

лечения. При дисплазии шейки матки эффективность использованных методов лечения существенно не различалась и составила 89–95 %.

Заключение. ФДТ эффективно при лечении дисплазии шейки матки, не сочетающейся с рубцовой деформацией ткани шейки матки, и является методом выбора у нерожавших женщин.

*Е.А. Дудко¹, А.А. Арефьева², С.А. Калужный¹,
О.М. Рябинина¹, И.А. Мамичев¹, А.Н. Гришанина¹,
Е.А. Богущ¹, С.Д. Коломийцев¹, Н.О. Выхлянцева¹,
Т.А. Богущ¹*

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД В СЕРОЗНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

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

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Серозный рак яичников (РЯ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, в патогенез которого вовлечен процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), ассоциированный с инвазивным ростом и метастазированием. Эпителиальные клетки при этом приобретают свойства мезенхимальных клеток (пластичная форма, подвижность) и экспрессируют специфический для них маркер — виментин (Вим).

Цель исследования. Изучить уровень экспрессии Вим в ткани РЯ и оценить корреляцию маркера метастатического потенциала опухоли с эффективностью 1-й линии химиотерапии (ХТ) препаратами платины и таксанами.

Материалы и методы. Проведен иммунофлуоресцентный анализ с использованием проточной цитофлуориметрии уровня ЭМП в ткани серозного РЯ 56 пациенткам по содержанию эпителиальных клеток, коэкспрессирующих характерный для них белок — цитокератин и мезенхимальный маркер — Вим (ЦК/Вим — двойное окрашивание). Для оценки корреляции экспрессии ERCC1 с эффективностью 1-й линии ХТ с включением препаратов платины и таксанов образцы опухолей были разделены на 3 группы в соответствии с клиническими данными относительно продолжительности безрецидивного периода после окончания лечения: до 6 мес — резистентные опухоли ($n = 6$); 6–12 мес — условно чувствительные ($n = 12$); более 12 мес ($n = 22$) — чувствительные. Оценка проведена с использованием статистического пакета STATISTICA методом U-критерия Манна-Уитни. В группы с низким и высоким уровнем экспрессии Вим включены опухоли с показателем ниже и выше медианы в целом по исследованной группе пациенток (41 %).

Результаты. В резистентной группе низкий и высокий уровень ЦК/Вим выявлен в 8 и 92 % случаев, в условно чувствительной — в 54 и 46 %, а в чувствительной — в 32 и 68 % случаев соответственно. Средний уровень и медиана экспрессии ЦК/Вим составили в резистентной группе — $52,2 \pm 12,8$ и 50,0 %; в условно чувствительной — $40,0 \pm 19,5$ и 37 %; в чувствительной — $39,1 \pm 15,8$ и 36,0 %. Статистически значимые различия показателей экспрессии ЦК/Вим в опухоли выявлены между резистентной и чувствительной группами ($p = 0,007$).

Заключение. Уровень экспрессии в ткани РЯ клеток, экспрессирующих ЦК/Вим, является клинически значимым показателем, который с высокой степенью достоверности прогнозирует эффективность 1-й линии ХТ препаратами платины и таксанами.

Поддержано РФФИ (№№ 15-04-06991-а, 16-34-01049-мол-а), а также грантом Президента РФ МК-7709.2016.7.

*Е.А. Дудко¹, Т.А. Богущ¹, А.А. Башарина², О.М. Рябинина¹,
В.Т. Заркуа¹, Ю.Б. Дьякова¹, А.С. Тюляндина¹,
С.А. Тюлядин¹*

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КОЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ α И β В КЛЕТКАХ СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

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

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. В последние годы возродился интерес к гормональной терапии рака яичников (РЯ), однако в отличие от рака молочной железы мишень антиэстрогенов до настоящего времени точно не установлена. Ранее мы показали, что в ткани РЯ коэкспрессируется 2 типа ЭР — ЭР α и ЭР β . Возможность их коэкспрессии в одной и той же клетке остается невыясненной, хотя это принципиально важно для дальнейшего выяснения клинической значимости ЭР α и ЭР β в прогнозе эффективности гормональной терапии РЯ.

Цель исследования — оценить частоту и уровень экспрессии ЭР α и ЭР β в ткани РЯ и ответить на вопрос: возможна ли коэкспрессия ЭР α и ЭР β в одной и той же клетке?

Материалы и методы. Исследование проведено на 54 образцах серозного РЯ с использованием иммунофлуоресцентного анализа и проточной цитофлуориметрии. В работе использованы первичные и вторичные антитела фирмы Abcam: для ЭР α — клон SP1 и для ЭР β — клон 14C8 и ab98729. Для оценки частоты и уровня коэкспрессии в опухоли ЭР α и ЭР β проведена окраска антителами к ЭР или к ЭР β разных аликвот суспензии клеток из одного и того же образца опухоли (одиночное окрашивание). Для выявления коэкспрессии ЭР α и ЭР β в одной и той же клетке проведено последовательное окрашивание антителами к ЭР α и ЭР β одной и той же аликвоты суспензии клеток (двойное окрашивание). Количественную оценку специфически окрашенных клеток проводили в программе FlowJo 10.0.8. Градации уровня ЭР α и ЭР β : низкий — 15–39 % клеток экспрессируют рецептор; высокий — 40 % и более.

Результаты. В целом по группе исследованных опухолей экспрессия ЭР α выявлена в 75 % случаях со средним значением уровня маркера и стандартным отклонением $33,7 \pm 13,5$ %. ЭР β выявлены во всех исследованных образцах опухолей со средним значением уровня маркера $42,7 \pm 9,9$ %. Частота выявления опухолей с высоким уровнем экспрессии ЭР β более чем в 2 раза превышала показатель для ЭР α (62 vs 26 %), а с низкой экспрессией маркера была приблизительно в 2 раза ниже (38 vs 74 %). Оценка возможности коэкспрессии ЭР α и ЭР β в одной и той же опухоли

вой клетке проведена при двойном флуоресцентном окрашивании суспензий клеток РЯ, в ткани которых выявлен высокий уровень экспрессии как ЭР α , так и ЭР β . Показано, что ЭР α и ЭР β могут коэкспрессироваться не только в разных клетках опухолевого узла, но и в одних и тех же клетках.

Заключение. Учитывая данные литературы о разной роли ЭР α и ЭР β в реализации стимулирующих и ингибирующих воздействий на клетки пролиферативных регуляторов опухолевого роста, выявленная коэкспрессия ЭР α и ЭР β в одной и той же опухолевой клетке может нести самостоятельную прогностическую информацию об эффективности гормональной терапии РЯ.

Поддержано РФФИ (№№ 15-04-06991-а, 16-34-01049-мол-а), а также грантом Президента РФ МК-7709.2016.7.

Ю.Б. Дьякова¹, М.И. Папулина², Н.С. Сапрыкина¹, Н.О. Вихлянцев¹, Е.А. Дудко¹, З.С. Шпрах¹, Т.А. Богуш¹

ВЛИЯНИЕ ДИГОКСИНА НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ЦИСПЛАТИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВВЕДЕНИЯ МОДИФИКАТОРА

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

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Опухолевые клетки используют процесс гликолиза в качестве основного источника энергии, что является их фундаментальным отличием от нормальных клеток. Ингибирование гликолиза при воздействии сердечных гликозидов повышает цитотоксичность противоопухолевых препаратов в отношении опухолевых клеток *in vitro*. Ранее нами было показано, что при использовании дигоксина (Диг) в качестве модификатора противоопухолевого действия цисплатина (ЦП) эффект цитостатика повышается в 2 раза на модели *in vivo* при однократном введении. Высказано предположение, согласно которому длительное блокирование гликолиза с помощью Диг может усилить его модифицирующий эффект.

Цель исследования — оценить модифицирующее воздействие сердечного гликозида Диг на противоопухолевый эффект ЦП в зависимости от режима введения модифицирующего препарата.

Материалы и методы. Исследование проведено на самках мышей линии СВА/Лас массой тела 20–22 г с внутрибрюшинно (в/б) с трансплантированным раком молочной железы Эрлиха. Препараты вводили однократно в/б на следующие сутки после трансплантации опухоли, в контрольной группе — физиологический раствор NaCl. Доза ЦП составила 2,5 мг/кг. Диг вводили за 1 ч до введения ЦП в дозировке 1 мг/кг, затем в опытной группе в течение 2 нед ежедневно — в дозе 0,5 мг/кг. Статистическую оценку достоверности различий между группами по медиане и средней продолжительности жизни павших мышей проводили с помощью критериев Манна-Уитни и Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. 1. Как и в предыдущем исследовании (ДАН, 2016, Т. 468, № 5, с. 582–585), однократное введение Диг в дозе 1 мг/кг увеличило противоопухолевый эффект ЦП

в дозе 2,5 мг/кг более чем в 2 раза в пересчете на дозу препарата (средняя продолжительность жизни составила $28,3 \pm 7,5$ vs $19 \pm 2,4$ дней). 2. При многократном введении Диг модифицирующее воздействие на противоопухолевый эффект ЦП снизилось, и средняя продолжительность жизни мышей в опытной группе оказалась сходной с таковой для группы ЦП без модификатора ($18,2 \pm 2,0$ vs $19 \pm 2,4$ дней).

Заключение. Длительное введение Диг после проведения лечения цитостатиком снижает эффект модифицирующего действия. Такой результат может быть объяснен данными литературы, согласно которым при длительном угнетении гликолиза опухолевые стволовые клетки могут менять метаболизм в пользу окислительного фосфорилирования. Таким образом, длительное воздействие Диг не только не приводит к увеличению эффективности модификатора, но и уменьшает его, возможно, за счет стимуляции активности опухолевых стволовых клеток.

Поддержано РФФИ (гранты №№ 15-04-06991-а, 16-34-01049-мол-а) и грантом Президента РФ МК-7709.2016.7.

Н.П. Ермакова, О.И. Коняева, Н.Ю. Кульбачевская, В.А. Чалей, В.М. Бухман

ВЛИЯНИЕ ВИНКРИСТИНА-РОНЦ И ВИНКРИСТИНА-ТЕВА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРЫС

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

Введение. В настоящее время актуально импортозамещение лекарственных препаратов, в том числе и противоопухолевых. Разработка качественных отечественных воспроизведенных противоопухолевых препаратов необходима для улучшения условий терапии онкологических пациентов.

Цель исследования — изучить влияние Винкристина воспроизведенного (ВК-В) в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и Винкристина производства ТЕВА (ВК-Т) на функции сердца крыс.

Материалы и методы. Работа проведена на 25 неинбредных беспородных крысах-самках. Препараты вводили внутривенно ежедневно (в течение 3 дней) в суммарных дозах, равных МПД (0,5 мг/кг) и ½ МПД (0,25 мг/кг). Показатели ЭКГ оценивали на 1-е, 15-е и 30-е сутки наблюдения.

Результаты. У животных, получивших препараты, изменялись показатели временных интервалов сердечных сокращений. Частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивалась на 1-е сутки у групп крыс, получивших ВК-В или ВК-Т в дозе 0,5 мг/кг до 417 или 413 удар/мин соответственно по сравнению с интактным контролем — 315 удар/мин. Выявленные изменения ЧСС нормализовались к 15-м суткам наблюдения. Увеличение интервалов PQ наблюдали на 15-е и 30-е сутки у групп крыс, получивших ВК-В в дозе 0,5 мг/кг, до $0,078 \pm 0,0025$ и $0,070 \pm 0,004$ с; ВК-Т в дозе 0,25 мг/кг — до $0,076 \pm 0,0045$ и $0,074 \pm 0,0025$ с, по сравнению с контрольными животными — $0,060 \pm 0,000$ и $0,055 \pm 0,0035$ с соответственно. Увеличение интервалов QT наблюдали на 15-е сутки у групп крыс, получивших препараты в дозе 0,25 мг/кг ВК-В, до $0,078 \pm 0,0025$ с; ВК-