

(МК-59.2007.4), ВРНЕ (№ У4-В-08-13), Рособразования (РНИ.2.2.2.3.10035), интеграционным

проектом СО РАН №13, Фондом содействия отечественной науке.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА СТАНДАРТИЗАЦИИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70

В.А. ЧЕРНИКОВ¹, Н.В. ГОРОХОВЕЦ², В.А. МАКАРОВ¹, Л.В. САВВАТЕЕВА²,
С.Е. СЕВЕРИН²

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова¹
Московский научно-исследовательский институт медицинской экологии²*

Актуальность. Одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся методов терапии злокачественных новообразований является иммунотерапия. Предотвращение метастазирования и уменьшение размеров опухоли достигается в основном за счет двух типов эффекторных клеток – цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и нормальных киллерных клеток (НК). Индукция ЦТЛ, специфичных к антигенам опухоли, возможна при участии антиген-презентирующих клеток (АПК), предварительно нагруженных соответствующим опухолевым антигеном. Белок теплового шока hsp70 является мощным средством доставки антигенных пептидов в АПК, стимулирующим кросс-презентацию этих антигенов и созревание АПК. В отличие от РНК и ДНК-вакцин препараты hsp70 способны активировать НК, отвечающие за деструкцию клеток, не экспрессирующих молекулы МНС-I класса на поверхности мембраны, чем часто характеризуются клетки злокачественных новообразований. Эффективность препаратов hsp70 определяется содержанием комплексов с антигенными пептидами. Увеличение содержания комплексов с пептидами в препарате hsp70 повышает эффективность индукции ЦТЛ. С другой стороны, конформационные изменения, происходящие с белком при образовании комплексов, могут снижать эффективность активации им НК. Поэтому определение оптимального содержания комплексов с антигенными пептидами и разработка метода стандартизации препаратов на основе hsp70 представляют собой одну из

важнейших задач, которые необходимо решить перед внедрением методов иммунотерапии с использованием hsp70 в клиническую практику.

Цель исследования. На основе экспериментальных данных о функционировании hsp70 in vitro предложить способ стандартизации препарата на основе его комплексов с пептидами.

Материал и методы. Объектом исследования являлись рекомбинантный HSP70A1B человека и его гибридный аналог, полученные стандартными методами генной инженерии и биотехнологии. АТР-азная активность белка (нмоль/мг×мин) определялась колориметрическим методом по количеству образовавшегося фосфата. Связывание с меченым пептидом (% связавшегося белка) определялось колориметрическим методом по поглощению метки. Статистический анализ данных проводился с помощью ПО Statistica 7.0 и Origin Pro 7.5.

Результаты. Зависимость АТР-азной активности препаратов HSP70A1B и его гибридного аналога от процентного содержания в них комплексов с пептидом носила линейный характер и не зависела от структуры пептида ($p < 0,05$). Угловой коэффициент прямой, отражающей данную зависимость, различался для HSP70A1B и его гибридного аналога.

Выводы. На основе полученных экспериментальных данных можно утверждать, что АТР-азная активность препарата hsp70 является следствием образования комплексов данного белка с пептидами. Определение величины АТР-азной активности может быть предложено в качестве способа стандартизации препаратов

на основе комплексов hsp70 с антигенными пептидами. Описанный нами способ стандартизации является в настоящее время единственным

способом количественной оценки связанных с hsp70 немеченых пептидов.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

С.Ю. ЧИЖЕВСКАЯ, Е.В. СТАРОХА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Цель исследования. Разработка и клиническая апробация комбинированной терапии рака гортани и гортаноглотки с использованием современных противоопухолевых препаратов и новых режимов лучевой терапии для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных.

Материал и методы. В исследование включены 23 больных с морфологически верифицированным раком гортани и гортаноглотки II–IV стадии, получающие комбинированное лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. На первом этапе комбинированного лечения проводилось 2 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме РС (паклитаксел, карбоплатин), с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы с оценкой эффекта на дозе 40 изоГр. После чего пациентам, у которых была достигнута полная регрессия, лучевая терапия продолжена до радикальной дозы – 65 изоГр, а больным, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация процесса, выполнено оперативное вмешательство. Всем пациентам на этапах комбинированного лечения определялись показатели гормонального и иммунного статуса, проводилось радионуклидное исследование с туморотропным

препаратом ^{99}Tc -МИБИ «Технетрил», КТ с контрастированием, эндоскопическое и ультразвуковое исследование, оценка качества жизни в рамках международного протокола с Европейской организацией исследований и лечения рака – EORTS QLQ-30 (базовая анкета) и Head & neck cancer module: QLQ-H&35 (опухоль области головы и шеи).

Результаты. При оценке непосредственной эффективности неоадьювантной химиотерапии полная регрессия зарегистрирована у 11 больных, частичная регрессия – у 5 пациентов, стабилизация процесса – у 7 человек. Проведение курсов химиотерапии в указанном режиме удовлетворительно переносилось пациентами и не сопровождалось гематологической и гастроинтестинальной токсичностью. Основным видом токсичности была неврологическая: у 4 из 23 больных отмечалась нейросенсорная нейропатия I–II степени. У всех больных наблюдалась аллопеция.

Выводы. Рекомендованный режим неоадьювантной химиотерапии удовлетворительно переносится больными. Осложнений со стороны системы крови не зарегистрировано. Послеоперационное течение не осложнено по сравнению с контрольной группой.