

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 ИПХФ 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-