

Терапевтический эффект оценивали по стандартным критериям экспериментальной химиотерапии.

Результаты. Ормустин значительно и продолжительно ингибировал рост перевиваемых в далеко зашедшей стадии развития опухолей мышей. Наиболее чувствительными к действию препарата были меланомы. У мышей с меланомой В16 (V_{cr} на начало лечения (8-е сутки) $\approx 1000 \text{ мм}^3$) Ормустин значительно и продолжительно (при оценке по V_{cr} — на 52–88 %; при оценке по средней массе опухоли (на 21-е сутки) — на 48–58 %) ингибировал рост опухоли. Наиболее сильное и длительное дозозависимое ингибирующее действие Ормустина проявил при лечении мышей с меланомой В16-F10 (V_{cr} при начале лечения на 7-е сутки $\approx 1000 \text{ мм}^3$). Препарат дозозависимо вызвал значительную регрессию опухоли (до полного исчезновения видимого подкожного узла у всех мышей в группе), однако затем рост опухолей возобновился. У мышей с меланомой М3 (V_{cr} на начало лечения (12-е сутки) $\approx 1600 \text{ мм}^3$) Ормустин также вызывал замедление роста опухоли (на 52–61 %). При лечении животных с LLC (V_{cr} на 11-е сутки $\approx 2000 \text{ мм}^3$) Ормустин дозозависимо и длительно ингибировал рост карциномы (на 64–84 %). Наиболее устойчив к действию препарата был РЛ-67 (V_{cr} при начале лечения (9-е сутки) $\approx 900 \text{ мм}^3$). Ормустин кратковременно ингибировал (на 50–72 %) рост РЛ-67.

Заключение. Ормустин обладает высоким противоопухолевым эффектом в отношении перевиваемых в далеко зашедшей стадии развития опухолей различного гистогенеза.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 13411.1008799.13.163 от 12.07.2013 «Доклинические исследования противоопухолевого лекарственного средства класса нитрозомочевин».

К. Н. Саунина, Л. Н. Николаевич

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МТТ-ТЕСТА
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛОНОГЕННЫХ
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЭПЕНДИМОМЫ ЧЕЛОВЕКА**
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск,
Республика Беларусь

Введение. Роль гетерогенности опухоли в прогрессии и лекарственной устойчивости злокачественных новообразований практически не учитывается в клинической практике как прогностический (связанный с исходом заболевания) или предиктивный (предсказывающий непосредственную эффективность химиотерапии) маркер. Хотя вопрос о терапии гетерогенных новообразований остается открытым, одним из подходов, позволяющих преодолеть проблему внутриопухолевой неоднородности и оценки индивидуальной чувствительности, является диагностика чувствительности клоногенных клеток к лекарственным средствам.

Цель исследования — изучить чувствительность клоногенных клеток эпендимомы человека к цисплатину.

Материалы и методы. Методом культивирования *in vitro* были выделены опухолевые клетки из фрагмента ткани эпендимомы (послеоперационный материал) в первичную культуру, а затем методом клонирования *in vitro* была выделена популяция опухолевых клоногенных клеток эпендимомы. Цитотоксичность цисплатина в дозах 50, 100, 200,

300, 350, 400, 450 и 500 мкг/мл (конечные дозы в лунках на порядок ниже соответственно) определяли с помощью МТТ-теста. После инкубации клеток с цисплатином (72 ч) в каждую лунку добавляли 10 мкл МТТ (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия) (5 мг/мл) и планшеты дополнительно инкубировали в течение 4 ч. Далее из планшетов удаляли среду и в каждую лунку добавляли по 150 мкл диметилсульфоксида для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью ридера для иммуноферментного анализа (ChemWell) определяли оптическую плотность при 505 нм.

Результаты. Сравнительный анализ выживаемости опухолевых клеток и клоногенных клеток эпендимомы показал, что при воздействии цисплатина в дозе 50 мкг/мл наблюдается высокая доля жизнеспособных клеток (63–64 %). По мере увеличения дозы цисплатина выживаемость клеток снижается в 2–3 раза. Эффективной дозой цисплатина для опухолевых клеток эпендимомы является доза 100 мкг/мл, а для клоногенных клеток — 100, 200 и 500 мкг/мл.

Заключение. В клинической практике для оценки чувствительности клоногенных клеток эпендимомы целесообразно использовать МТТ-тест с целью назначения химиотерапии больным после хирургического удаления опухоли головного мозга.

Е. А. Сафонова¹, К. А. Лопатина^{1, 2}, А. М. Гурьев³,

Е. П. Федорова¹, Т. Г. Разина¹ Е. П. Зуева¹

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СНИЖЕНИЕ
ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЦИСПЛАТИНА
И ЭТОПОЗИДА С ПОМОЩЬЮ ПОЛИСАХАРИДОВ
TUSSILAGO FARFARA L.**

¹ФГБНУ «НИИ Фирм им. Е. Д. Гольдберга», Томск;

²НИ ТГУ, Томск;

³ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск

Введение. Комбинация противоопухолевых препаратов «цисплатин + этопозид» является стандартным режимом химиотерапии для пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Полисахариды *Tussilago farfara* L. (мать-и-мачехи обыкновенной) повышают эффективность и снижают токсичность цитостатиков различного механизма действия при монотерапии (экспериментальные данные) и могут стать перспективными составляющими схем комбинированного лечения опухолей.

Цель исследования — изучение возможности снижения гематологической токсичности и повышения эффективности комбинации цисплатина и этопозид с помощью полисахаридов *Tussilago farfara* L.

Материалы и методы. Использованы мыши-самки линии С57В1/6 с перевитой внутримышечно карциномой легких Льюис. Цисплатин и этопозид в дозах 2,5 и 5 мг/кг соответственно вводили внутривенно, 3-кратно на 10, 12 и 14-е сутки после перевивки, последовательно через 10–20 мин. Полисахариды *Tussilago farfara* L. мыши получали внутривенно, с 7-х суток после перевивки опухоли в дозе 20 мг/кг. Забор крови произведен на 1-е сутки после второго и третьего введения цитостатиков. Эффективность лечения оценивали, определяя массу опухоли, процент торможения ее роста, частоту метастазирования, количество и площадь метастазов в легких. Возможность

снижения гематологической токсичности оценивали по показателям периферической крови. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона—Манна—Уитни (U) и углового преобразования Фишера (φ).

Результаты. При добавлении в схему полихимиотерапии «цисплатин + этопозид» полисахаридов *Tussilago farfara* L. значимо снижалась масса опухоли, торможение роста опухоли составило 36 % против 25 % в группе животных, получавших только цитостатики. На 1-е сутки после 2-кратного введения цитостатиков у животных, получавших дополнительно полисахариды, установлено увеличение количества тромбоцитов, эритроцитов и показателя гемоглобина по сравнению с этими значениями в группе полихимиотерапии. Если 2-кратное введение противоопухолевых препаратов достоверно не влияло на количество гранулоцитов в периферической крови животных, то добавление в схему лечения полисахаридов приводило к увеличению этого показателя до уровня контроля. На 1-е сутки после 3-кратного введения цитостатиков под влиянием полисахаридов зафиксировано увеличение общего количества лейкоцитов, количества тромбоцитов, эритроцитов, лимфоцитов и гранулоцитов и показателя гемоглобина относительно этих значений в группе животных, получавших только полихимиотерапию.

Заключение. Проведенные эксперименты доказывают целесообразность включения полисахаридов *Tussilago farfara* L. в схему цитостатического лечения «цисплатин + этопозид» в целях повышения ее эффективности и снижения гематологической токсичности.

*А.В. Семейкин¹, Е.Н. Карева¹, Т.А. Федотчева¹,
А.С. Лунина¹, В.М. Ржезников², Н.Л. Шимановский¹*

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОГЕСТИНА БУТЕРОЛА НА КЛЕТКИ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ НЕЛА

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

²ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва

Введение. Прогестины широко применяют для терапии рака эндометрия (медроксипрогестерон, мегестрол) и профилактики гормонозависимых гиперплазий тканей репродуктивного тракта женщины (медроксипрогестерон, прогестерон). Известные механизмы их действия включают подавление экспрессии эстрогеновых рецепторов (преимущественно типа α) в ткани-мишени. Недостаточная эффективность делает актуальным расширение спектра существующих препаратов этого класса.

Цель исследования — изучить влияние нового отечественного лиганда рецепторов прогестерона, 17α-ацетокси-3β-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-она (бутерола) и препаратов сравнения — прогестерона (Р4) и медроксипрогестерона ацетата (МПА) на жизнеспособность клеток рака шейки матки HeLa и экспрессию в них гена эстрогенового рецептора типа α (*ERα*).

Материалы и методы. Исследуемые соединения вносили в лунки плоскодонного 96-луночного планшета (Costar) с культурой HeLa до конечных концентраций 10^{-7} – 10^{-5} М при сроке инкубации 7 сут. Пролиферацию клеток культу-

ры оценивали при помощи МТТ-теста на планшетном фотометре «Униплан» («Пикон», Россия). Экспрессию мРНК *ERα* в клетках после инкубации в течение 7 сут оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием амплификатора фирмы BioRad (США). Данные обрабатывали с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и GraphPad Prizm 5.0.

Результаты. Максимальное подавление пролиферации клеток культуры HeLa наблюдалось в присутствии бутерола (38,5–52,1 %). Бутерол достоверно (в среднем на 15,0–26,1 %) превосходил по антипролиферативной активности Р4 и МПА во всех концентрациях ($p < 0,05$). Суммируя данные по действию соединений во всех изученных концентрациях (10^{-7} – 10^{-5} М), был построен ряд исследуемых веществ по убыванию антипролиферативной активности: бутерол > Р4 = МПА. Все соединения в концентрации 10^{-6} М вызывали снижение экспрессии гена *ERα* в клетках HeLa на 83,4–98,6 % ($p = 0,05$). Бутерол вызывал весьма значительное подавление экспрессии гена *ERα* (в среднем на 83,4 % относительно контроля), однако оно было достоверно меньше (в среднем на 10,3 %), чем аналогичный показатель для препаратов сравнения (МПА — на 94,1 %, Р4 — на 93,3 %), что указывает на возможность опосредования его цитостатического эффекта также влиянием на другие факторы роста и апоптоза.

Заключение. Отечественный прогестин бутерол превосходит прогестерон и МПА по антипролиферативной активности на клетках рака шейки матки человека и является перспективным соединением для дальнейшего изучения с целью получения нового эффективного препарата для гормонотерапии гиперпластических процессов тканей-мишеней репродуктивного тракта женщины.

*А.В. Сергеев¹, Ю.М. Букреев¹, И.М. Лученко¹,
В.В. Решетникова¹, Н.Ю. Соколов², И.Ж. Шубина¹*

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ СРЕДСТВ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Введение. Предупреждение возникновения злокачественных новообразований является приоритетным направлением онкологии, и разработке средств химиопрофилактики рака (ХПР) уделяют все больше внимания. Полиеновые соединения (ПС) — ретиноиды, каротиноиды, убихинон и др. — обладают антиканцерогенными, антиму-тагенными и другими свойствами, которые позволяют рассматривать их в качестве потенциальных средств ХПР.

Цель исследования — изучение возможности создания средств ХПР на основе ПС, растительных экстрактов и микроэлементов.

Материалы и методы. Использованы ранее разработанные нами препараты: Каскатол (КС), Каскорутол, Коэнзим Q-10 плюс (КК) и др. Экстракты шиповника, эхинацеи и других растений получены по специальной технологии. Использованы органические соединения Mg, Zn и других элементов. Иммунологические методы оценки гуморального и клеточного иммунитета описаны нами ранее.

Результаты. Разработаны новые препараты Биоэнерготоник 01–03 (БЭ-1) и БЭ 01–05 (БЭ-2) на основе экс-