверхности клеток печени и селективно связывается с гидроксильными группами в 3-м и 4-м положениях галактозы. Внеклеточная часть белка состоит из 3 субъединиц, каждая из которых связывается с галактозой.

Цель исследования — получение конъюгатов противоопухолевого лекарственного препарата доксорубина с тканеспецифическими лигандами для направленной доставки препарата непосредственно в опухоль печени и их биологическое тестирование.

Материалы и методы. Все исходные реактивы являются коммерчески доступными. Полученные соединения охарактеризованы с помощью методов ¹H и ¹³C ядерной магнитно-резонансной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии.

Результаты. На данный момент нами были получены 8 новых высокоселективных лигандов, которые были исследованы на предмет связывания с рецептором. Выявлены наиболее активно связывающиеся соединения. Лиганды, показавшие наибольшую активность, планируется конъюгировать с противоопухолевым препаратом доксорубицином, а также ввести флуоресцентные метки для дальнейших исследований *in vitro*.

Заключение. Таким образом, нами был предложен перспективный метод оптимизации противоопухолевого соединения за счет его конъюгирования с высокоселективным лигандом. В результате работы были оптимизированы синтетические подходы к созданию лигандов ASGP-рецептора на основе производных N-ацетил-галактозы. На основе полученных данных об активности исследуемых соединений была установлена зависимость структура — активность; разработана процедура, позволяющая в экспериментах *in vitro* исследовать новые лиганды асиалогликопротеинового рецептора и конъюгаты на их основе.

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 14-34-00017).

А.А. Пискунов, М.С. Аксенова, М.В. Лыков, Д.А. Потеряев
МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО, АНТАГОНИСТ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR4, СНИЖАЕТ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛИ И ПОВЫШАЕТ ИНФИЛЬТРАЦИЮ В ОПУХОЛЬ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ *IN VIVO*