

чество CD3⁺CD16⁺CD56⁻-клеток было $7,1 \pm 5,1$ %, в то время как CD3⁺CD56⁺- и CD3⁺CD16⁺-клеток было значительно меньше ($4,3 \pm 3,0$ % и $3,1 \pm 2,9$ % соответственно). Основную массу NKT-клеток составляют CD56⁺CD16⁻-лимфоциты ($5,5 \pm 3,7$ % из CD45⁺CD3⁺-клеток), реже встречаются клетки с фенотипом CD56⁻CD16⁺ и CD56⁺CD16⁺ ($3,0 \pm 4,2$ % и $0,7 \pm 0,6$ % соответственно).

Заключение. В структуре популяций NK- и NKT-клеток присутствует несколько субпопуляций лимфоцитов, отличающихся по экспрессии антигенов CD16 и CD56. Для NK-клеток наиболее характерны субпопуляции CD56⁺lowCD16⁺low⁻, CD56⁻CD16⁺-лимфоцитов и 2 минорные субпопуляции CD56⁺lowCD16⁺hi и CD56⁺CD16⁻. Популяция NKT-клеток представлена в основном субпопуляциями CD56⁺CD16⁻-, CD56⁻CD16⁺- и CD56⁺CD16⁺-клеток.

А.В. Таллерова, О.С. Кузнецова

ВЛИЯНИЕ ЛАДАСТЕНА НА РОСТ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС У МЫШЕЙ

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Введение. Современная интенсивная противоопухолевая химиотерапия сопровождается многочисленными побочными эффектами. В связи с этим одной из важнейших проблем экспериментальной и клинической фармакологии является разработка новых фармакотерапевтических подходов к снижению токсичности и повышению терапевтической эффективности лекарственного метода лечения злокачественных опухолей. В настоящее время определено место антиоксидантов в профилактике как опухолевых заболеваний, так и осложнений цитостатической терапии. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова разработан анксиолитический препарат Ладастен (N-(2-адамантил)-N-(2-п-бромфенил)амин), сочетающий антирадикальную и иммунофармакологическую активности.

Цель исследования — оценить влияние Ладастена на рост опухоли карциномы легкого Льюис (Lewis lung carcinoma, LLC) у мышей линии C57Bl/6.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели злокачественного роста была использована эпидермоидная LLC, штаммы опухолевых клеток получены из банка клеточных культур НИИ ЭДнТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Взвесь опухолевых клеток LLC имплантировали мышам подкожно в область подмышечной впадины по 50 мг в 0,5 мл раствора Хэнкса на 1 мышь. Животных рандомизировали в следующие группы: 1-я — группа активного контроля (LLC), в которой обработку производили 1 % суспензией крахмала, 2-я — Ладастен в дозе 30 мг/кг. Введение препарата начинали через 48 ч после инокуляции опухоли и продолжали в течение 7 дней. На 9-е сутки развития LLC через 24 ч после окончания введения крахмала и Ладастена мышам измеряли объем опухоли метрически и вычисляли процент торможения роста опухоли (ТРО). Статистическую обработку данных проводили по непарному t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При введении Ладастена в течение 7 дней в дозе 30 мг/кг у мышей-опухоленосителей наблюдали ТРО на 60,7 % ($1025,5 \pm 106,1$ мм³) по сравнению с контрольной группой ($2611,5 \pm 216,5$ мм³).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Ладастена безопасно при развитии опухоли, и монотерапия препаратом вызывает выраженное ТРО, что определяет перспективы исследования Ладастена при комбинированном применении в химиотерапии.

П.А. Тараканов¹, А.О. Симаков², М.Е. Неганова¹,

Е.Н. Тараканова¹, Д.В. Мищенко³

5,7-БИС(СТИРИЛ)-1,4-ДИАЗЕПИНОПОРФИРАЗИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

¹ИФВ РАН, Черноголовка, Московская область;

²Центр теоретической и компьютерной химии, Осло, Норвегия;

³ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Полусинтетические фотосенсибилизаторы (ФС) тетрапиррольного типа благодаря своей биосовместимости и высоким фотофизическим характеристикам на сегодняшний день лидируют среди ФС, прошедших клинические испытания. Однако ввиду сложности и нестабильности их структуры поиск синтетических аналогов тетрапиррольных макроциклов является актуальным направлением в химии макрогетероциклических соединений. К основным недостаткам синтетических ФС относят низкую биосовместимость и отсутствие доступного разнообразия. Одним из перспективных направлений решения данной проблемы является синтез новых гетероциклических аналогов фталоцианина.

Цель исследования — синтез тетрапиррольных макроциклов, содержащих 5,7-бис(стирил)-1,4-дiazепиновые гетероциклы. Исследование физико-химических и фотофизических свойств полученных соединений, а также оценка их перспективности в качестве ФС для фотодинамической терапии.

Материалы и методы. Очистку соединений проводили с помощью геляпроникающей хроматографии. Строение полученных соединений подтверждено методами ЭСП, инфракрасного (ИК) излучения, 1D- и 2D-ядерной магнитно-резонансной спектроскопии и MALDI-TOF масс-спектрометрии. Квантовые выходы флуоресценции и генерации синглетного кислорода определены методом сравнения со стандартом (PcZn). Теоретический анализ механизма фотосенсибилизации в рамках модели диаграммы Яблонского проводили на основе квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT), используя программный пакет ORCA 3.0.3.

Результаты. Разработаны методы синтеза новых макрогетероциклов, содержащих 1,4-дiazепиновые гетероциклы как симметричного (A4-типа), так и низкосимметричного строения (A3B-типа). В рамках полученной серии структурных аналогов 5,7-бис(стирил)-1,4-дiazепинопорфиразинов удалось установить взаимосвязь структура — свойство, что открывает эффективные пути управления физико-химическими и фотофизическими свойствами данного класса соединений для решения как терапевтических, так и диагностических задач.

Заключение. Интенсивное поглощение в ближнем ИК-диапазоне (более 700 нм), высокие квантовые выходы син-

глетного кислорода, возможность реализации широкого синтетического разнообразия 1,4-дiazеинового гетероцикла делают 5,7-бис(стирил)-1,4-дiazеинопорфиразины перспективными для создания синтетических ФС 3-го поколения.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 14-03-32031).

Л.В. Татьянаенко, А.И. Котельников, О.В. Доброхотова, Н.Ю. Шматко, Н.А. Санина, С.М. Алдошин
НИТРОЗИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЖЕЛЕЗА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ ТИОКАРБАМИДОМ И ЕГО АЛИФАТИЧЕСКИМИ ПРОИЗВОДНЫМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИМЕТАСТАТИКИ

ФГБУН ИППХ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Известно, что активный транспорт ионов Ca^{2+} через мембрану саркоплазматического ретикулума (СР) происходит за счет энергии гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), осуществляемого Ca^{2+} -АТФазой СР. Ингибирование транспорта Ca^{2+} изменяет соотношение внутри- и внеклеточного содержания Ca^{2+} , что предотвращает образование тромбов и адгезию метастатических клеток к эндотелию капилляров, препятствуя росту метастазов.

Цель исследования — изучение влияния новых катионных динитрозильных комплексов железа с тиокарбамидом и его алифатическими производными — новых синтетических аналогов природных доноров NO — на ферментативную активность Ca^{2+} -АТФазы СР.

Материалы и методы. Исследовали соединения $[\text{Fe}(\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_8\text{S})\text{Cl}(\text{NO})_2]^\circ$, $[\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_8\text{S})_2]^\circ\text{Cl}^-$ (I), $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2(\text{NO})_2)\text{Cl}]$ (II), $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]\text{Cl} \times \text{H}_2\text{O}$ (III) и $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]\text{SO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (IV). Фермент Ca^{2+} -АТФазу СР выделяли из белых мышц задних конечностей кроликов, удельная активность Ca^{2+} -АТФазы составляла 15000 нМ/мг белка/мин. Гидролитическую активность Ca^{2+} -АТФазы рассчитывали из тангенса угла наклона кинетической кривой гидролиза АТФ. О скорости изменения концентрации ионов Ca^{2+} судили по кинетике их поглощения везикулами СР. Обратимость действия исследованных соединений определяли путем диализа буферного раствора Ca^{2+} -АТФазы СР, содержащего 10^{-5} М соединений I–IV. Диализ проводили против 100-кратного избытка буферного раствора в отсутствие комплексов в течение 24 ч при 4 °С.

Результаты. Показано, что нитрозильные комплексы железа I–IV полностью тормозят транспортную и гидролитическую функции Ca^{2+} -АТФазы СР в концентрации 10^{-4} М. В концентрации 10^{-5} М они на 57 ± 6 ; 75 ± 8 ; 80 ± 8 и 85 ± 9 % тормозят активный транспорт Ca^{2+} и на 0 ; 40 ± 4 ; 48 ± 5 и 38 ± 4 % гидролиз АТФ соответственно. Комплекс II обратимо и неконкурентно тормозит гидролитическую функцию Ca^{2+} -АТФазы СР с $K_i = 1,7 \times 10^{-6}$ М, что указывает на нековалентное связывание соединения с ферментом и предполагает его влияние на структурно-функциональное состояние мембраны СР.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить наличие у соединений I–IV антиметастатической активности.

Исследования поддержаны Программой Президиума РАН № 1 «Наноструктуры: физика, химия, биология, основы технологий».

К.С. Титов¹, М.В. Киселевский², И.Ж. Шубина², И.Н. Михайлова²

РОЛЬ БИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ПЛЕВРИТАМИ, АСЦИТАМИ И ПЕРИКАРДИТАМИ

¹ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования — провести сравнительную оценку клинической эффективности и переносимости различных методов внутриполостной иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами, резистентными к системной лекарственной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 203 больных с различными диссеминированными злокачественными опухолями с морфологически подтвержденными опухолевыми серозитами (плевриты — 93, асциты — 72 и перикардиты — 38). Для генерации лимфокин-активированных киллеров (ЛАК) использовали моноклеарные лейкоциты, полученные из серозного экссудата больного (аутологичные) или при сепарации периферической крови здоровых доноров (аллогенные), которые далее генерировали в CO_2 -инкубаторе в присутствии интерлейкина-2 (ИЛ-2) (Ронколейкин, ООО «Биотех», Россия) в течение 3 сут. Для проведения внутриполостной биотерапии серозную полость катетеризировали Плевроканом (B. Braun, Германия) по стандартным методикам. Экссудат максимально удаляли до начала лечения и через каждые 2 дня в процессе иммунотерапии. В серозную полость 1 раз в день ежедневно вводили Ронколейкин (ИЛ-2) по 1 млн МЕ $\pm$ ЛАК по 100–150 млн клеток № 10 при плевритах, № 15 при асцитах и № 5 при перикардитах. В конце иммунотерапии Плеврокан удаляли. По окончании лечения отсутствие опухолевых клеток в остаточном экссудате в результате их лизиса активированными лимфоцитами коррелировало с наступлением клинического эффекта.

Результаты. Внутриполостная биотерапия у больных с опухолевыми серозитами позволяет достичь объективного ответа для опухолевых плевритов: при использовании ИЛ-2 и аутологичных ЛАК — 92,9 %, ИЛ-2 и аллогенных ЛАК — 93,4 %, ИЛ-2 — 80 % (продолжительность объективного ответа 8,2; 8,5 и 7,9 мес соответственно); для опухолевых асцитов: при применении ИЛ-2 и аллогенных ЛАК — 73,2 %, ИЛ-2 — 61,3 % с продолжительностью объективного ответа 5,1 и 4,8 мес (в 69,5 и 64,7 % случаев в 2 группах больных раком яичников после внутрибрюшинной иммунотерапии в сыворотке крови отмечалось достоверное снижение уровня онкомаркера СА-125 по сравнению с исходно повышенным уровнем; $p < 0,05$); для опухолевых перикардитов: при использовании ИЛ-2 и аллогенных ЛАК — 95,7 %, ИЛ-2 — 86,7 % (продолжительность объективного ответа 3,4 и 3,2 мес). Основным побочным эффектом внутриполостной биотерапии в 83 % случаев был гриппоподобный синдром. Гематологической и других видов токсичности у пациентов отмечено не было.

Заключение. Таким образом, внутриполостную биотерапию у больных с опухолевыми серозитами, возникающими при прогрессировании заболевания после 1–3 линий системной цитостатической терапии, следует начинать с введения ИЛ-2 в монорежиме, как не менее высокоэф-