

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

**Заключение.** Учитывая данные литературы о разной роли ЭРа и ЭРβ в реализации стимулирующих и ингибирующих воздействий на клетки пролиферативных регуляторов опухолевого роста, выявленная коэкспрессия ЭРа и ЭРβ 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. Дьякова<sup>1</sup>, М.И. Папулина<sup>2</sup>, Н.С. Сапрыкина<sup>1</sup>, Н.О. Вихлянцева<sup>1</sup>, Е.А. Дудко<sup>1</sup>, З.С. Шпрах<sup>1</sup>, Т.А. Богуш<sup>1</sup>*

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

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>МГУ 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 Винкрестина воспроизведенного (ВК-В) в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и Винкрестина производства ТЕВА (ВК-Т) на функции сердца крыс.

**Материалы и методы.** Работа проведена на 25 неинбредных беспородных крысах-самцах. 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-

T — до  $0,076 \pm 0,0045$  с по сравнению с контрольными животными —  $0,060 \pm 0,000$  с. Отмечены нарушения сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью. У всех крыс, получивших ВК-В или ВК-Т, наблюдались аритмии, проявляющиеся выпадением каждого 3-го или 5-го комплекса QRS при наличии зубца P. На 1-е сут наблюдения отмечали качественные изменения ЭКГ крыс, получивших ВК-В в дозе 0,5 мг/кг: высокий куполообразный зубец T; инверсия зубца T; положение приподнятого интервала ST выше изолинии; у животных, получивших ВК-Т в дозе 0,5 мг/кг, — инверсию зубца P; разную высоту зубцов R; положение приподнятого интервала ST выше изолинии; у крыс, получивших ВК-Т в дозе 0,25 мг/кг, положение приподнятого интервала ST выше изолинии. Выявленные качественные изменения ЭКГ животных нормализовались к 15-м суткам наблюдения. Установлено, что после введения препаратов прослеживается одинаковое дозозависимое влияние ВК-В и ВК-Т на кровоснабжение сердечной мышцы, проявляющееся в проходящих качественных изменениях на ЭКГ. Отмечены одинаковые нарушения сердечного ритма, связанные с электрической проводимостью, которые не нормализовались к 30-м суткам наблюдения.

**Заключение.** При сравнительном изучении ВК-В и ВК-Т установлено, что они не отличаются по влиянию на сердечно-сосудистую систему крыс.

*Н.В. Ефремова, Е.К. Кречина, Л.К. Демидова,  
О.И. Ефимович, А.В. Рассадина*

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАРОДОНТОПАТОГЕНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

*ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия*

**Введение.** В связи с высокой ролью пародонтопатогенов в развитии воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта, поиск методов антибактериальной терапии, к которой относится фотодинамическая терапия (ФДТ), является актуальным.

**Цель исследования** — изучить антимикробную эффективность ФДТ при лечении хронического генерализованного катарального гингивита.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 60 человек (от 20 до 30 лет) с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Группа была разделена на 3 подгруппы по 20 человек каждая: в 1-й подгруппе проведена ФДТ с метиленовым синим 1 %; во 2-й — ФДТ с фотодитазинном 0,5 %; в 3-й — ФДТ с толуидиновым голубым 1 %. Результаты лечения оценивали с помощью ПЦР.

**Результаты.** По результатам ПЦР-диагностики при проведении ФДТ было установлено, что частота выявления ДНК пародонтопатогенных видов бактерий у пациентов обследованной группы была различной. Так, до лечения ДНК *A. actinomycetemcomitans* выявлена у 29 % пациентов, *P. gingivalis* — у 56 %, *P. intermedia* идентифицировали у 50 % пациентов, *T. forsythia* и *T. denticola* опреде-

лили с одинаковой частотой у 61 % пациентов. После ФДТ среднее содержание всех идентифицированных ранее видов пародонтопатогенов значительно уменьшилось. Так, содержание *A. actinomycetemcomitans* в области зубодесневой борозды снизилось в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Количество *P. gingivalis* в исследуемых образцах сократилось также в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Содержание *T. denticola* после лечения было ниже в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). Содержание *P. intermedia* уменьшилось в 4,1 раза, *T. forsythia* — в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ). При анализе частоты выявления пародонтопатогенных бактерий также установлено, что у 22 % пациентов после ФДТ ДНК *A. actinomycetemcomitans* выявлена повторно. И только у 5,8 % человек из 2-й подгруппы ее не определили ( $p < 0,05$ ). Анализ результатов в зависимости от используемого фотопрепарата показал, что наилучшие результаты получены у пациентов 2-й подгруппы, получавших ФДТ с 0,5 %-ным гелем фотодитазина. Применение ФДТ с 1 %-ным р-ром метиленового синего не влияло на частоту выявления пародонтопатогенных видов бактерий. ФДТ с применением 0,5 %-ного геля фотодитазина привела к значительному снижению бактериальной нагрузки у пациентов, в том числе к полной элиминации *P. intermedia* и *T. forsythia*. В результате ФДТ с 1 %-ным р-ром толуидинового голубого произошло уменьшение частоты выявления пигментообразующих пародонтопатогенных видов бактерий и *T. denticola*.

**Заключение.** Таким образом, применение ФДТ снижало частоту идентификации пародонтопатогенов и наиболее эффективно с применением 0,5 %-ного геля фотодитазина.

*Е.М. Жидкова<sup>1,2</sup>, М.А. Мазин<sup>2</sup>, К.А. Кузин<sup>1</sup>, Л.Р. Тилова<sup>1</sup>,  
А.В. Савинкова<sup>1</sup>, О.И. Борисова<sup>1</sup>, А.Ю. Портянникова<sup>1</sup>,  
К.И. Кирсанов<sup>1</sup>, М.Г. Якубовская<sup>1</sup>, Е.А. Лесовая<sup>1,3</sup>*

#### СРДА КАК КОАДЬЮВАНТ В ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;*

*<sup>2</sup>Московский технологический университет (МИТХТ), Москва, Россия;*

*<sup>3</sup>Рязанский государственный медицинский университет (РязГМУ), Рязань, Россия*

**Введение.** Глюкокортикоиды GC используются в качестве коадьювантов в терапии солидных опухолей, в том числе рака молочной железы (РМЖ). Терапевтическое действие GC реализуется посредством активации глюкокортикоидного рецептора GR по механизму трансрепрессии, в то время как развитие побочных эффектов связано с механизмом транс-активации. Перспективным направлением является поиск селективных агонистов GR (SEGRA). Ранее нами показано, что соединение класса селективных агонистов GR, СрdA [2-(4-ацетоксиметил) — 2-хлор-N-метилэтиламмоний хлорид] избирательно запускает трансрепрессию в клетках гемобластов.

**Цель исследования** — изучить антипролиферативную активность СрdA в сравнении с классическим GC дексаметазоном (Dex) на клеточных моделях РМЖ.

**Материалы и методы.** В работе использовали клетки РМЖ линий MCF-7 и MDA-MB-453, а также полученные путем лентовирусной трансдукции сублинии данных кле-