

трактов шиповника, эхинацеи, аргината Mg, Zn и других микроэлементов. Разработаны лекарственная форма препаратов в твердых желатиновых капсулах, методы стандартизации и контроля качества, подготовлена и утверждена нормативно-техническая документация, осуществлен опытно-промышленный выпуск. В сравнительных исследованиях по иммунофармакологии БЭ-1 и БЭ-2 были на 30–40 % менее эффективны в стимуляции гуморального и клеточного иммунитета по сравнению с КС и КК. Систематическое ежедневное введение мышам VALB/с комбинации препаратов БЭ + КС или БЭ + КК было на 40–50 % более эффективно, чем использование только КС или КК. Комбинированное применение БЭ и КС эффективно снижало иммунодепрессию, индуцированную цитостатиком аранозой.

**Заключение.** Разработанные БЭ можно рассматривать в качестве перспективных потенциальных средств ХПР и рекомендовать их в комбинированном использовании с препаратами КС, КК и другими ПС.

*Си Джан<sup>1</sup>, Е. В. Санарова<sup>2</sup>, М. В. Дмитриева<sup>2</sup>,*

*А. П. Полозкова<sup>2</sup>, Н. А. Оборотова<sup>1, 2</sup>,*

*А. В. Ланцова<sup>2</sup>, О. Л. Орлова<sup>2</sup>, З. С. Шпрах<sup>2</sup>*

#### **РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО АНАЛОГА ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ГОРМОНА СОМАТОСТАТИНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»*

*Минздрава России, Москва;*

*<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва*

**Введение.** В лаборатории разработки лекарственных форм РОНЦ им. Н. Н. Блохина разработана модель липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) нового отечественного аналога гипоталамического гормона соматостатина (АГГС). Доказана эффективность данной ЛЛФ на перевиваемой опухоли мышей – аденокарциноме молочной железы Ca-755: торможение роста опухоли при дозе 5 мг/кг составило более 60 %, при дозе 20 мг/кг – более 80 %, что указывает на перспективность дальнейших исследований модели ЛЛФ АГГС с целью получения высокоэффективного противоопухолевого препарата из группы аналогов соматостатина.

**Цель исследования** – разработка методики спектрофотометрического количественного определения содержания АГГС в ЛЛФ.

**Материалы и методы.** АГГС (РОНЦ им. Н. Н. Блохина); яичный фосфатидилхолин Е РС S (Lipoid, Германия); холестерин (Sigma, Япония); PEG-2000-DSPE (Lipoid, Германия); сахараза («Химмед», Россия); спирт этиловый 95 % (ЗАО «Брынцалов-А» – «Ферейн», Россия). Спектрофотометрия в ультрафиолетовом спектре.

**Результаты.** Содержание АГГС в ЛЛФ определяли в интенсивном максимуме поглощения при длине волны  $282 \pm 3$  нм. Установлено, что интенсивность поглощения спиртовых растворов ЛЛФ препарата в данном максимуме подчиняется закону Бутера – Ламберта – Бера в диапазоне концентраций от 0,02 до 0,2 мг/мл в пересчете на АГГС. Максимумы поглощения в растворах субстанции и лекарственной формы совпадают. При оценке влияния вспомогательных

веществ ЛЛФ на спектральные характеристики действующего вещества обнаружено, что сахараза не поглощает в области 250–350 нм, в то время как компоненты липосомального бислоя (фосфатидилхолин, холестерин, PEG-2000-DSPE) в данной области имеют собственное значительное поглощение. Это обстоятельство следует учитывать при анализе, используя в качестве раствора сравнения раствор вспомогательных веществ с соответствующей концентрацией. Относительная ошибка определения АГГС в ЛЛФ не превышает 2,0 %, что указывает на высокую точность анализа с использованием разработанной методики.

**Заключение.** Разработанная методика может быть использована для количественного определения АГГС в ЛЛФ.

*Л. Ю. Скляр, И. В. Назимов, Р. Х. Зиганшин, Н. Ю. Половков*

#### **СИНТЕЗ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

*ФГБУН «ИБХ им. акад. М. М. Шемякина*

*и Ю. А. Овчинникова РАН», Москва;*

*ИНХС РАН, Москва*

**Введение.** Природным кором (центральная часть разветвленной, дендримерной молекулы) белков и пептидов можно считать гетероциклические и ароматические соединения – порфирины, корины, пиридины, фенолы и ряд других конденсированных соединений, осуществляющих жизненно важные функции.

**Цель исследования.** Кором для синтеза мультиплетных пептидов послужили полифункциональные производные аминокислот и гетероциклы, полученные на основе реакции. Необычные физико-химические свойства образующихся полифункциональных гетероциклов – сильная флуоресценция и высокая реакционная способность боковых групп – были использованы как для синтеза порфиразинов и их дендримеров, так и для разработки аналитических методов.

**Материалы и методы.** В качестве исходных соединений для синтеза порфиразинов и их дендримеров использованы 3-амино-, 3-гидроксипиридины и 6-пептидилпиридины.

**Результаты.** Широкий спектр флуоресценции мультиплетных производных порфиразина (400–900 нм) позволил наблюдать связывание этих соединений с раковыми клеточными линиями методом проточной цитофлуориметрии. Показана возможность связывания полученных соединений с ионами щелочноземельных, тяжелых, платиновых металлов и способностью образовывать суспензию наночастиц с узким распределением по размерам.

**Заключение.** Относительно высокая реакционная способность нитрильных групп в получаемых гетероциклах позволяет рассматривать их как перспективные би- и полифункциональные флуоресцентные реагенты в синтезе аналогов противораковых препаратов, содержащих аминные и сульфгидрильные группы.

*Е. Г. Славина, А. И. Черткова, М. Е. Абрамов, З. Г. Кадагидзе*

#### **РЕФНОТ – НОВЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР**

#### **В ОНКОЛОГИИ**

*ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»*

*Минздрава России, Москва*

**Введение.** Новый отечественный иммуномодулятор Рефнот является гибридной молекулой двух биологически

активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей и гормона тимозина.

**Цель исследования** – изучить влияние Рефнота в сочетании с химиотерапией на основные показатели иммунитета у больных диссеминированной меланомой кожи на разных этапах лечения.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с диссеминированной меланомой кожи, исчерпавшие возможности стандартного лекарственного лечения ( $n = 21$ ). Контролем служили доноры без признаков онкологических заболеваний ( $n = 25$ ). Все пациенты получали лечение по следующей схеме: Рефнот вводили в дозе 100 тыс. МЕ в 1–5-й дни подкожно (п/к) с 2-дневными перерывами в течение 2 нед или по 400 тыс. МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 4 нед. Начиная с 3-й или 5-й недели проводили химиотерапию (дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) струйно в 1–3-й дни, ломустин 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день через 3 ч после дакарбазина, цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 3-й день). Перерыв между курсами составлял 2 нед. Состояние иммунитета определяли до начала лечения, после 2–4 нед терапии Рефнотом (до химиотерапии, 1-й курс) и перед 2-м курсом химиоиммунотерапии. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили с помощью многопараметрового цитометрического анализа с использованием панели моноклональных антител.

**Результаты.** До лечения у 47,6 % больных было снижено количество CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов ( $55,9 \pm 3,9$  %) по сравнению с контролем ( $72,96 \pm 4,9$  %;  $p = 0,0000$ ). В то же время у этой группы пациентов отмечалось значительное повышение исходного количества CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> естественных киллерных клеток ( $24,0 \pm 5,1$  против  $16,9 \pm 6,5$  % в контрольной группе;  $p = 0,004$ ), а также снижение количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих коактивационный рецептор CD28, и величины соотношения CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> ( $0,36 \pm 0,13$ ; в контрольной группе 1,04;  $p = 0,009$ ). Перед 2-м курсом лечения сниженное количество CD3<sup>+</sup> Т-клеток было выявлено лишь у 9,1 % пациентов, а также повысилось количество CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> ( $36,7 \pm 4,4$  до  $43,6 \pm 3,4$  %;  $p = 0,048$ ) и сниженное до лечения количество CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Повышенный у этих пациентов до лечения процент CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> естественных киллерных клеток ( $23,7 \pm 5,1$  %) по сравнению с контролем ( $10,7 \pm 5,7$  %,  $p = 0,0006$ ;  $16,9 \pm 6,5$  %,  $p = 0,004$ ) после 2–4 нед терапии Рефнотом снизился до уровня контроля. В то же время отмечалась тенденция к росту их цитотоксической активности. У этих больных повысилось также сниженное количество CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и в 2 раза возросло соотношение CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>. Это может указывать на повышение цитотоксического потенциала естественных киллеров под влиянием химиоиммунотерапии с включением Рефнота.

**Заключение.** Полученные в настоящем исследовании результаты подтвердили способность Рефнота оказывать положительное влияние на основные показатели противоопухолевого иммунитета у онкологических больных с поздними стадиями заболевания, исчерпавшими возможности стандартного лекарственного лечения.

*Е.Г. Славина, А.И. Черткова, Л.Г. Жукова, М.А. Окружная, Э.К. Шоуа, А.А. Борунова, З.Г. Кадагидзе*  
**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВОМ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ И КЛИНИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва*

**Введение.** Эффективность противоопухолевой терапии во многих случаях зависит от состояния иммунной системы пациента, а определенные популяции иммунокомпетентных клеток связывают с прогнозом заболевания.

**Цель исследования** – изучение связи между исходным количеством основных популяций лимфоцитов периферической крови и результатами химиотерапии (ХТ) больных местно-распространенным трижды негативным раком молочной железы (ТН РМЖ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 32 пациентки с ТН РМЖ. Контролем служили здоровые женщины ( $n = 26$ ). После ХТ (цисплатин + паклитаксел) больные получали оперативное лечение. До начала ХТ проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Определяли количество следующих популяций лимфоцитов: (CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)Т<sup>-</sup>; В<sup>-</sup>; (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) NKT<sup>-</sup>; NK<sup>-</sup> и (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>) регуляторных Т-клеток (Т<sub>рег</sub>). В соответствии с эффективностью проведенного лечения пациентки были разделены на 2 группы: без прогрессирования (группа А,  $n = 25$ ) и с прогрессированием заболевания (группа Б,  $n = 7$ ).

**Результаты.** Проведенное исследование показало, что различия между группами главным образом касались регуляторных популяций лимфоцитов. Так у больных в группе А количество Т<sub>рег</sub> было выше, чем в группе Б и в контроле ( $1,27 \pm 0,92$ ;  $0,9 \pm 0,54$  и  $0,64 \pm 0,65$  соответственно;  $p = 0,005$ ). Величина соотношения CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток (CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клетки во многих исследованиях рассматриваются как супрессорная популяция) в группе А была статистически значимо ниже, чем в группе Б ( $0,6 \pm 0,4$  и  $1,2 \pm 0,78$  соответственно;  $p = 0,047$ ), и ниже, чем в контрольной группе ( $1,13 \pm 0,92$ ;  $p = 0,045$ ). Уникальную роль в регуляции иммунного ответа играют NKT-клетки. Они могут и стимулировать, и подавлять противоопухолевый иммунный ответ. У больных в группе А исходное количество NKT-клеток было более чем в 2 раза выше, чем в группе Б ( $13,3 \pm 5,5$  и  $5,6 \pm 3,0$  соответственно;  $p = 0,002$ ), и выше, чем в контрольной группе ( $9,9 \pm 6,0$ ;  $p = 0,046$ ). Логистический регрессионный анализ выявил значимую отрицательную связь между эффектом лечения и величиной соотношения CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> ( $b_1 = -1,67$ ;  $p = 0,039$ ) и значимую положительную связь с количеством NKT-клеток ( $b_1 = 0,43$ ;  $p = 0,016$ ).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить существование взаимосвязи между исходным количеством регуляторных популяций лимфоцитов периферической крови и эффективностью проведенной ХТ при ТН РМЖ. Определение иммунологических маркеров, коррелирующих с течением болезни и клинической эф-