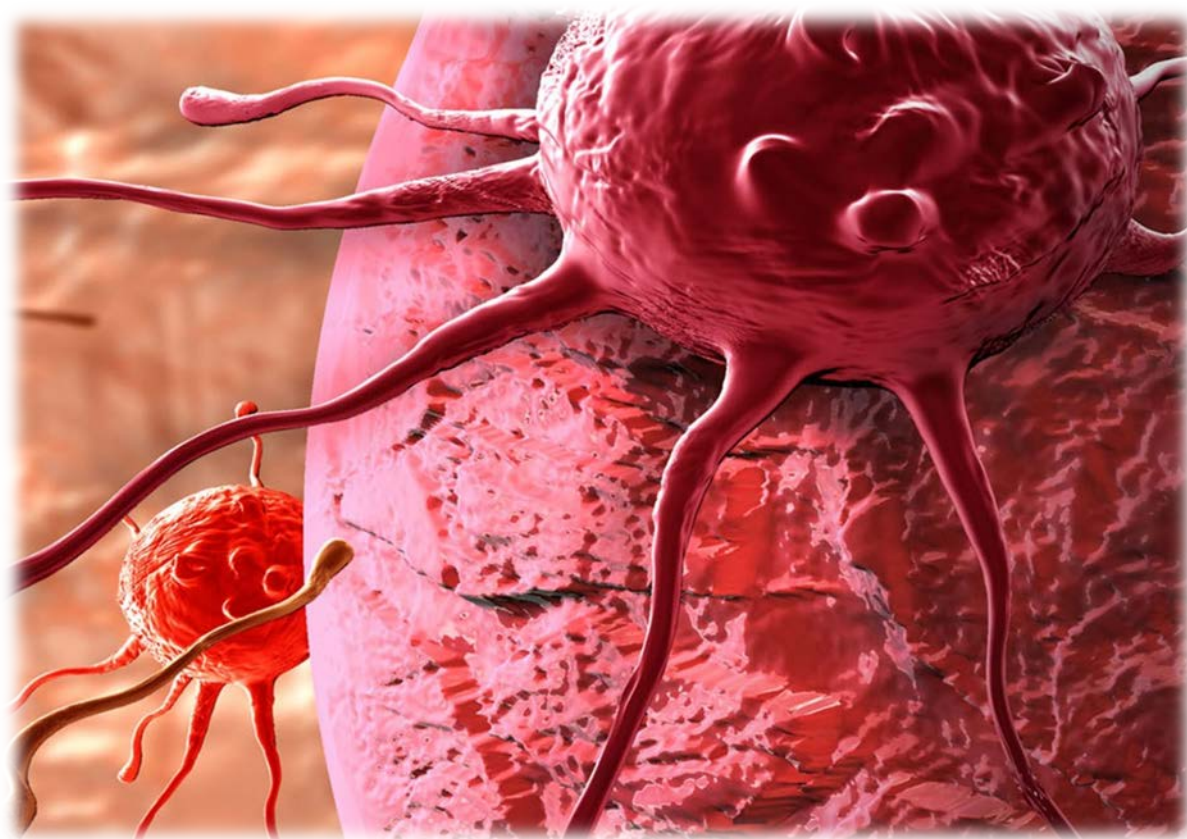


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОФАРМАКОЛОГИИ

Сборник материалов студенческой научной конференции
с международным участием



29 марта 2019 г.

УДК 615:616-006
ББК 52.81+55.6
А-43

Редакционная коллегия

- О.Б. Кузьмин** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии
- В.В. Жежа** кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии
- Л.Н. Ландарь** кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии
- Н.В. Бучнева** кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии
- С.В. Сердюк** кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии
- В.В. Белянин** кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии

Материалы студенческой научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы онкофармакологии» – Оренбург, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России РФ, 2019. – 96 с.

Оренбург, 2019 г.

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Аникин М.М., Булатов Р.Р., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент И.Л. Карпенко

Кафедра общей и коммунальной гигиены

Оренбургский государственный медицинский университет

Питание является одним из основополагающих факторов, определяющих здоровье населения и способствующих активному долголетию. Но все больше современных продуктов содержат пищевые добавки, обозначаемые кодом Е. Пищевые добавки – это синтетические химические или натуральные вещества, которые самостоятельно не употребляются в пищу, а добавляются в продукты, чтобы придать им определенные качества: вкус, консистенцию, цвет, запах, продолжительность хранения и внешний вид, что не всегда является безопасным [5].

Пищевые добавки могут добавляться в пищевой продукт на различных этапах его производства, хранения либо транспортировки. Они могут оставаться в продуктах полностью или частично в неизменном виде или в виде соединений, образовавшихся в результате химического взаимодействия добавок с компонентами пищевых продуктов. Большинство пищевых добавок не имеют, как правило, пищевого значения и в лучшем случае являются биологически инертными для организма, а в худшем – оказывают неблагоприятное влияние на состояние здоровья человека.

Консерванты. Пищевые добавки с индексами (Е-200 – Е-299), предназначены для защиты пищевых продуктов от микробиологической порчи и увеличения сроков хранения или годности. При завышенных дозировках пищевые добавки могут оказывать неблагоприятное влияние на организм человека, в том числе и канцерогенное действие. Одним из таких веществ является Е250, нитрит натрия – консервант, который обеспечивает стойкий розовый цвет мясным изделиям. В определенных условиях при термической обработке он может вступать в реакцию с аминами, содержащимися в очень малых количествах в продуктах питания и организме человека. В результате такой реакции в организме могут образовываться N-нитрозамины – сильные канцерогены [2].

Сорбиновая кислота обладает противогрибковым действием и применяется с целью консервирования и предотвращения плесневения безалкогольных напитков, фруктово-ягодных соков, кондитерских изделий,

однако, имеются данные о возможности образования из нее вещества, обладающего канцерогенной активностью [4].

Красители – добавки с индексом (E-100 – E-199). Традиционно в качестве пищевых красителей использовали окрашенные соки растений, соки плодов, измельчённые цветки и части цветков, экстракты и настои. В настоящее время большинство используемых красителей – синтетические. Основное их применение – это придание пищи более красочного, аппетитного и привлекательного вида. Если продукт, который вы покупаете, имеет яркий цвет, то большая вероятность того, что в него добавлен искусственный краситель. Например, краситель E129, который может содержаться в конфетах, шоколадных батончиков и других кондитерских изделий является канцерогенным. Поэтому при выборе продуктов стоит обратить на их цвет, и если они выглядят неестественно, то такие продукты лучше ограничить в своем рационе. А в 70-е годы XX века в США в результате исследований на крысах было доказано канцерогенное действие красителя E123 – амарант. После этих исследований амарант был запрещен в использовании в США, а затем и в других странах [3].

Антиокислитель бутилгидроксианизол E320, который преимущественно можно встретить в жиросодержащих продуктах, пищевая добавка является «условно безопасной» для здоровья, потому что в основном человек не превышает предельно допустимую суточную дозу, но было доказано, что E320 взаимодействуя с нитратами, является канцерогеном и проявляет мутагенные свойства, изменяя ДНК клетки [1].

Таким образом, увеличение в рационе искусственных добавок и уменьшение употребления свежих продуктов является одной из возможных причин увеличения случаев заболеваемости раком.

Список использованных источников

1. Беркетова Л.В., Захарова А.Д. Канцерогенные соединения, образующиеся в пищевых продуктах под действием тепловой обработки // Бюллетень науки и практики, 2017. – С. 115-120.
2. Большенкова Д.А., Сысуева Е.Б. Пищевые добавки. Влияние на организм человека // Успехи современного естествознания, 2013. – С. 91.
3. Бондаренко А.А. Анализ влияния пищевых добавок на организм человека // Азия – Россия – Африка: Экономика будущего Материалы IX Евразийского форума молодежи, 2018. – С.184-187.

4. Сетко Н.П. Биологически активные добавки и пищевые добавки в питании современного человека – Оренбург: ОрГМА, 2013. – С.140-166.
5. Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д. Подходы к оценке алиментарной нагрузки пищевыми добавками // Гигиена и санитария, 2013. – С.40-41.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКА

*Атамуратов С.С., Акиев А.Б., Джумаева А.Ч., 5 курс
Научный руководитель – к.м.н., доцент Х.Н. Абдуллаев
Бухарский государственный медицинский институт*

Введение. Первое место в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований женской половой сферы сохраняет за собой рак яичников (РЯ). Отсутствие общепризнанного метода скрининга для ранней диагностики и профилактики данного заболевания приводит к частому выявлению РЯ уже на стадии диссеминированного опухолевого процесса.

Цель. Преимущество применения второй линии химиотерапии для достижения длительной ремиссии.

Материалы и методы: В исследование были включены 32 больных с эпителиальным раком яичников. Средний возраст \pm 49 лет. Показатель онкомаркера СА-125 от 150 до 1000 Ед/мл (при норме до 35 Ед/мл) I группа (14 больных) после операции получили 1 линию адъювантной химиотерапии (циклофосфан 1000 мг/м² и цисплатин 100 мг/м²) II группа (18 больных) получала (цисплатин 75 мг/м² и паклитаксел 135 мг/м²) 2 линию химиотерапии. Больным проведено от 6 до 8 циклов ПХТ по стандарту лечения. **Результаты.** У 8 больных из 1 группы рецидив развился через \pm 5 месяцев, у 6 больных из 2 группы получавших химиотерапию 2 линии рецидив был выявлен после 18-24 месяцев. Было получено достоверное увеличение времени до прогрессирования 18-24 месяцев, при применении 2 линии химиотерапии.

Выводы. При применении 2 линии адъювантной химиотерапии при диссеминированном опухолевом процессе достигается более длительная ремиссия заболевания, чем при применении 1 линии химиотерапии.

ВЛИЯНИЕ ГМО НА ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Ахметзянова В.М., Кравченко В.А., Туксарина А.А., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н. Л.В. Зеленина

Кафедра общей и коммунальной гигиены

Оренбургский государственный медицинский университет

Генетически модифицированный организм (ГМО) – организм, генотип которого был искусственно изменён при помощи методов генной инженерии. Такой трансформации подвергаются сельскохозяйственные растения, животные, птицы, микроорганизмы. Генетически модифицированные продукты, используемые человеком в пищу, получены из генетически модифицированных организмов. Изменения генетического материала проводятся в научных или хозяйственных целях: решение проблемы дефицита пищевых продуктов (в связи с ростом населения требуется и повышение производства сельскохозяйственной продукции), придание ГМО продуктам новых свойств, повышение пищевой ценности, улучшение качества, обеспечение синтеза определенных соединений растениями и др.

С момента появления первых трансгенных растений в сельскохозяйственном обороте было проведено множество исследований для определения безопасности ГМО продуктов для здоровья населения. Часть из них указывает на отсутствие какого-либо вредного воздействия. Но после анализа этих исследований выяснилось, что большинство из них было профинансировано производителями данной продукции. Это доказывает одно из социологических исследований, проведенное в 2000 г. среди работников биотехнологической отрасли представителями международного социально-экологического союза [5]. По его данным из 500 ученых 30 % сообщили, что были вынуждены изменить данные результатов своих исследований по просьбе спонсора. Из них 17 % согласились исказить собственные данные, чтобы показать результат, предпочтительный для заказчика, 10 % заявили, что их «попросили» об этом, пригрозив лишением дальнейших контрактов, а 3 % сообщили, что вынуждены были внести изменения, делающие невозможным открытую публикацию работ. Другая часть указывает на довольно значительный вред здоровью.

Риск сельскохозяйственных культур ГМО заключается в том, что процесс генной инженерии может вызывать «неестественные» изменения

в природных белках или метаболических путях растения и приводить к неожиданному производству токсинов или аллергенов в пище. Риски, в основном, связаны с изменениями специфических для растений молекул, названных вторичными метаболитами. Пищевые продукты часто содержат природные пищевые токсины или антинутриенты, но при естественных концентрациях в обычных диетах они могут безопасно потребляться людьми [1].

Основной вопрос, рассматриваемый при регулировании сельскохозяйственных культур ГМО, заключается в том, влияет ли генная инженерия на концентрацию токсичных вторичных метаболитов. В отчете Национального исследовательского совета 2000 года «Генетически модифицированные растения, защищенные от вредителей», установлено, что «не существует строгой дихотомии между рисками для здоровья и окружающей средой, которые могут представлять обычные и трансгенные растения, защищенные от вредителей». Установлено, что все формы традиционного размножения и генной инженерии могут иметь непреднамеренные последствия и что вероятность непреднамеренных последствий генной инженерии находится в пределах диапазона непреднамеренных последствий различных методов традиционного разведения [4].

Также, Американские академии наук, техники и медицины организовали самое масштабное на сегодняшний день исследование почти 900 научных статей, опубликованных за последние 30 лет, на тему влияния ГМ-культур на организм человека и окружающую среду. Анализ статей продолжался два года комитетом из 50 учёных, исследователей и специалистов сельского хозяйства и биотехнологий. По итогам исследования в сотнях научных работ не найдено никаких признаков негативного влияния продуктов из ГМ-культур на здоровье человека, а конкретно на возникновение онкологических заболеваний.

Обзор базы данных Американского онкологического общества показывает, заболеваемость различными типами рака со временем менялась, но эти изменения, по-видимому, не связаны с переходом на потребление продуктов ГМО. Подобная картина наблюдается и при изучении заболеваемости ожирением, диабетом, болезнями ЖКТ, почек, аллергиями и аутизмом. Кроме того, закономерности изменения заболеваемости раком в Соединенных Штатах, как правило, аналогичны тем, что наблюдаются в Соединенном Королевстве и Европе, где в рационе содержится гораздо меньшее количество ГМО.

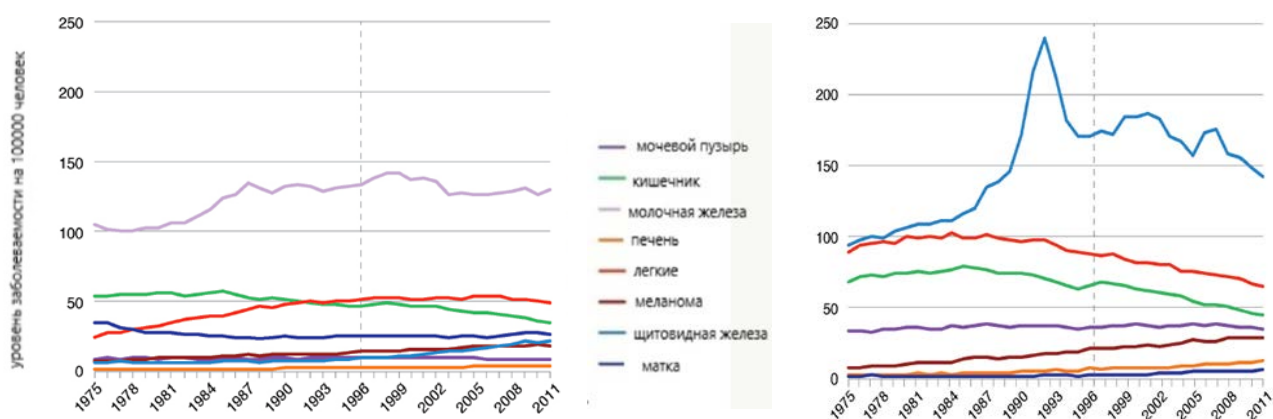


Рисунок 1 – Тенденции заболеваемости раком среди женщин и мужчин в США, 1975–2011 гг.

На рисунках показаны изменения заболеваемости раком у женщин и мужчин в США соответственно с 1975 по 2011 год. Пунктирная линия в 1996 году указывает на год, когда генетически модифицированные соевые бобы и кукуруза были впервые выращены в Соединенных Штатах. Если бы пищевые продукты ГМО вызвали значительное количество специфических раковых заболеваний, можно было бы ожидать, что частота этих раковых заболеваний будет показывать изменение наклона во временных рядах после 1996 года, когда признаки ГМО впервые появились в коммерческих сортах сои и кукурузы [2].

Forouzanfar et al. (2011) опубликовали данные о заболеваемости раком молочной железы и шейки матки во всем мире с 1980 по 2010 год. Глобальная заболеваемость этими двумя видами рака увеличилась. В Европе, где продукты ГМО обычно не употребляются в пищу, отмечается

аналогичное увеличение заболеваемости раком молочной железы и отсутствие увеличения рака шейки матки. Данные не подтверждают гипотезу о том, что потребление продуктов ГМО значительно увеличило рак молочной железы и шейки матки [3].

Таким образом, собранные за 30 лет использования ГМ-культур данные свидетельствуют об отсутствии их крупномасштабного эффекта на здоровье людей и домашнего скота. Долгосрочные эпидемиологические показатели не выявили роста числа случаев онкологических и других заболеваний.

Список использованных источников

1. Национальная академия наук, инженерии и медицины. Генно-инженерные структуры: опыт и перспективы. – Вашингтон, округ Колумбия: пресса национальных академий, 2016 – 606 с.
2. NCI (Национальный институт рака). 2014. Программа по эпиднадзору, эпидемиологии и конечным результатам (SEER). Доступно на <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/index>. По состоянию на 29 октября 2015 г.
3. Forouzanfar, МН, К. Дж. Форман, АМ Делосантос, Р. Лосано, А. Д. Лопес, С.Л. Мюррей и М. Нагави. 2011. Рак молочной железы и шейки матки в 187 странах в период с 1980 по 2010 год: систематический анализ. Ланцет 378: 1461–1484.
4. NRC (Национальный исследовательский совет). 2000. Генетически модифицированные растения, защищенные от вредителей: наука и регулирование. Вашингтон, округ Колумбия: Национальная академия прессы.
5. Копейкина В.Б., Кочинева А.Л., Саксина Т.Ю., Зоны, свободные от ГМО. М., 2007. С. 106.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Байбулатова Л.Р., Бакиева Э.А., Жариков К.М., 4 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Б.Т. Турмухамбетова

Кафедра факультетской терапии и эндокринологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из железистых клеток, составляет 1–3 % в общей структуре онкологической

заболеваемости [2]. По данным ВОЗ, заболеваемость раком щитовидной железы за последние 20 лет увеличилась вдвое за счет лиц молодого и среднего возраста.

Цель: получить представление об эффективности лекарственного лечения рака щитовидной железы.

Материалы и методы: обзор и анализ научной литературы.

Результаты: лекарственное лечение применяется в случаях нерезектабельности опухоли, резистентности ее к радиоактивному йоду, а также при неэффективности лучевой терапии [1].

Наиболее активным цитостатиком является антрациклиновый антибиотик доксорубин (адриамицин). Монотерапия доксорубином обеспечивает достижение частичных регрессов у 15-30% больных.

Наиболее изученными являются комбинации доксорубина и цисплатина или дакарбазина, а также доксорубина, цисплатина и винкристина или блеомицина. Применение комбинаций цитостатиков обеспечивает достижение объективных ответов у 36-64% больных.

Заслуживают внимания результаты клинического испытания комбинации паклитаксела и пеметрекседа, представленные на ЕССО в 2005 году. В исследовании принимали участие 14 пациентов. У 4 больных были зарегистрированы длительные (от 15 до 26 месяцев) частичные регрессы, у 9 – стабилизация, и лишь у одного пациента лечение оказалось неэффективным.

В последние годы подвергаются клиническим испытаниям ряд антиангиогенных агентов из группы ингибиторов тирозинкиназ. Наибольшим терапевтическим потенциалом обладает акситиниб.

Клинической иллюстрацией его возможностей является многоцентровое нерандомизированное исследование, осуществленное в нескольких научных онкоцентрах США. В нем принимали участие 32 больных. Терапия акситинибом оказалась эффективной у 11 больных (34,8%), причем во всех случаях объективный ответ был представлен частичным регрессом опухолевых очагов на 35-55%. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 60% пациентов.

Еще одним препаратом данной группы является сорафениб. В исследовании его эффективности в 2004 году принимали участие 484 больных диссеминированными солидными опухолями, в том числе –

больные РЦЖ. Регрессы и длительные стабилизации опухолевого процесса чаще отмечались у больных раком почки, реже – у больных РЦЖ. У 9 больных РЦЖ было проведено исследование эффективности комбинации доксорубицина и сорафениба. Длительные стабилизации опухолевого процесса были зарегистрированы у 48% пациентов [3].

Выводы: до последнего времени именно доксорубицину принадлежит ведущая роль в арсенале лекарственных препаратов, используемых в терапии диссеминированного РЦЖ.

Список использованных источников

1. Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
2. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. М. – 2005. – 368 с.
3. Румянцев П.О. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румянцева, В.А. Саенко // М.: ГЭОТАР- Медиа. – 2009. – С. 448.

ИНТЕРФЕРОНОВАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЙ

Байкосова Г.К., Никогосян А.Р., 3 курс

Научный руководитель – доцент, к.м.н., Л.Н. Ландарь

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Онкологические заболевания представляют собой распространенную проблему современного человечества. Медицинские методики лечения позволяют успешно противостоять патологии на ранних стадиях ее развития. Следует отметить, что широкое применение получил интерферон.

Интерфероны (ИФН) – это цитокины (медиаторы иммунитета), которые представлены семейством низкомолекулярных белков, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, что позволяет отнести их к важнейшим факторам врожденного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам [1].

Учёные впервые начали использовать термин «интерферон» в 1957 году. Первое его действие в качестве противовирусного препарата было

выявлено английскими исследователями А. Айзексом и Д. Линденманном. В дальнейшем были изучены и другие свойства этой группы белков.

На сегодняшний день выделяют 3 группы ИФН – типы I, II и III. I тип представляет собой более разнообразную группу, в которой выделяют 7 подтипов: α , β , δ , ϵ , ω , κ и τ . К типу II относится только ИФН γ [2]. К III типу относят недавно описанные ИНФ λ I, ИНФ λ II и ИНФ λ III, называемые также интерлейкинами ИЛ28А, ИЛ28В и ИЛ29. Они родственны ИФН α/β (по сходству последовательностей и противовирусной активности), но имеют различную генную структуру, хромосомную локализацию и связываются с другими рецепторами, а следовательно, образуют новый тип [3].

Установлено, что ИФН обладают широким спектром действия. Они оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие, проявляют антибактериальную активность [2]. Ведущей ролью данной группы белков является противовирусный биологический эффект. Кроме того, он – универсальный защитник организма, который начинает действовать еще до того, как в работу включатся остальные звенья иммунитета [4].

С 1960 года активно изучается роль ИФН в лечении различных злокачественных и доброкачественных новообразований. В 1962 г. К. Раускер продемонстрировал временное снижение роста L-клеток при воздействии на них ИФН [5]. При этом эффект наблюдался как на злокачественных, так и на доброкачественных клетках разных линий.

Многие практикующие врачи онкологи применяют в тактике терапии онкологии препараты интерферона, как белки, подавляющие опухолевый рост. Интерфероновая терапия в комбинации с химио- и лучевой терапией применяется при различных видах онкологической патологии. Наиболее широкое применение она нашла при лечении гематологических опухолевых образований, таких как лейкемия, хроническая миелоидная лейкемия и т.п. [6].

ИФН являются естественными медиаторами иммунитета. 90% цитокинов вырабатывается клетками крови и костного мозга [7].

Существуют индукторы ИФН, которые запускают гены, кодирующие интерферон. Далее они вырабатываются во внеклеточную среду. Действуют они благодаря связыванию их через специальные рецепторы, расположенные на поверхности клеток, и в результате чего активируется ряд каскадных

реакций, приводящих к экспрессии генов, называемых ИФН-индуцируемыми.

Противоопухолевый эффект ИФН связан с их способностью замедлять или подавлять рост культуры клеток и активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы [5]. Все противоопухолевые эффекты ИФН делятся на прямые и непрямые. Прямые связаны со способностью оказывать непосредственное воздействие на опухолевые клетки – их рост и дифференцировку. Непрямые – с усилением способности иммунокомпетентных клеток обнаруживать и уничтожать атипичные клетки организма [8].

Антипролиферативный эффект ИФН характеризуется их способностью к проявлению свойств цитостатиков, то есть они подавляют рост клеток за счёт ингибирования синтеза РНК, протеинов и ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток.

Согласно данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США – Food and Drug Administration, один из препаратов ИФН Имиквимод получило своё одобрение в 1997 в США для лечения различных онкологических патологий и кожных заболеваний. Его специалисты обычно назначают после проведения хирургического вмешательства, что, как правило, более эффективно в достижении клинического ответа при некоторых видах онкологических заболеваний.

В настоящее время существует широкий спектр препаратов различных типов и подтипов ИФН, различающихся по способу получения (природные и рекомбинантные) и по форме выпуска: для интраназального применения, инъекций, ингаляционного применения, мазь, суппозитории [2, 3].

Таким образом, интерфероновая терапия в комбинации с химио- и лучевой терапией применяется при различных видах онкологической патологии. Наиболее широкое применение она нашла при лечении, как уже выше говорилось, гематологических опухолевых образований, таких как лейкоз, хроническая миелоидная лейкоз и т.п.

К сожалению, применение интерферона для лечения онкологических больных пока проводится без достаточного, солидного базиса предклинических испытаний на животных, без выработки концептуальных представлений о механизмах его действия *in vivo*.

Список использованных источников

1. Ершов Ф.И. Пять десятилетий интерферона // Интерферону – 50 лет. – М., 2007. – С.11–34.
2. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // Immunol Rev. – 2004; 202: 8–32.
3. Bogdan Ch., Mattner J., Schleicher U. The role of type I interferons in nonviral infections // Immunol. Rev.– 2004; 202: 33–48.
4. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Справочное пособие / В.В.Рафальский – Смоленск, 1997. С. 16-18.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
6. Hauschild A. et al., 2008.
7. Bekisz J., Baron S., Balinsky C. et al. Antiproliferative Properties of Type I a. and Type II Interferon // Pharmaceuticals (Basel). – 2010; 3 (4): 994–1015.
8. Parmar S., Platanius L. Interferons: mechanisms of action and clinical a. applications // Curr. Opin. Oncol. – 2003; 15: 431–439.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ**

Беляева А.И., 4 курс

Научные руководители – к.м.н., ассистент Ю.А. Соболев,

к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь

Кафедра факультетской хирургии

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

В последнее десятилетие отмечен высокий процент заболеваемости раком щитовидной железы. Вопрос ранней диагностики и лечения узловых образований различной этиологии является актуальным, так как именно они могут являться «индикатором» наличия злокачественного процесса. Узловой зоб является одной из самых распространённых патологий щитовидной железы, в структуре которого может выявляться аутоиммунный тиреоидит, фолликулярная аденома и рак. Раннее выявление рака предопределяет 10-летнюю выживаемость почти у 90% больных, что свидетельствует об

актуальности проблемы дифференциальной диагностики данных образований.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является сравнительно редкой (<1%) злокачественной опухолью, но, в то же время, это наиболее часто встречающийся рак эндокринных желёз, доля которого составляет около 5% случаев среди всех узловых патологий щитовидной железы (ЩЖ).

Цель. Рассмотреть оптимальные методы диагностики и лечения рака щитовидной железы.

Диагностика рака щитовидной железы включает в себя комплекс физикальных и инструментальных исследований, среди которых лидирующее положение занимают УЗ-исследование и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) [1]. Выполнение манипуляции ТАБ под ультразвуковым контролем даёт возможность изучения гистогенетической картины и более точной дифференциальной диагностики тиреопатий. Это важно при исследовании крупноочаговых образований с неоднородной структурой в связи с их возможностью к злокачественной метаплазии. Диагностическая точность ТАБ составляет 90%. Это позволяет своевременно диагностировать поражение щитовидной железы и, соответственно, избежать дальнейшего хирургического вмешательства, которое ассоциировано с появлением ряда осложнений: гипокальциемия, паралич возвратного нерва (как временный, так и постоянный), трахеомалация. Также, ряд исследований показал, что наряду с проведением биохимических, клинических, инструментальных исследований, биопсия даёт точные результаты.

Показаниями к проведению процедуры ТАБ является наличие солитарных образований щитовидной железы, многоузловой зоб, непальпируемые узловые образования, болезнь Грейвса, увеличение шейных лимфатических узлов. Ключевыми признаками озлокачествления узла при его дифференциальной диагностике с другими доброкачественными патологиями служат плотная консистенция узла и его значительное увеличение, нарушение у пациента акта глотания, наследственный анамнез, наличие в анамнезе жизни таких заболеваний, как нейрофиброматоз, гиперпаратиреоз, опухоли мозгового слоя надпочечников, а также

ультразвуковые признаки – нечёткость контуров, неправильная форма узла, хаотичность кровотока в узле, наличие кальцинатов [2].

Цитологическое исследование материала, полученного в ходе ТАБ, является методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. За счёт центрифугирования биоптата изготавливается мазок, который в дальнейшем окрашивается и отправляется на дальнейший анализ.

При помощи лабораторных исследований устанавливается функциональная активность ЩЖ и измеряется уровень тиреоглобулина (ТГ). Достоверным способом диагностики РЩЖ является измерение уровня кальцитонина плазмы крови [3].

Первичное хирургическое лечение при выявлении злокачественного новообразования железы представляет собой стандартные операции при ДРЩЖ – резекция ЩЖ, экстрафасциальная тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия, последняя из которых является органосохраняющей. Данные вмешательства сопряжены с минимальным риском осложнений.

После операции обычно назначается радиоабляционная терапия изотопом йода 131, с целью воздействия на резидуальные ткани ЩЖ и микроскопические резидуальные опухоли. Этот метод снижает риск локорегионарного рецидива и способствует улучшению длительной выживаемости и дальнейшему динамическому наблюдению, основанному на регулярном измерении уровня ТГ плазмы крови и радиоизотопном сканировании всего тела. Радиоабляция ¹³¹I рекомендована пациентам с высоким и низким риском рецидива заболевания и показана пациентам с очень низким риском.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин (L-T₄). Применение лиотиронина (L-T₃) ограничено отдельными случаями и короткими курсами подготовки больного к скинтиграфии с ¹³¹I. Большинству пациентов показано подавление уровня ТТГ: целевое назначение ≤0,1 мЕд/л. Назначение L-T₄ в виде заместительной терапии (целевое назначение ТТГ 0,5-1 мЕд/л) ограничивается следующими ситуациями: группа низкого и промежуточного риска при подтверждённой стойкой ремиссии заболевания, пожилые пациенты и пациенты с

сопутствующей кардиологической патологией, группа высокого риска при подтверждённой стойкой ремиссии заболевания после 3-5 лет супрессивной терапии.

Послеоперационное ведение пациентов следует проводить в течение всей жизни в специализированном медицинском учреждении. Обязательной является постановка больного на онкологический учёт.

Целью дальнейшего наблюдения является раннее выявление и лечение персистирования, регионального рецидива или прогрессирования заболевания. Большинство локальных рецидивов развивается и выявляется в первые 3 года после постановки диагноза. В редких случаях локальный или отдалённый рецидив заболевания может развиваться и в более поздние сроки наблюдения, даже спустя 20 лет после первичного лечения. В течение 2-3 месяцев после первичного лечения должны проводиться функциональные тесты щитовидной железы (исследование уровня свободного Т₃, свободного Т₄, ТТГ) для оценки адекватности супрессивной терапии ЛТ₄. В течение 6-12 месяцев наблюдение направлено на подтверждение клинически полной ремиссии. У пациентов с ремиссией заболевания супрессивная терапия может быть переведена на заместительную терапию ЛТ₄, с поддержанием целевого уровня ТТГ плазмы крови в пределах нормальных показателей. Последующее наблюдение за этими пациентами должно включать ежегодный физикальный осмотр, определение уровня ТТГ плазмы крови на фоне заместительной терапии ЛТ₄, УЗ-исследование области шеи.

Список использованных источников

1. Александров Ю.К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: автореф. дисс. мед. наук. – М., 1997. – 31с.
2. Гринева Е.Н., Малахова Т.В., Горюшкина Е.В. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // Проблемы эндокринологии – 2005. – №51. – с.10-15.
3. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные и клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе. Эндокринная хирургия. 2008. №1 (2).
4. Braga M., Cavalcanti T.C., Collaco L.M., Graf H. Efficacy of ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules // J. of Clin. Endocr. and Met. 2001. Vol.86. P.4089-4091.

ТАКСАНЫ – ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Беляева А.И., 4 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

В начале 60-х годов в ходе ряда проведённых исследований на базе Национального онкологического института США было установлено, что экстракт коры тиса (*Taxus brevifolia*) обладает активностью в отношении широкого спектра опухолей. Позже был выявлен активный компонент экстракта, им являлся таксол [1]. Применение таксола стало актуальным после изучения и подтверждения его противоопухолевой активности в 1980 году. В 1992 году разрешено клиническое применение таксола в качестве химиотерапии второй линии у больных с опухолями яичников. Химическая структура препаратов группы таксанов представляет собой таксановое кольцо с добавлением эфирной цепочки в позиции С-13 (рис.1).

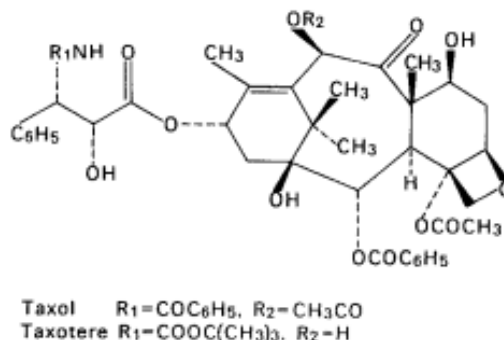


Рисунок – Химическая структура таксола и таксотера

Основной мишенью для таксанов являются микротрубочки опухолевой клетки. При их воздействии на опухолевую клетку резко усиливаются процессы полимеризации тубулина и, соответственно, образование микротрубочек [2]. Кроме того, они стабилизируют образовавшиеся микротрубочки, препятствуя их распаду. Добавление таксола в культуру клеток вызывает образование нефункционирующих, параллельно расположенных пар микротрубочек во всех фаза клеточного цикла. Эти микротрубочки теряют способность распадаться и формировать клеточное

веретено в фазе митоза, что приводит к задержке клеток в фазах G2 и M. Добавление таксола и полимеризация тубулина приводят к образованию в фазе митоза неправильных структур полимеризованного тубулина, которые не способны контактировать с хромосомами и формировать веретено деления. Таким образом, основной механизм действия таксанов связан с их способностью полимеризировать тубулин, и эта способность проявляется во всех фазах клеточного цикла. Таксаны обладают способностью увеличивать макрофагальную продукцию цитокинов, вследствие чего усиливается прямой противоопухолевый эффект препаратов этой группы.

Таксол – липотропный препарат, нерастворимый в воде. В связи с этим для его растворения используется этанол и этилированное касторовое масло, что, в свою очередь, определяет токсичность препарата.

В стадии предклинического изучения была установлена выраженная противоопухолевая активность данного препарата. Основная токсичность таксола была обусловлена его действием на быстро делящиеся клетки костного мозга (лейкотромбопения) и желудочно-кишечного эпителия (энтероколит). Кроме того, в первые минуты после введения таксола может наблюдаться развитие бронхоспазма и снижение АД, что обусловлено аллергической реакцией как на растворитель таксола (касторовое масло), так и на сам таксол. При медленном введении препарата частота возникновения и выраженности подобных реакций значительно уменьшается. Часто после введения таксола появляются миалгия и артралгия. Иногда отмечается бессимптомная брадикардия, которая не является показанием к прекращению лечения. В единичных случаях могут возникать такие тяжёлые нарушения, как аритмия, инфаркт миокарда, но их корреляция с действием таксола не установлена. Тошнота и рвота возникают редко и обычно умеренно выражены [3].

Препарат в основном метаболизируется в печени и выводится с желчью. Экскреция с мочой не превышает 10% за 24 ч. Анализ фармакокинетических кривых и токсичности позволяет судить о том, что существует прямая зависимость между величиной «площади под кривой» таксола и степенью нейтропении, а также между наиболее высокой концентрацией препарата в крови и развитием нейротоксичности.

Имеющиеся в настоящее время данные указывают на перспективность применения таксола у больных раком молочной железы [4]. Также данный

препарат проявил высокую противоопухолевую активность и при других злокачественных новообразованиях. Так, при лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого объективный эффект отмечен у 39% ранее не леченных больных с распространённым процессом. При использовании таксола у ранее не леченных больных плоскоклеточным раком головы и шеи частота объективного эффекта составляла 37%, причём у 7% исследуемых была достигнута полная регрессия.

Таксотер. Механизм противоопухолевого действия таксола и таксотера одинаков, однако, полусинтетический препарат обладает более выраженной способностью вызывать полимеризацию тубулина. Таксотер обладает высокой цитотоксичностью в отношении широкого спектра опухолей. При лечении таксотером не отмечается возникновение аритмий и проявление неврологической токсичности.

Доказано, что таксотер – один из наиболее эффективных препаратов, применяемых для лечения больных раком молочной железы. При его внутривенном введении объективный эффект после 2 курсов зафиксирован у 48% больных, которым ранее проводили лечение. У больных же не получавших ранее химиотерапию после использования таксотера улучшения были достигнуты в 73% случаев.

Что касается роли таксотера у больных немелкоклеточным раком лёгкого, то у ранее не леченных больных частота объективного эффекта составила 43%, у ранее получавших химиотерапию – 27%. Полная регрессия в ряде исследований не была достигнута ни у одного больного.

Таким образом, открытие таксанов и внедрение в клиническую практику таксола и таксотера – важное событие в онкологической практике. Противоопухолевые препараты с подобным механизмом действия ранее не создавались. Применение этих препаратов в комбинации с другими препаратами в качестве первой линии химиотерапии будет способствовать значительному повышению эффективности лечения.

Список использованных источников

1. Aapro M., Pujade-Lauraine E., et al. Phase II study of taxotere in ovarian cancer // Proc. ASCO. – 1993. – Vol.12. abstr.809.
2. Cabral F.R., Brady R.C. A mechanism of cellular resistance to drugs that interfere with microtubule assembly // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1986. – Vol.466. – P.745-756.

3. Einzig A.I., Wiernik P. Phase II study of taxol in patients with advanced ovarian cancer // Proc. AACR. – 1990. – Vol.31, abstr.1094.
4. Roy S.N., Horwitz S.B. A phosphoglycoprotein associated with taxol resistance in J774.2 cells // Cancer Res. – 1985. – Vol.45. – P.3856-3863.

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСРЕДСТВОМ ИНГИБИРОВАНИЯ СИГНАЛИНГА FGFR3

Беридзе Р.М., 4 курс

Научные руководители – д.м.н., профессор А.И. Грицук,

к.б.н., доцент А.Н. Коваль

Кафедра общей, биоорганической и биологической химии

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель

Введение. Одними из наиболее исследуемых в онкологии биомаркерами являются рецепторы к фактору роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors, FGFR), а также лиганды к фактору роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF). При этом молекулярные изменения в генах различных представителей семейства FGF или FGFR могут быть обусловлены появлением активирующих мутаций, транслокаций или амплификаций. Возможности терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR позволяют блокировать не только FGF и FGFR, но и нижележащие молекулы сигнальных путей, активирующихся под действием FGFR [1].

Цель исследования. Рассмотреть молекулярные процессы, возникающие при активации комплекса FGF-FGFR, а также найти и систематизировать данные о таргетной терапии, направленной на ингибирование сигналинга FGFR3.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились публикации, содержащие информацию о рецепторах к фактору роста фибробластов и их роли в возникновении онкологических заболеваний, размещенные в англоязычных ресурсах «U.S. National Library of Medicine» и в ряде русскоязычных изданий за период 2009 - 2016 гг.

Результаты исследований.

FGF – многофункциональные белки, играющие важнейшую роль как в эмбриогенезе, так и в жизнедеятельности взрослого организма. Они

участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, а также в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза. Нарушение сигнального пути FGF-FGFR может приводить к развитию опухолей. FGF воздействуют на клетки через группу рецепторов (FGFR). У человека описано 4 функционально активных рецептора к семейству белков FGF (FGFR1-4) [2].

Особенность рецептора FGFR3 – двойственность его свойств, причем это относится и к обеим его изоформам. Экспрессия поверхностного FGFR3 в эпителиальных тканях и его активация соответствующими лигандами, в основном FGF2 и FGF9, ассоциирована с активацией сигнального пути STAT1, подавлением деления и, в некоторых случаях, инициацией апоптоза. Поэтому активация сигнального пути FGFR3 блокирует рост опухолей, происходящих из эпителиальных и эпителиоподобных клеток [3].

Рассмотрим примеры средств таргетной терапии, направленные на ингибирование сигналинга FGFR3.

1. Ponatinib/Iclusig (Понатиниб/Икclusиг) – лекарственное средство, предназначенное для лечения пациентов с редкими заболеваниями крови и костного мозга, а именно хронический миелолейкоз (ХМЛ) и острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph + ОЛЛ). Главной мишенью для активного вещества препарата является BCR-ABL – аномальная тирозинкиназа, являющаяся отличительным признаком ХМЛ и Ph + ОЛЛ. Механизм действия лекарства заключается в угнетении активности протеинкиназы – белка, принимающего участие в росте и развитии опухолевых клеток. Данный белок обнаруживается у 95% больных ХМЛ. После хронической фазы, характеризующейся производством чрезмерного количества белых кровяных клеток, ХМЛ, как правило, переходит в более агрессивные стадии – фазу акселерации и фазу бластного кризиса.

2. Lenvatinib (Ленватиниб) – таргетное средство, являющееся множественным ингибитором рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющим киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также Ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1-4 типов (FGFR 1-4),

альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), а также рецепторы тирозинкиназ KIT и RET. Данное лекарственное средство предназначено для лечения пациентов, страдающих местнораспространенным и метастатическим прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

3. Pazopanib (Пазопаниб) – противоопухолевое средство, связывающееся с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов, выделенного из тромбоцитов фактора роста, и рецептором фактора роста стволовых клеток. Пазопаниб оказывает ингибирующее воздействие на те же тирозинкиназы, что и Ленватиниб. Предназначен для лечения распространенного почечно-клеточного рака, саркомы мягких тканей у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

4. Nintedanib (Нинтеданиб) – тройной ингибитор ангиокиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста альфа и бета и рецепторы фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, которая крайне важна для пролиферации и выживания эндотелиальных, а также периваскулярных клеток (перипитов и гладкомышечных клеток сосудов), а также особенно важна для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Кроме того, ингибируются киназы Flt-3, Lck и Src. Данный препарат используется при фиброзных заболеваниях легких.

5. Palifermin (Палифермин) – лекарственный препарат, применяемый для лечения орального мукозита тяжелой степени. Назначается больным, страдающим лейкемией и лимфомой. Палифермин является негликированным 16,3 kD белком, полученным из генетически модифицированного штамма E.coli. Штамм E.coli содержит усеченную версию нуклеотидной последовательности факторов роста кератиноцитов KGF. Эндогенный KGF – это паракринный фактор роста, который вырабатывают мезенхимальные клетки и фибробласты. Связывание KGF и рецептора KGF в соседних клетках эпителиальных тканей приводит к пролиферации и дифференцировке. Эндогенный KGF способен защитить

клетки эпителия от повреждения и/или ускорить процесс их восстановления [3].

Выводы. Таким образом, можно сказать, что факторы FGF и их рецепторы потенциально являются клинически значимыми и эффективными маркерами и мишенями, которые, предположительно, можно использовать для терапии или ингибирования прогрессии онкологических заболеваний. Блокирование рецепторов FGFR позволяет снизить скорость пролиферации раковых клеток, снизить их выживаемость и устойчивость к химио- и таргетной терапии, замедлить формирование сосудов.

Список использованных источников

1. Гнатенко, Д. А. Роль сигнального пути FGF/FGFR в канцерогенезе поджелудочной железы / Д. А. Гнатенко, Е. П. Копанцев, Е. Д. Свердлов // Биомедицинская химия. – 2016. – №6. – 629 с.
2. Федянин, М. Ю. Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях / М. Ю. Федянин, Д. Н. Хмелькова, С. Серебрянская, Т. А. Никольская, С. А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2015. – №12. – С. 19 – 28.
3. Федянин, М. Ю. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR / М. Ю. Федянин, Д. Н. Хмелькова, С. Серебрянская, Т. А. Никольская, С. А. Тюляндин // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – №1. – С. 27 – 36.

ИММУННЫЕ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Биккужин А.Р., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л. Н. Ландарь

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Традиционные подходы к лекарственному лечению больных злокачественными опухолями, показывают скромные результаты. В настоящее время иммунотерапия представляет собой важное направление в лечении опухолей, и оно является средством активизации ингибирования иммунных контрольных точек.

Нобелевская премия была получена профессорами Д. Эллисоном и Т. Хондзё за изобретение ингибиторов контрольных точек – препаратов, которые заставляют иммунитет активно уничтожать опухоль и стимулируют собственные иммунные силы организма. Ими был разработан метод блокады контрольных точек, который заключается в ингибировании их на поверхности Т-лимфоцитов, таких как антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) или рецептор программируемой гибели клеток –1 (PD-1), экспрессируемых на поверхности активированных Т-клеток и обычно снижающих активность иммунного ответа.

Ингибиторы иммунной контрольной точки представляют собой отрицательные регуляторные молекулы, часто встречающиеся на поверхности Т-клеток, которые отвечают за собственные белки и защищают от аутоиммунной активности, позволяют Т-клеткам атаковать раковые клетки. В результате повышается активация иммунной системы, но ингибирование этих контрольных точек может привести к аутоиммуноподобным и воспалительным побочным реакциям.

Созданные и создаваемые моноклональные антитела способны блокировать рецептор PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) или лиганд PD-L1 (атезолизумаб) и, таким образом, предотвращать нейтрализацию цитотоксических лимфоцитов, задачей которых является реализация противоопухолевого иммунитета.

Ниволумаб – представитель ингибиторов PD-1. Блокируя контрольные точки на поверхности Т-лимфоцитов, ниволумаб усиливает иммунный ответ, замедляет рост опухолей и предотвращает появление метастазов. Первый современный иммунотерапевтический препарат ипилимумаб, который является моноклональным антителом, способным связывать и подавлять активность белка CTLA-4, позволил значительно улучшить результаты лечения больных метастатической меланомой.

Препараты, блокирующие контрольные точки иммунного ответа, потенциально могут вызывать побочные действия. Они возникают у 90% пациентов, получающих лечение анти-CTLA-4 препаратами, и у 70% пациентов, получающих PD-1/PDL1 антитела. Например, побочные

действия ингибитора CTLA-4 (с помощью ипилимумаба) были зарегистрированы у 60–85% пациентов. Наиболее распространенными реакциями были сыпь, токсичность для печени, диарея и гипофизит. Ингибирование PD-1 / PD-L1 отличается тем, что наиболее распространенным побочным эффектом является усталость.

Большинство классических цитостатиков и таргетных препаратов, применяемых в настоящее время, характеризуются узким спектром противоопухолевого действия и быстрым развитием резистентности. В отличие от них современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться клинического ответа при широком спектре злокачественных опухолей. Опыт применения современных иммунотерапевтических препаратов показывает, что достигнутый эффект может сохраняться в течение длительного времени после завершения курса лечения. Описанные преимущества стали основанием для регистрации иммунотерапевтических препаратов во многих странах. Наступает новая эра иммунотерапии. Открытие ингибиторов контрольных точек в этом веке дает надежду пациентам, которые раньше имели низкие шансы на эффективное лечение.

Список использованных источников

1. Pardoll D.M. Блокада иммунных контрольных точек при иммунотерапии рака // *Nat Rev Cancer*. – 2012 г. 12 № 4. – С. 252–264.
2. Tschaiка M., Wolchok J.D. Повышение выживаемости с помощью ипилимумаба у пациентов с метастатической меланомой// *J Clin Oncol*. – 2015 – Vol. 33, No.10. – с. 1191–1196.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Vaas P. Ниволумаб в сравнении с доцетакселом при запущенном плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого. *N. J. Med*. 2015, 373: с.123-135.
4. Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1–PD-L1 immunecheckpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; с. 203–220.
5. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; с.711–723.

**ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭНДОМЕТРИЯ
ПРЕПАРАТАМИ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ
ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ**

Бондаренко А.И., 4 курс

Научные руководители: к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь,

д.м.н., профессор О.Б. Кузьмин

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Актуальность. В настоящее время рост числа выявлений злокачественных новообразований у пациентов, сложность диагностики и многообразие этиологических факторов приводят к тому, что роль своевременного выявления такого новообразования и назначения надлежащей терапии оказываются чрезвычайно высокими. Рак молочной железы – одно из ключевых и широко распространённых опухолевых заболеваний во всём мире. У женского населения планеты в общем спектре онкологических заболеваний примерно четверть приходится на рак молочной железы. Широкая распространённость заболевания определяет его высокую актуальность. Рак эндометрия также актуален в современный период, так как число поражённых данным заболеванием, по данным литературы, за последние годы растёт. При этом в последнее время отмечается снижение смертности от рака молочной железы. Данный факт является следствием проведения грамотной терапии заболевания и, в особенности, совершенствования адъювантного лечения рака молочной железы и эндометрия. Высокую роль в подобной терапии играет применение ингибиторов ароматазы – фермента CYP19 из семейства цитохромов, катализирующего процесс ароматизации кольца А стероидного скелета C-19 стероидов (андрогены), превращаемых в C-18 стероиды (эстрогены). Наиболее перспективны ингибиторы ароматазы третьего поколения, характеризующиеся высокой селективностью в отношении фермента и хорошо переносящиеся пациентами. Препараты из группы ингибиторов ароматазы третьего поколения оказываются возможным рациональным решением терапии рака молочной железы и рака эндометрия.

Цель работы: определить ключевые фармакологические особенности ингибиторов ароматазы третьего поколения, позволяющие широко применять данные препараты в терапии рака молочной железы и эндометрия.

Материалы и методы исследования. Теоретический анализ научной литературы по обозначенной теме.

Результаты и обсуждение. Гормонотерапия рака молочной железы и эндометрия – метод, имеющий ключевое преимущество в аспекте более щадящего характера в сравнении с цитостатическим лечением. В основе такой гормонотерапии – предотвращение воздействия на клетки опухоли стероидных гормонов (эстрогенов), участвующих в инициации, промоции и прогрессии рака молочной железы и эндометрия. Эффект достигается либо блокадой эстрогеновых рецепторов (с помощью селективных модуляторов или инактиваторов рецепторов), либо ингибированием синтеза эстрогенов. Применение селективных ингибиторов эстрогеновых рецепторов (тамоксифен) в ряде случаев может быть нежелательно, поскольку данные вещества являются модуляторами β -изоформ эстрогеновых рецепторов, локализованных в клетках эндометрия, и их применение повышает риск гиперплазии эндометрия [2, с. 48]. Ингибирование синтеза эстрогенов является механизмом действия ингибиторов ароматазы и обладает определённым преимуществом. Так, эффективными оказываются ингибиторы ароматазы (в особенности – действующие высоко избирательно на ароматазу ингибиторы ароматазы третьего поколения), которые тормозят реакцию ароматизации углеродного скелета С19-стероидов, препятствуя синтезу эстрогенов из предшественников.

На сегодняшний день среди препаратов ингибиторов ароматазы третьего поколения представлены летрозол (фемара), анастрозол (аримидекс), ворозол. Препараты группы ингибиторов ароматазы (в особенности третьего поколения) характеризуются большей эффективностью и меньшей токсичностью по сравнению с рядом других препаратов в терапии рака молочной железы (аминоглютетимид, прогестины). Препараты высоко селективны к ароматазе (наиболее высоко селективен летрозол) и практически не влияют на другие ферменты цитохрома P450.

Ингибиторы ароматазы третьего поколения подавляют ароматазную активность как в эндокринных железах, так и локально в пределах самой опухоли, что определяет более высокую эффективность данных

препаратов по сравнению с удалением эндокринных желёз. На примере анастрозола достоверно доказано повышение выживаемости в сравнении с прогестинами у больных с раком молочной железы в менопаузе. Исследуемые препараты достоверно снижают риск рецидивов рака молочной железы и уменьшают вероятность возникновения отдалённых метастазов. Отмечается, что наиболее высокой эффективностью обладает терапия рака молочной железы с адъювантным применением летроззола при инициальном назначении препарата. Применение ингибиторов ароматазы третьего поколения в адъювантном режиме у пациентов в постменопаузе в целом значительно улучшает отдалённые результаты лечения без ухудшения качества жизни.

Ингибиторы синтеза эстрогенов обладают преимуществом над антиэстрогенами в аспекте отсутствия развития гиперплазии эндометрия, меньшего риска развития тромбоэмболических осложнений, вагинальных кровотечений.

В контексте применения данной группы препаратов в терапии злокачественных новообразований эндометрия отметим подтверждённые в литературе сведения об улучшении прогноза заболевания и о высоком удельном весе пациентов, давших ответ на лечение данным препаратом [2, с. 51]. Такие результаты свидетельствуют о перспективах широкого применения ингибиторов ароматазы третьего поколения в терапии злокачественных новообразований эндометрия.

Выводы. Ингибиторы ароматазы третьего поколения – перспективные препараты в терапии рака молочной железы и эндометрия, достоверно снижающие риск развития рецидива опухоли, отдалённого метастазирования, и в целом повышающие уровень жизни пациентов с раком молочной железы и эндометрия, предотвращающие раннюю смертность от данного заболевания. Отмечаются высокая оптимальность соотношения эффективности и безопасности, фармакоэкономические преимущества, широкая представленность на мировом фармацевтическом рынке данных препаратов. Разработки препаратов продолжаются в связи с сохраняющейся возможностью установить клиническую эффективность химических соединений, содержащих соответствующие фармакофорные группировки, подтверждающие их ингибирующую активность в отношении ароматазы.

Список использованных источников

1. Фадеева, Е.П. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии / Е.П. Фадеева, А.С. Лисянская, Г.М. Манихас, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – №2. – С. 47-57.
2. Комаров, И.Г. Применение ингибиторов ароматазы в гормонотерапии больных раком молочной железы / И.Г. Комаров, С.Ю. Слетина // *Онкогинекология.* – 2016. – №3. – С. 17-25.

**ОНКОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ
ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ
КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**

Бондаренко А.И., 4 курс

Научные руководители: к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь,

д.м.н., профессор О.Б. Кузьмин

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Актуальность. В настоящее время частота встречаемости кислотозависимых заболеваний остаётся достаточно высокой. Такие заболевания, как синдром Золлингера-Эллисона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ряд других кислотозависимых заболеваний требуют фармакологической коррекции избыточной секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Заболевания, сопровождающиеся патологическим изменением секреции соляной кислоты в желудке, могут быть отнесены к факторам нарушения гомеостаза организма человека. Следовательно, применение ряда препаратов, подавляющих избыточную кислотную секрецию, способно оказаться рациональным решением проблемы кислотозависимых заболеваний. При этом важной задачей оказывается подбор необходимых препаратов с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности использования. Ингибиторы протонной помпы – пантропризол, лансопризол, рабепризол, эзомепризол и другие – при применении в терапии

кислотозависимых заболеваний применяются курсами длительно, зачастую на протяжении всей жизни больного. Данный факт приводит к возможному развитию нежелательных последствий длительной кислотосупрессии в организме человека в различных формах и проявлениях. Наиболее опасной нежелательной реакцией ингибиторов протонной помпы может стать возникновение злокачественных опухолей желудка. Впрочем, в научной литературе имеются различные подходы к интерпретации риска возникновения подобного нежелательного эффекта на фоне применения ингибитора протонного насоса.

Цель работы: определить теоретическую и практическую значимость перспектив исследования нежелательных эффектов препаратов из группы ингибиторов протонной помпы в контексте предполагаемой вероятности развития злокачественных новообразований желудка.

Материалы и методы исследования. Теоретический анализ научной литературы по обозначенной теме.

Результаты и обсуждение. Ингибиторы протонной помпы являются группой лекарственных препаратов, применяемых с целью терапии различного рода гиперацидных состояний. Химическая природа данных соединений позволяет установить их слабые основные свойства (являются производными бензимидазола). В кислой среде данные соединения образуют циклический сульфенамид, который непосредственно необратимо связывается с ферментом H^+/K^+ -АТФазой. Связывание с обозначенным ферментом опосредует блокирование секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка, что является конечной целью лекарственной терапии ингибиторов протонной помпы [1]. Но следует отметить, что развитие подобных эффектов применения исследуемых препаратов носит благоприятный характер лишь в краткосрочной перспективе, в то время как терапия ингибиторами протонной помпы всегда оказывается длительной.

В долгосрочном периоде применения ингибиторов протонной помпы существенно возрастает риск гиперсекреции гастрина на фоне повышения рН желудочного сока до 7,0 (как отмечено в литературе, характерное преимущественно для больных атрофическим анацидным гастритом [3, с. 18]) по причине кислотосупрессии ввиду проводимой лекарственной терапии. Реализация каскада процессов опосредует стимулирование вторичной

стимуляции париетальных клеток желудка, что способно, в свою очередь, привести к возможному усилению секреции соляной кислоты. Данный феномен понимается как «синдром отдачи» и является центральным нежелательным эффектом длительного и курсового применения ингибиторов протонной помпы. Вышеописанная совокупность факторов приводит к возрастанию необходимости постоянной курсовой терапии обозначенными препаратами на протяжении всей жизни человека, что соответствующим образом усиливает в высокой степени имеющийся риск развития патологии желудка как комплексной совокупности нежелательных эффектов ингибиторов протонной помпы.

Гипергастринемия на фоне применения ингибиторов протонной помпы включает в себе не только риск вторичной гиперсекреции соляной кислоты. Следует обязательно отмечать возможное развитие индуцированных повышенной стимуляцией на фоне данного крайне высокого уровня гастрин-опухолевых процессов в энтерохромаффиноподобных клетках желудка – клетках, продуцирующих гастрин. В литературе были отмечены случаи развития высокодифференцированных опухолей, локализованных в желудке, вызванных, предположительно, длительным (более 10 лет) применением ингибиторов протонной помпы с целью лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Данные опухолевые процессы были представлены в форме гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток. Тем не менее, результаты крупных метаанализов, посвящённых риску развития подобного осложнения применения ингибиторов протонной помпы, не обнаружили, как отмечено в литературе, развитие опухолевых процессов в данном типе клеток желудка как минимум в течение пяти лет наблюдения терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни препаратами из обозначенной группы [2, с. 766; 3, с. 18]. Подобные противоречивые результаты требуют проведения дальнейших разработок и нахождения рационального решения возможности безопасной кислотосупрессии в организме человека.

Заключение. Ингибиторы протонной помпы – группа лекарственных препаратов, широко применяемая в терапии гиперацидных состояний. Данные препараты могут характеризоваться рисками развития ряда побочных эффектов. В настоящий момент наблюдается недостаточная оценка нежелательных последствий ахлоргидрии, возникаемой в организме человека. Установление статуса возможного существования рисков развития

нежелательных реакций применения ингибиторов протонной помпы в форме опухолевых процессов являются важнейшей задачей современной науки о лекарствах. Будучи эффективными кислотосупрессорами, ингибиторы протонной помпы должны отвечать требованиям по безопасности, а также находить дальнейшие исследования и разработки в целях улучшения структуры и функциональных возможностей препаратов.

Список использованных источников

1. Осипенко, М.Ф. Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы. / М.Ф. Осипенко, М.А. Скалинская, М.А. Ливзан // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 28-32.
2. Ахмедов, В.А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы. / В.А. Ахмедов, В.А. Ноздряков // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 10. – С. 765-768.
3. Маев, И.В. Ингибиторы протонной помпы: кроется ли опасность при длительной терапии? / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Н.Н. Данилевская // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 16-22.

**ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

Будаева А.В., 4 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.М. Демина

Кафедра акушерства и гинекологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Проблема рака молочной железы (РМЖ) и беременности существует не одно столетие. Еще в 1880 году Гросс высказывался о том, что рак молочной железы, развивающийся на фоне беременности и лактации, обладает быстрым ростом и более выраженным злокачественным течением. РМЖ имеет первенство в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин в Российской Федерации и практически во всех остальных странах мира. РМЖ, ассоциированный с беременностью подразумевает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности [1].

Лечебная тактика у больных с верифицированным раком молочной железы на фоне беременности зависит от ряда факторов: от желания пациентки сохранить беременность, от сроков беременности, от стадии и распространенности заболевания. Зачастую различное сочетание этих вариантов у одной больной заставляет рассматривать каждый клинический случай индивидуально. В последние годы все более обоснованной становится точка зрения о целесообразности радикального лечения не прерывая беременности. Сегодня большинство европейских и американских онкологов придерживаются мнения о возможности начать лечение больной даже при распространенных стадиях после I триместра, используя при этом современные возможности химиотерапии [1].

Все препараты, применяемые при химиотерапии, относятся к препаратам «категории D», указывающей на то, что тератогенный эффект при их использовании наблюдался у человека. Плод наиболее уязвим для воздействия лекарственных препаратов в 15-90 дни беременности.

В I триместре химиотерапия оказывает побочное влияние как на беременную пациентку, так и на развивающийся плод, поэтому проводить химиотерапию следует начинать во II триместре. Если заболевание выявлено в III триместре, то химиотерапия проводится до 34-35 недели, через 2 недели после окончания выполняют родоразрешение, либо откладывают до самостоятельных родов и после начинают химиотерапию [2].

Первая группа препаратов, применяемых в качестве противоопухолевого средства – антрациклиновые антибиотики. Основной лекарственный препарат – Доксорубицин (*Doxorubicini hydrochloridum*) под такими торговыми названиями как Адриабластин, Адриамицин, Растоцин, Фармибластин. Доксорубицин обладает высокой противоопухолевой активностью. Механизм действия данной группы препаратов основан на цитотоксическом действии веществ, обусловленным ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, за счёт интеркаляции между парами азотистых оснований, что приводит к нарушению вторичной спирализации ДНК, путем взаимодействия с топоизомеразой II. Кроме того, происходит взаимодействие с липидами клеточных мембран, и нарушается транспорт ионов и целый ряд других функций клетки. Такой механизм поражения клеток приводит к высокой антимиотической активности, и низкой

избирательности действия, данные антибиотики так же оказывают иммунодепрессивное, и антимикробное действие.

Вторая группа препаратов для лечения РМЖ – таксаны. Широко применяемым представителем является Доцетаксел под такими торговыми названиями, как Доцетера, Таутакс, Доцетаксел, Таксотер. Он накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что приводит к нарушению фазы митоза и межфазных процессов в опухолевых клетках. Доцетаксел долго сохраняется в клетках, где достигаются его высокие концентрации. Доцетаксел активен в отношении некоторых клеток, продуцирующих в избыточном количестве р-гликопротеин, кодируемый геном множественной устойчивости [3].

Третьим химиотерапевтическим средством является циклофосфамид – цитостатический препарат алкилирующего типа действия. Обладает широким спектром противоопухолевой активности, выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-, а не Т-субпопуляций лимфоцитов. Противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках злокачественной опухоли, где циклофосфамид биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием. Активные метаболиты циклофосфамида алкилируют ДНК и белки в клетках, при этом алкильные сшивки ДНК располагаются в местах, труднодоступных для воздействия репаративных механизмов клетки, что приводит к невозможности её размножения и к апоптозу или гибели клетки [2].

Однако все три группы препаратов обладают большим количеством побочных эффектов. Они оказывают угнетающее влияние на кроветворение, возможны лейкопения и тромбоцитопения, диспепсические расстройства, обладают иммуносупрессивной активностью. Применение доксорубина необходимо проводить под строгим гематологическим контролем. Одной из характерных токсикологических особенностей доксорубина является его кардиотоксическое действие. В процессе лечения препаратом могут развиваться кардиомиопатия, боли в области сердца, нарушения ритма, сердечная недостаточность, снижение артериального давления.

Проведение больным РМЖ, возникшем на фоне беременности, адъювантной химиотерапии вышеперечисленными лекарственными средствами обеспечивает высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Список использованных источников

1. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионова К.П. Рак молочной железы. – М., 2013. – 280-310 с.
2. Partridge A., Schapira L. Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues // Oncology (Williston Park), May 2015. – Vol. 19(6). – P. 693-697.
3. Woo J.C., Yu T., Hurd T.C. Breast cancer in pregnancy // Arch. Surg., 2016. – Vol. 138. – P. 91- 98.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Булатов Р.Р., Штудент Е.Ф., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент С.В. Сердюк

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Актуальность: Острые лейкозы – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови – гемобластозов, которые характеризуются клональным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией ими различных тканей и органов. Немаловажным фактором риска заболевания является возраст. Наиболее благоприятному прогнозу подвержены дети в возрасте от 2 до 9 лет. Продуктивность лечения уменьшается с возрастом, как правило, за счет увеличения рецидивов и случаев рефрактерности, ранней и ремиссионной летальности.

Цель исследования: провести анализ результатов лечения острых лейкозов.

Материалы и методы: анализ 15 историй болезни ГБУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер».

Результаты и обсуждение: Основным методом лечения больных на сегодня является полихимиотерапия, которая включает несколько этапов:

- индукцию ремиссии;
- консолидацию ремиссии;
- профилактику нейрорлейкемии;
- терапию поддержания ремиссии;
- сопроводительную терапию (дезинтоксикационная и противорвотная терапия, предотвращение синдрома бластного лизиса, лечение инфекционных осложнений, некротической энтеропатии, лечение анемии и геморрагического синдрома, цитостатической болезни) позволяющую повысить качество жизни больных в период проведения полихимиотерапии и дающую возможность проведения непрерывного курсового лечения. Терапию необходимо начать как можно раньше, но перед этим необходимо установление наиболее точного диагноза и объема поражения.

Терапия индукции проводится по протоколу ALL-MB 2008 препаратами: дексаметазон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа, метотрексат, цитарабин, 6-меркаптопурин. Также в период индукции ремиссии параллельно проводится и профилактика нейрорлейкоза путем эндолюмбального введения цитозара, метотрексата и преднизолона. Достижение ремиссии наблюдается на 36 день терапии – на миелограмме наблюдается уменьшение бластных клеток, в результате 5 пациентов можно отнести к стандартной группе риска.

Затем проводится консолидация, которая состоит из трех фаз, с последующей реиндукцией. Консолидация включает в себя прием трех препаратов: 6 меркаптопурина, метотрексата и аспарагиназы.

При лечении требуется, чтобы доза, сроки и длительность введения химиопрепаратов были в точном соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Недопустима замена препарата, чередование введения, изменения дозы или отмена применения препарата.

Заключение и выводы: Согласно статистическому анализу данных МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» число пациентов, у которых лейкемия выявлена в 2017 году и радикальное лечение которых закончено в этом же году по России составляет 38,6%, будет продолжено у 37,8%, а в Приволжском федеральном округе составляет 33,5% и 38,4% соответственно. При анализе статистических данных было выявлено, что период времени общей выживаемости больных, получивших лечение по

протоколу ALL-MB 2008, составляет 36 месяцев. Из 15 проанализированных историй болезни в 5 наблюдалась ремиссия и уменьшение количества бластных клеток, то есть 33%.

Эффективность лечения, прежде всего, зависит от инициальных прогностических факторов и строгом соблюдении всех правил проведения полихимиотерапии.

Список использованных источников

1. Острый миелоидный лейкоз: современные подходы к диагностике и лечению // Проблемы здоровья и экологии. – С. 30-34.
2. Мурзаматова Ш.А., Раимжанов А.Р., Цопова И.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения острых лейкозов // Вестник КРСУ №11, 2015. – С. 138-143.
3. Румянцев А. Г. Острый миелобластный лейкоз у детей, перспективы оптимизации лечения // Российский журнал детской гематологии и онкологии №1, 2017. – С. 30-35.

ИНГИБИТОРЫ БЛОКАТОРОВ ТОЧЕК ИММУНОГО КОНТРОЛЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Видревич С.Э., Добрынин А.С., Шахов К.В., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н. С.В. Сердюк

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире. Ежегодно из-за этого заболевания умирает 1,59 миллиона человек.

Актуальность работы обусловлена тем, что химиотерапия во второй линии лечения характеризуется низкой эффективностью и высокой токсичностью. Частота объективного ответа не превышает 10%, медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – 3–4 и 7–9 месяцев соответственно. В связи с этим возникла необходимость внедрения новых методов лечения во второй линии терапии НМРЛ.

Хотя рак легкого не считается иммуногенной опухолью, существует много доказательств, свидетельствующих о том, что иммунные реакции при этой патологии имеют значение. Было показано, что увеличение

инфильтрации стромы опухоли CD 4+/CD 8+-Т-клетками оказалось независимым положительным прогностическим фактором при ранних стадиях НМРЛ, а наличие большего числа макрофагов и CD8+-Т-клеток в опухолевых очагах по сравнению с окружающими тканями коррелировало с благоприятным прогнозом.

На сегодняшний день наиболее изученными и представляющими особый интерес в развитии иммунотерапии являются две контрольные точки иммунного ответа: ассоциированный с цитотоксическим Т-лимфоцитом 4 – рецептором (CTLA-4) и рецептором программированной клеточной смерти-1 (PD-1). Ингибирование PD-1 и его лиганд PD-L1 и PD-L2 способствует реактивации опухолеспецифических Т-лимфоцитов и пролонгированию их противоопухолевого эффекта.

В 2011 году в США для клинического применения при лечении метастатической меланомы во второй линии был одобрен первый иммуноонкологический препарат – блокатор CTLA-4 –рецептора ипилиумаб. В течение последующих пяти лет началось широкое внедрение в клиническую практику препаратов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Так в 2015 году в Японии и в 2016 году в России для лечения НМРЛ во второй линии был одобрен препарат ниволумаб. В дальнейшем этот препарат показал активность против широкого спектра онкологических заболеваний.

Применение препаратов антиPD-1 и анти-PD-L1 коренным образом изменило взгляд на прогноз пациентов с распространенным НМРЛ, прогрессирующим после предшествующей платиносодержащей химиотерапии. Исследователи сравнивали эффективность и безопасность ниволумаба 3 мг/кг внутривенно каждые две недели и доцетаксела 75 мг/м² внутривенно каждые три недели. Первичной конечной точкой служила общая выживаемость. Кроме того, оценивались ВВП, частота объективного ответа и качество жизни. Медиана выживаемости составила 9,2 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 7,3–13,3) в группе ниволумаба и 6,0 месяца (95% ДИ 5,1–7,3) в группе доцетаксела. При использовании ниволумаба риск смерти был на 41% ниже, чем при применении доцетаксела (относительный риск (ОР) 0,59; 95% ДИ 0,44–0,79; $p < 0,001$). В течение первого года общий показатель выживаемости составил 42% (95% ДИ 34,0–50,0) в группе ниволумаба и 24% (95% ДИ 17,0–31,0) в группе доцетаксела. Частота объективного ответа составила 20 и 9% соответственно

(разница высоко достоверна: $p = 0,008$), медиана ВВП – 3,5 и 2,8 месяца соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,47–0,81; $p < 0,001$). Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) не имела прогностического значения и не являлась предиктивной в отношении положительного эффекта. Нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с проводимой терапией, имели место у 7% пациентов в группе ниволумаба и у 55% в группе доцетаксела.

При выборе и проведении терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Поэтому основной задачей лечения является сбалансированность терапевтического эффекта и качества жизни пациентов. Ниволумаб значительно улучшает показатели выживаемости больных метастатическим НМРЛ, прогрессирующим после предшествующей платиносодержащей терапии, и сохраняет качество жизни, что подтверждают результаты международных исследований.

Результаты приведенных исследований позволяют сделать вывод, что ниволумаб является препаратом выбора во второй линии терапии НМРЛ.

Список использованных источников

1. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Лечение немелкоклеточного рака легкого: следующий шаг // Фарматека. 2016. № 17. С. 25–29.
2. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Снетков Е.В. и др. Применение кризотиниба в терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 8. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Рак: расширяя возможности лечения». С. 26–30.
3. Тер-Ованесов М.Д., Кукош М.Ю., Пименов И.В. и др. Ниволумаб – ингибитор рецептора программированной смерти-1 // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. № 16 (313). С. 23–28.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волкова В.И., Токарева Д.В., Хань А.В., 5 курс

Научные руководители – к.м.н., доцент Сердюк С.В., врач-онколог отделения химиотерапии ГАУЗ «Оренбургская РБ» А.В. Кудрявцева

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. В настоящее время рак молочной железы у женщин является самым распространенным злокачественным заболеванием (18,4% всех ЗНО) и с каждым годом этот показатель увеличивается. Одной из форм рака молочной железы, имеющей крайне неблагоприятный прогноз, является отечно-инфильтративная. По данным различных авторов общая выживаемость (ОВ) при этой форме рака молочной железы в течение 5 лет составляет около 41% и безрецидивная (БВ) – 8%.

Адьювантная (послеоперационная) химиотерапия применяется при РМЖ уже более четверти столетия. Именно она внесла наибольший вклад в улучшение отдаленных результатов лечения, в частности – увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

На сегодняшний день учитывается совокупность показателей для назначения адьювантной химиотерапии: стадия заболевания, иммуногистохимия, гормональный статус, возраст, наличие менструальной функции, гистология опухолевого узла, чувствительность опухоли к гормональным воздействиям.

Выбор адьювантного лечения у больных с отсутствием метастазов зависит от группы риска. У больных с низкой степенью риска можно рекомендовать назначение тамоксифена или вообще отказаться от дополнительного лекарственного лечения. У больных с высокой степенью риска и отсутствием рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухоли рекомендуется проведение адьювантной химиотерапии (6 курсов АС, FAC или CMF) независимо от состояния менструальной функции. У больных в пременопаузе с положительными рецепторами считается обязательным проведение химиотерапии с последующим назначением тамоксифена в течение 5 лет. В постменопаузе с положительными рецепторами основой адьювантной терапии является прием тамоксифена в течение не менее 5 лет. В старшей возрастной группе (старше 70 лет) основой адьювантной терапии должен быть тамоксифен.

ТАМОКСИФЕН, АС, FAC, CMF, ТР.

Тамоксифен является основным препаратом для проведения адьювантной гормонотерапии у больных раком молочной железы с наличием

стероидных рецепторов в опухоли как у постменопаузальных больных, так и у пациенток с сохранной менструальной функцией. Прием тамоксифена в суточной дозе 20 мг в течение 5 лет приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения. В настоящее время не получено доказательств того, что увеличение длительности приема свыше 5 лет улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости. Вместе с тем, доказано, что даже позднее начало приема тамоксифена (более чем через 2 года после выполнения операции) улучшает отдаленные результаты у женщин с положительными рецепторами. На основании существующего сегодня опыта рекомендуемая продолжительность приема тамоксифена составляет 5 лет. Эффективное лечение рака молочной железы возникает при применении комбинации противоопухолевых препаратов. На протяжении многих лет широко используется комбинация CMF – циклофосфан, метотрексат, 5 – фторурацил.

ТАКСАНОВЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Таксановые химиопрепараты (паклитаксел, доцетаксел, паклитаксел + карбоплатин) для терапии рецидивного и метастатического рака молочной железы рекомендуется назначать в монотерапии. Паклитаксел применяется также и в комбинации с доксорубицином. Было показано, что при проведении 8 циклов доксорубицина в дозе 60 мг/м² и паклитаксела 200 мг/м² каждые 3 недели частота объективного эффекта составила 94% при средней продолжительности полной и частичной регрессии 8 и 11 месяцев соответственно. Комбинация доксорубицина и паклитаксела обладает преимуществом в достижении объективных эффектов и времени до прогрессирования перед монокимиотерапией этими препаратами.

Для проведения исследования была выбрана группа из 10 пациентов в возрасте 43 – 68 лет, проходивших химиотерапию в онкологическом отделении ГАУЗ «Оренбургская РБ».

Таблица 1 – Данные исследования

№	Диагноз по МКБ-10 и TNM	Схема лечения
1	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T3N3M0.	A – ПХТ по схеме FAC 6 курсов, тамоксифен.
2	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T4N1M0. Стадия III b.	A – ПХТ по схеме FAC 6 курсов.

3	C50.4 Верхненаружного квадранта молочной железы. Девой молочной железы T2N0M0, стадия IIa.	8 курсов ПХТ (4 FAC+ 4 МХТ паклитаксел)
4	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T2NxM0.	8 курсов ПХТ (4 FAC+ 4 МХТ паклитаксел)
5	C50.4 Верхненаружного квадранта молочной железы. правой молочной железы T4NxM0.	4 курса FAC.
6	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T1NxM0	6 курсов ПХТ (FAC).
7	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T2N0M0. ЭР-2+, ПР-0.	6 курсов А-ПХТ(FAC) + тамоксифен.
8	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T2N0M0, узловая форма, стадия IIa. ЭР -7, ПР-0.	4 курс А-ПХТ (FAC).
9	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T1N0M0, узловая форма. ЭР-0, ПР-0.	6 курсов А-ПХТ (AC).
10	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T4N2M1.	7 курсов ПХТ (4 FAC+ 3 TP), гормонотерапия (тамоксифен).

РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

По результатам исследования пациентов установлено: все 10 пациенток получали полихимиотерапию в режиме FAC, 3 пациентки противоопухолевую гормонотерапию тамоксифеном, 2 пациентки паклитаксел в режиме монохимиотерапии и 4 пациентки – ПХТ в режиме TP.

Результаты безрецидивной выживаемости составили 17,13 мес, 1-летняя -56%, 3-летняя безрецидивная выживаемость – 32,9%, 5-летняя – 30,4%.

Прием тамоксифена также статистически значимо влиял на безрецидивную и общую выживаемость пациенток ($p=0,0239$) и ($p=0,0298$). В группе больных, принимавших тамоксифен, БВ и ОВ составили 51,7% и 63,5% соответственно, тогда как в группе больных, не получавших гормональную терапию, БВ и ОВ были – 15,8% и 24,3%.

При анализе полученных данных было выявлено, что количество полученных курсов химиотерапии по схеме FAC статистически значимо влияло на общую выживаемость больных ($p=0,0069$). Так при получении 2-3 курсов химиотерапии по схеме FAC 5-летняя ОВ составила – 23%, 4-6 курсов

химиотерапии – 42,4%, от 7 до 9 курсов химиотерапии – 53,5% соответственно.

Существенная продолжительность жизни при раке молочной железы даже после рецидива заставляет минимизировать токсичное воздействие, особенно при лечении метастатического рака, за счет редукции доз и назначения монокимиотерапии, перевода пациентов на таблетированные препараты.

Список использованных источников

1. Олийниченко П.И., Булкина З.П., Синиборова Т.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей. «Здоровье». 2000. 296 с.
2. Онкология: учеб. для вузов. А.А. Шайн. «Академия». 2004. С. 218 – 260.
3. Онкология: учеб. для вузов. / [под редакцией: акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой]. «ГЭОТАР – Медиа». 2007. С. 242 – 269.
4. Практическая онкология: избранные лекции. / [под редакцией: С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко]. «Центр ТОММ», Санкт – Петербург. 2004. 784 с.
5. Тюляндин С.А., Системная терапия операбельного рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №1. – С. 29. – 37.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГОРМОНОТЕРАПИИ КАК ПРОБЛЕМА ОНКОЛОГИИ: МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Жумабаева Д.Е., Бузаева Е.А., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент С.В.Сердюк

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Развитие резистентности опухолевых клеток к гормональной терапии является основной причиной, снижающей эффективность лечения злокачественных опухолей. Эта проблема в настоящее время актуальна в случаях опухолей предстательной железы и молочных желез, основным и наиболее эффективным методом лечения которых является гормонотерапия.

Принципы гормональной терапии злокачественных опухолей:

1. Добиться по возможности снижения содержания собственного гормона, стимулирующего клеточную пролиферацию, или инактивировать гормон-рецепторный комплекс;

2. Подавить клеточную пролиферацию и индуцировать запрограммированную гибель опухолевых клеток.

Среди гормональных соединений, способных эффективно регулировать рост клеток, наиболее распространенными и используемыми в клинической практике являются стероидные гормоны (андрогены и эстрогены, продуцируемые соответственно мужскими и женскими половыми железами, гормоны группы прогестинов; кортикостероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников). Половые стероидные гормоны, проникая в клетки-мишени, активируют клеточное деление. Глюкокортикоидные гормоны и, частично, прогестины, напротив, ингибируют рост клеток. Различают гормонально-зависимые (частично или полностью регулируемые стероидными гормонами) и гормонально-независимые (полностью выходящие из-под контроля) опухоли. В связи с этим, важно определять степени гормональной зависимости конкретной опухоли при назначении гормонотерапии.

Вслед за проникновением стероидных гормонов в клетки – мишени они образуют комплекс со специфическим белком – рецептором, локализованным в цитоплазме. Гормонрецепторный комплекс транслоцируется затем в ядро, где взаимодействует с определенными последовательностями ДНК, воздействуя тем самым на активность прилежащих генов. Присутствие в клетке специфического рецептора – необходимое условие сохранения ею гормональной зависимости. Однако во многих опухолях специфический гормонсвязывающий рецептор отсутствует, поэтому они становятся гормонально – независимыми. Определение концентрации гормональных рецепторов в опухолевой ткани сегодня обязательно при раке яичника, молочной железы, простаты, аденокарциноме матки и др.

Опухолевая прогрессия может приводить к потере клетками специфических гормонсвязывающих рецепторов и в результате – к возникновению гормональной резистентности опухолей.

Существуют опухоли, клетки которых содержат гормонсвязывающие рецепторы, но утратили (полностью или частично) гормональную зависимость в результате тех или иных дефектов на нижележащих этапах соответствующих сигнальных путей. Кроме того, гормональная зависимость

опухоли может резко снижаться в присутствии факторов роста, вызывающих активную клеточную пролиферацию.

Гиперпродукция ростовых факторов и их рецепторов, активация сигнальных путей – процессы, обуславливающие гормональную резистентность опухолей даже при сохранении последними специфических гормонсвязывающих рецепторов.

Отмеченные выше характеристики опухоли – концентрация гормонсвязывающих рецепторов и активность сигнальных путей – не являются чем-то неизменным и статичным. Понятие «прогрессии» подразумевает способность опухоли приспосабливаться к окружающей среде, в частности к действию цитостатических соединений. Стероидные гормоны – не исключение. Повторяющиеся курсы гормонотерапии могут вызывать появление клонов опухолевых клеток с пониженной гормональной чувствительностью.

На сегодняшний день можно выделить несколько возможных путей преодоления гормональной резистентности злокачественных новообразований:

1. Реактивация рецептора гормона путем воздействия на белки-регуляторы, активаторы и ингибиторы рецептора;
2. Восстановление экспрессии рецептора в тех опухолях, где его экспрессия заблокирована на уровне эпигеномной регуляции;
3. Подавление активности белков гормоннезависимых сигнальных путей – в первую очередь, рецепторных тирозинкиназ и нижележащих сигнальных белков.

В целом, есть надежда, что дальнейшее изучение механизма развития резистентности к гормонотерапии позволит установить молекулярные причины снижения гормональной чувствительности в каждом конкретном случае заболевания и разработать методы лечения злокачественных опухолей.

Список использованных источников

1. Эндокринология. Под ред. С.В. Николаев – Ф 48 М.: Медицина, 2010. – 935 с.
2. Бассалык Л.С. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли человека. Медицина, Москва, 2008. – 187 с.

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАНЦЕРОГЕННЫХ
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НА
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Ишбулатова Л.Р., Шайхутдинова Д.Р., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.В. Зеленина

Кафедра общей и коммунальной гигиены

Оренбургский государственный медицинский университет

Загрязнение окружающей среды химическими веществами приводит к сдвигам в состоянии здоровья населения, которое выражается в изменениях физиологических показателей, физического развития, возникновении заболеваний и других эффектах. Высокая антропогенная нагрузка способствует повышению экологически обусловленной патологии. Наиболее уязвимой является дыхательная система, так как она является естественным барьером на пути действия аэрогенных токсикантов.

Цель работы – определить зависимость концентраций канцерогенных веществ в атмосферном воздухе с развитием злокачественных новообразований органов дыхания.

В соответствии с поставленной целью, в работе будут решены следующие задачи:

1. проанализировать концентрации канцерогенных веществ в атмосферном воздухе в период с 2015 по 2017 гг. в г. Оренбург;
2. изучить статистику развития злокачественных новообразований (ЗНО) органов дыхания за период 2015-2017 гг. в г. Оренбург;
3. установить связь между заболеваемостью ЗНО органов дыхания с концентрацией канцерогенных веществ в атмосферном воздухе.

По данным информационного фонда социально-гигиенического мониторинга более половины населения города Оренбург подвергается воздействию повышенного содержания поллютантов в атмосферном воздухе. Главными загрязнителями атмосферы в городе Оренбург является предприятие ООО «Газпром добыча Оренбург». Выбросы от автомобилей составляют более 50% от всех суммарных выбросов, загрязняющих атмосферный воздух.

Международное агентство по изучению рака на основе оценки эпидемиологических данных отнесло около 50 химических агентов, которые являются канцерогенными непосредственно для человека. В атмосферном воздухе г. Оренбург ведется контроль за следующими канцерогенами: формальдегид, бенз(а)пирен, бензол и этилбензол. Среди них наиболее значимым для г. Оренбург являются формальдегид и бенз(а)пирен. За период с 2015-2017гг. концентрация бенз(а)пирена снизилась с 0,8 ПДК до 0,6 ПДК, а концентрация формальдегида оставалась стабильной на уровне 0,6 ПДК. Стоит также отметить тенденцию к снижению суммарного канцерогенного риска с $2,1 \cdot 10^{-4}$ до $1,95 \cdot 10^{-4}$ за вышеуказанный период.

Формальдегид – это бесцветный газ, обладающий резким запахом, хорошо растворимый в воде и спирте, который внесён в список канцерогенных веществ в разделе «вероятно канцерогенные для человека», при этом доказана его канцерогенность для животных. Экспертами из Международного агентства по исследованию рака, входящего во Всемирную организацию здравоохранения, доказана связь формальдегида с повышенным риском развития раковых опухолей носоглотки. Бенз(а)пирен – ароматическое соединение, представитель семейства полициклических углеводородов, вещество первого класса опасности. Первый класс опасности – это вещества с чрезвычайно высоким опасным воздействием на окружающую среду, при этом изменения, вызываемые ими, необратимы и восстановлению не подлежат. При попадании в организм, бенз(а)пирен под действием ферментов образует эпокси-соединение, реагирующее с гуанином, что препятствует синтезу ДНК, вызывает нарушения или приводит к возникновению мутаций, несомненно, способствующих развитию раковых заболеваний. Канцерогенное действие достоверно доказано на животных, а также имеются ограниченные доказательства канцерогенного действия на людях. В экспериментально проведённых исследованиях бенз(а)пирен испытывался на девяти видах различных животных, в том числе и приматах. При проведении исследований установления воздействия бенз(а)пирена на биологически организмы у всех подопытных животных при всех применяемых способах воздействия были вызваны злокачественные опухоли. Данный канцероген обладает свойством биоаккумуляции. Являясь

химически устойчивым, он может долго мигрировать из одних объектов в другие, в результате чего многие объекты и процессы окружающей среды становятся его вторичными источниками. Бенз(а)пирен оказывает мутагенное действие.

По данным Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области» онкозаболеваемость населения г. Оренбург в 2015г. составляет 462 на 100 тыс. населения, что почти равно среднеобластному показателю (461,7 на 100 тыс. населения). В структуре первичной онкозаболеваемости за 2015г. ЗНО легких находится на втором месте и составляет 17,8%. По данным Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области» онкозаболеваемость населения г. Оренбург в 2017 г. составляет 450 на 100 тыс. населения, что превышает среднеобластной показатель (405 на 100 тыс. населения). В структуре первичной онкологической заболеваемости за 2017г. ЗНО трахеи, бронхов и легких находятся на втором месте и составляет 16,5%. Также в структуре заболеваемости имеется снижение злокачественных новообразований рака легких с 2015 по 2016 гг с 17,8% до 16,5%.

Вывод.

Таким образом, проанализировав данные из Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области» за период 2015-2017 гг., мы пришли к выводу, что заболеваемость барьерной системы, а именно органов дыхания злокачественными новообразованиями напрямую зависит от концентрации канцерогенов в атмосферном воздухе населенных мест.

Список использованных источников

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области за 2015г.».
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области за 2016г.».
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области за 2017г.».

МЕТОД ДНК-КОМЕТ, КАК БУДУЩАЯ ПЕРСПЕКТИВА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА

Мелентьев Я.И., 3 курс, Митрофанова Е.В., 2 курс

Научный руководитель – к.б.н., доцент Л.В. Гирина

Кафедра биологической химии

Оренбургский государственный медицинский университет

В современном высокотехнологичном мире, диагностика онкологии является одной из важных проблем в клинической практике врачей всех специальностей. По современным научно-статистическим данным смерть от онкологии занимает второе место, после сердечно-сосудистых патологий. Лечение людей, больных онкологическими заболеваниями, является трудновыполнимой задачей для врачей во всем мире. Несмотря на активное исследование данного заболевания, успехи в его диагностике и лечении, с каждым годом происходит стабильный прирост новых больных с этим диагнозом. Именно поэтому современная медицина ставит для себя актуальную задачу в подборе индивидуальных схем лечения для каждого больного, с последующим назначением современных препаратов и контролем прогрессирования опухоли. Основные методы в лечении онкологии это: хирургический, лекарственный (химиотерапия, гормонотерапия) и лучевая терапия. К экспериментальным методам относятся криоабляция, генная терапия, локальная гипертермия, фокусированный ультразвук высоких энергий, нанотерапия и многие другие. Большая проблема распространенности злокачественных новообразований, а также несовершенство нынешних диагностических подходов вынуждают исследователей к поиску новых биомаркеров для ранней диагностики, мониторинга течения и прогноза развития болезни [1]. В 1978 году Rydberg и Johanson предложили в качестве нового биомаркера использование ДНК-повреждающих агентов в лечении, суть которых состоит в увеличении деструкций структуры ДНК и подавлении репаративных механизмов, что целенаправленно приведет к появлению мутаций и онкогенезу [2].

Суть метода ДНК-комет (гель-электрофорез единичных клеток) состоит в определении различных движений ДНК в постоянном электрическом поле и возможных фрагментов ДНК лизированных клеток, заключенных в агарозный гель. ДНК двигается к аноду, оставляя за собой

электрофоретический след, похожий на «хвост кометы», характеристики и значения которого зависят от степени дефектов исследуемой ДНК. Несомненное преимущество метода – это повышенная чувствительность, дифференцированный анализ ДНК-повреждений на уровне отдельных клеток, минимальное количество материала для исследования и применимость к любым типам клеток, содержащим ДНК. Метод характеризуется приемлемой стоимостью и пропускной способностью, но он требует высококвалифицированного подхода к проведению [3]. Зарубежные ученые считают, что метод ДНК-комет благодаря простоте в использовании нужен именно для применения в клинической практике, так как для верной статистики повреждений и репарации ДНК достаточно 50-100 отдельных ядродержащих клеток. Однако, несмотря на все плюсы его использования, метод ДНК-комет все еще не применяется в современной практике в качестве стандартного аналитического способа в клинических лабораториях. Одной из причин этого является наличие некоторых методических трудностей, которые препятствуют хорошей воспроизводимости и отлаженности данного метода.

Таким образом, в настоящее время метод ДНК-комет активно используется исследователями всего мира при изучении эффективности терапии различных заболеваний, в частности – онкологических.

Анализ и обсуждение. Метод ДНК-комет широко используется для качественного и надежного прогнозирования реакции на химиотерапию при раке молочной железы и колоректальном раке. В данном исследовании оценивался ответ на широко используемые химиотерапевтические препараты *in vitro*. Были протестированы алкилирующие агенты, такие как мелфалан, мехлорэтамин и доксорубин для воздействия на клеточные линии рака молочной железы (T47D, MCF-7 и MDA-MB 231), а также цисплатин для клеток колоректального рака (HCT-15 и LoVo). Среди большого количества химиотерапевтических препаратов против рака молочной железы и колоректального рака особо выделяют алкилирующие агенты, поскольку они могут предотвратить синтез ДНК и транскрипцию РНК путем образования сшивок с ДНК или путем модифицирования азотистых оснований в ДНК, вызывая тем самым фрагментацию ферментами репарации. Оценивали процент ДНК в «голове» кометы (количество генетического материала, распределенного в ядре) и в «хвосте» (количество фрагментированного

генетического материала). Экспериментальные данные показали, что персонализированное лечение имеет важное значение в терапии рака. Данные, полученные на клеточных линиях рака толстого кишечника показали, что цисплатин на каждую клеточную линию влияет по-разному. Между клеточными линиями HCT-15 и LoVo, которые представляют собой аденокарциному толстого кишечника, наблюдались отличные друг от друга данные. Было выявлено, что цисплатин влияет на HCT-15 в большей степени, чем на другие линии клеточных культур. В то же время, среди клеток линии LoVo ответа на химиотерапию практически не наблюдалось. Из этого можно сделать вывод о том, что цисплатин, вероятно, не эффективен для данного вида клеток. По литературным данным известно, что цисплатин в комбинации с другими агентами наиболее эффективен. Среди клеточных линий рака молочной железы клетки T47D несут на себе различные виды стероидных рецепторов, тогда как клетки MCF-7 экспрессируют эстрогеновые рецепторы. Наличие различных видов рецепторов может объяснить реакцию данных клеточных культур на химиотерапию. Положительный ответ на химиотерапию культуры клеток типа MDA-MB 231 (метастазирующий рак молочной железы), указывает на то, что мехлорэтамин может быть более эффективным при метастатизировании опухоли данного вида. Среди MCF-7, MDA-MB 231 и T47D, клеточная линия MCF-7 более подвержена воздействию мелфалана и доксорубицина, в то время как MDA-MB 231 более чувствительна в мехлорэтамине. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что кометный анализ мог бы позволить лечащим врачам заранее оценивать реакцию пациента на лечение, избегая при этом неадекватную терапию с нежелательными побочными эффектами [4,5].

Современный подход к борьбе со злокачественными новообразованиями базируется на использовании высокоточной диагностики и комплексного мониторинга эффективности лечения. По литературным данным известно, что клетки опухолей в состоянии гипоксии, по крайней мере, в 3 раза более резистентны к образованию разрывов ДНК по сравнению с клетками, находящимися в кислородных условиях. Было выявлено, что можно судить о процентном соотношении гипоксических клеток в исследуемых опухолях по количеству индуцированных облучением разрывов ДНК и сшивок ДНК-белок. В тех же случаях, когда опухолевые клетки

быстро восстанавливаются после облучения в дозах от 4 Гр и выше, метод ДНК-комет может быть использован для идентификации популяций клеток устойчивых к гипоксии. Данное применение метода становится возможным благодаря тому, что кислород является одним из определяющих эндогенных факторов, он значительно модифицирует выход однонитевых разрывов в ДНК. Метод ДНК-комет может быть полезен для оценки эффективности терапевтических воздействий, направленных на повышение уровня снабжения опухолевых клеток кислородом, или на избирательное поражение гипоксических клеток. В частности, зафиксирован отчетливый генотоксический эффект тирапазамина и RSU-1069, избирательно повреждающих гипоксические клетки, при этом было установлено, что цитотоксическое действие тирапазамина опосредуется индукцией большого количества однонитевых разрывов ДНК, в то время как RSU-1069 вызывает в гипоксических клетках накопление сшивок ДНК-ДНК [6].

В работах хорватских ученых Korjar N., Milas I., Garaj-Vrhovac V. и Gamulin V., была анализирована чувствительность кометного анализа для оценки исходного и вызванного лечением повреждения ДНК в лейкоцитах пациенток с раком молочной железы, получавших в качестве адъювантной химиотерапии три традиционных антрациклиновых и циклофосфамид содержащих препарата. Исходное повреждение ДНК у больных раком сравнивалось с уровнями повреждения ДНК, зарегистрированными у здоровых женщин. В исследовании приняли участие 30 пациенток с диагнозом рака молочной железы и 30 здоровых женщин, не имеющих в семейном анамнезе данного диагноза. В группе пациенток с раком молочной железы было выявлено значительное увеличение фонового уровня повреждения ДНК в лейкоцитах периферической крови по сравнению со здоровыми женщинами. До проведения химиотерапии у большинства пациенток было обнаружено статистически значимое увеличение количества LTN (ядра, с длинным «хвостом») по сравнению со здоровыми донорами крови. Также отмечены отдельные различия в исходном уровне повреждения ДНК, некоторые из которых были связаны со стадией заболевания у пациенток. Данное исследование подтвердило теорию о том, что ДНК-кометный анализ является достаточно чувствительным методом, способным обнаруживать значительно повышенную миграцию ДНК в клетках крови пациентов уже через один час после завершения первого цикла химиотерапии [7].

В исследованиях индийских ученых был проведен анализ степени повреждения ДНК в клетках, которые обнаруживались в моче у пациенток с раком шейки матки (РШМ), с использованием щелочной версии кометного анализа. В норме в образцах мочи наблюдаются единичные клеточные элементы. В случае РШМ число клеток может резко возрастать. У таких пациенток в образцах мочи в основном обнаруживаются лейкоциты и опухолевые клетки. В исследовании приняли участие 10 пациенток с диагностированным раком шейки матки. Из полученных образцов мочи были выделены клеточные элементы, в которых наблюдались различные уровни повреждения ДНК. Таким образом, кометный анализ может быть использован в диагностике РШМ в качестве альтернативы биопсии и цитологии, которые являются достаточно болезненными методами [8].

Заключение. Исходя из всего перечисленного, можно сделать вывод, что основное достоинство метода ДНК-комет перед другими альтернативными методами фиксации повреждений ДНК заключается в активном обнаружении дефектов структур на уровне одиночных клеток эукариот практически любого происхождения. В результате многих исследований ученые пришли к выводу, что в зависимости от исследуемого генотоксичного агента гель-электрофорез единичных клеток аналогичен по чувствительности с общепринятыми цитогенетическими тестами и даже в некоторых случаях лучше их. Так как для исследования необходимого материала методом ДНК-комет нужно нескольких тысяч клеток, то в случаях, когда количество клеток в образце является лимитирующим фактором (биоптаты и т.п.), данный способ может быть оптимальным для обнаружения повреждений ДНК. Несомненными плюсами этого метода являются экономии времени при проведении экспериментов и легкость их лабораторных протоколов. Но наряду с плюсами имеются и минусы данного метода. Иногда образуется определенная неясность относительно биологической роли повреждений ДНК, выявляемых методом ДНК-комет. Известно, что значительная часть таких повреждений может быть элиминирована системами репарации ДНК и не зафиксирована в геноме. Несмотря на эти обстоятельства, метод ДНК-комет дает адекватную информацию об общем уровне повреждений ДНК клеток, а при исследовании через определенные временные интервалы и об эффективности процессов репарации [6]. С помощью метода ДНК-комет можно

прогнозировать ответы различных видов рака на лекарственные средства и, как правило, на препараты с теми же механизмами действия. Дальнейшие исследования с более широким разнообразием типов опухолевых клеток и лекарств необходимы для установления клинической полезности кометных анализов при выборе лечения рака [4].

Список использованных источников

1. Кропотов А. В. Оценка генотоксичности тетрахлорметана и защитного действия силибинина и хаурантина с помощью метода ДНК-комет в печени крыс. 2013;52(2):63-66.
2. Онищенко Г.Г. Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет *in vitro*: Методические рекомендации.– М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011.– 16 с.
3. Нугаев А. М. Поиск новых направлений в лечении онкологических заболеваний. 75-я студенческая межрегиональная научно-практическая конференция «Молодые ученые – здравоохранению»; Март 3-6, 2014; Саратов.
4. Avani P., Mihir S., Pinaki P., Trupti P. Analysis of DNA damage in cells excreted in urine of cervical cancer patients using alkaline comet assay. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7(1):12.
5. Wasserberg N, Kaufman HS: Palliation of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2007;16:299–310.
6. Apostolou A., Toloudi M., Kourtidou E., Mimikakou G, Vlachou I., Chatziioannou M. and Papatotiriou I. Use of the comet assay technique for quick and reliable prediction of *in vitro* response to chemotherapeutics in breast and colon cancer. *Journal of Biological Research-Thessaloniki*. 2014;21:14.4
7. He H, Huang H, Yu T. Detection of DNA damage in sonochemotherapy against cisplatin-resistant human ovarian cancer cells using the modified comet assay. *Int J Radiat Biol*. 2014; 90(10):897-902.
8. cervical cancer patients using alkaline comet assay. *Molecular Cytogenetics*. 2014; 7(1):12.
9. Collins A, Dušinska M, Franklin M, Somorovska M, Petrovska H, Duthie S, Fillion L, Panayiotidis M, Raslova K, Vaughan N. Comet assay in human biomonitoring studies – reliability, validation, and applications. *Environ Mol Mutagen*; 1997;30:139–146.

НЕРИБОСОМАЛЬНЫЕ ПЕПТИДЫ ЦИАНОБАКТЕРИЙ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Митюшникова Е.Б., 1 курс, Немцева Е.К., Мамедова Э.И., 5 курс

Научный руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Немцева

Кафедра биологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Цианобактерии или синезелёные водоросли – тип крупных грамотрицательных бактерий, способных к фотосинтезу, сопровождающегося выделением кислорода. Цианобактерии наиболее близки к древнейшим микроорганизмам, остатки которых (строматолиты, возраст более 3,5 млрд лет) обнаружены на Земле. Это единственные бактерии, способные к оксигенному фотосинтезу. Они относятся к числу наиболее сложно организованных и морфологически дифференцированных прокариотных микроорганизмов.

Они широко представлены на Земле. Некоторые из них процветают пресноводных водоемах (реках, озерах и водохранилищах), тогда как другие – в солоноватых и гиперсоленых местообитаниях. Они встречаются в холодных или горячих источниках, а также в средах, где развитие эукариотических организмов затруднено. Разнообразие цианобактерий также отражается на множестве структурных и функциональных аспектов морфологии их клеток и вариации метаболических стратегий.

Цианобактерии являются продуцентами различных биоактивных молекул, продукция которых обеспечила этим организмам эволюционные преимущества. Метаболиты этих микроорганизмов имеют многообещающее будущее в научных исследованиях и медицинской практике. Производимые цианосоединения относятся к нескольким химическим классам, пептидам, алкалоидам, терпеноидам, макролидам, поликетидам, жирным кислотам, нуклеозидам и др., рассматриваются современной наукой в качестве источников новых лекарственных соединений.

Одной из биотехнологически значимых субстанций являются нерибосомальные пептиды, т.е. биологически активные пептиды, образуемые микроорганизмами без участия рибосом. Их антимикробная и противоопухолевая активность вызвала заинтересованность ряда специалистов.

Это небольшие пептидные молекулы, несущие большое количество гидрофобных/ароматических остатков, а также положительно заряженных остатков (общий заряд +1 - +11). Известна их противовирусная и цитотоксическая активность.

Нерибосомальные пептиды синтезируются за счет работы мультиэнзимных комплексов – нерибосомальных из пептидсинтетаз и поликитидсинтетаз.

Основной мишенью действия антимикробных пептидов является клеточная мембрана. Специфичность действия определяется липидным составом мембраны. Антимикробные пептиды в присутствии липидной мембраны образуют амфифильную структуру, в которой заряженные (полярные) и гидрофобные группы пространственно разделены. Некоторые пептиды атакуют специфические мембранные или внутриклеточные мишени, что приводит к образованию пор и вздутий в мембране клеток. В результате внутрь атакуемой клетки проникает большее количество пептидов, приводя к разрушению ее целостности (механизм self-promoting uptake). Отсутствие привыкания у микроорганизмов к данным соединениям создает преимущество в их использовании в антимикробной терапии.

Особый интерес представляют цианотоксины. Цианобактерии являются источниками токсинов. Они синтезируют (микроцистины и нодулярины), гепато- и цитотоксины (цилиндроспермопсины), нейротоксины (анатоксин_a, анатоксин А (S), и сакситоксины) и др.

Способность цианотоксинов адресно связываться с клетками-мишенями тканей человека могут быть использованы при разработке препаратов для таргентной медицины. В частности, они могут иметь применение при лечении онкологических заболеваний.

В качестве коммерческих противоопухолевых препаратов в современной медицине предлагаются Социстинамид А, полученный из *Lyngbya majuscula*; Бизебромомид – из *Lyngbya* sp., а также Доластатин 10 – из *Symploca* sp.

Таким образом, цианобактерии являются продуцентами структурно новых типов метаболитов, часть из которых может быть использована для противоопухолевой терапии.

Список использованных источников

1. Кокшарова О.А. Применение методов молекулярной генетики и микробиологии в экологии и биотехнологии цианобактерий // Микробиология, 2010. Т. 79, №6. С. 734-747.
2. Dittmann E., Neilan B.A., Borner T. Molecular biology of peptide and polyketide biosynthesis in cyanobacteria // Applied Microbiology Biotechnology, 2001. V. 57. P. 467-473.
3. Neilan Brett A., Dittmann Elke, Rouhiainen Leo, Bass R. Amanda, Schaub Verena, Sivonen Kaarina, Borner Thomas Nonribosomal peptide synthesis and toxigenicity of cyanobacteria // Journal of bacteriology, 1999. №7. P. 4089-4097.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОВОДОРОСЛЕЙ В
СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА**

Немцева Е.К., Мамедова Э.И., 5 курс

Научный руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Немцева

Кафедра биологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Онкологические заболевания являются на сегодняшний день одной из основных причин заболеваемости, потери трудоспособности и смертности населения во всем мире, уступая по численности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и травмам. Злокачественные опухоли связаны с неконтролируемой клеточной пролиферацией, приводящей к большим патологическим изменениям и метастазированию в другие органы и ткани.

Актуальным вопросом является поиск эффективных противоопухолевых препаратов. Многие уже известные современные препараты могут увеличить продолжительность жизни пациентов, однако существенные побочные эффекты этих препаратов обычно ставят под угрозу качество их жизни. Это побудило ряд ученых к поиску эффективных и в тоже время нетоксичных для пациента противоопухолевых препаратов.

Ряд исследований был сосредоточен на биологическом действии фитохимических веществ растительного происхождения, полученных из микроводорослей. Микроводоросли обладают метаболической пластичностью, рядом конкурентных преимуществ по сравнению с высшими растениями. Их способность расти в искусственных условиях

фотобиреакторов, быстрое наращивание биомассы, позволяет говорить о них как о доступном биоресурсе.

В современных условиях микроводоросли используются в качестве источника липидов, белка, полисахаридов, витаминов и антиоксидант, нашедших применение в медицине и фармацевтике. Известна способность микроводорослей усиливать защиту хозяина за счет увеличения количества естественных клеток-киллеров, а также оказывать тормозящий эффект на рост раковых клеток. Микроводоросли обладают избирательностью и широким спектром молекулярных мишеней в организме в отношении раковых клеток. Это создает перспективы для дальнейших разработок биопрепаратов противоопухолевой защиты.

Предполагается, что значительные фармацевтические преимущества могут быть получены от соединения микроводорослей, которые характеризуются селективной реакцией, с широким спектром молекулярных мишеней, таких как противовирусные и противораковые агенты.

Описана противоопухолевая активность микроводорослевых **каротиноидов**, используемая в лечении колоректального рака. Выявлено, что сочетание водорослевых каротиноидов с химиотерапией способствует полной ремиссии, по сравнению с эффектом после применения только химиотерапии. Описана противоопухолевая активность микроводорослевых каротиноидов, используемая в лечении колоректального рака. Выявлено, что сочетание водорослевых каротиноидов с химиотерапией способствует полной ремиссии, по сравнению с эффектом одной только химиотерапии. Хорошо известен **астаксантин**, который является эффективным антиоксидантом, способным предотвращать опосредованную свободными формами кислорода генотоксичность и цитотоксичность. Выявлена способность атаксантина предотвращать клеточную пролиферацию в линиях клеток аденокарциномы желудка человека КАТО-III и SNU-1. Предполагается, что его действие связано с остановкой прогрессии клеточного цикла в фазе G0 / G1. Кроме того, атаксантин способен ингибировать фосфорилирование ERK и усиливать экспрессию p27kip-1, приводя к дозависимой корреляции внеклеточных сигналов регуляции киназного каскада. В последнее время широко изучается фикоэритрин. Результаты экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о том, что противоопухолевый эффект подобных соединений связан с

повышением иммунитета и антиоксидантной способности мышей с опухолями S180, способствуя апоптозу за счет увеличения экспрессии гена протеазы и секреции TNF- α .

Установлено, что микроводоросли богаты **полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК)**, в частности, докозагексаеновой кислотой (ДГК), класса Омега - 3. В клетках рака желудка человека ДГК способствует повышению уровня внутриклеточного цитохрома C, Вах и р53, что приводит к усилению противоопухолевого эффекта путем останова клеточного цикла и уменьшения клеточной пролиферации.

При создании противоопухолевых препаратов из микроводорослей используются их **пептиды**. Например, из зеленой водоросли *Chlorella vulgaris* изолирован пептид, способный ингибировать клетки карциномы желудка после G1 фазы клеточного цикла, с последующим предотвращением роста клеток. Антиоксидантное действие этого пептида выше в 26 раз по сравнению с контрольным соединением. Еще одним потенциальным противораковым средством являются **доластатины**, из цианопрокариот *Lyngbya* sp. и *Symploca* sp. Отмечен их сильный ингибирующий эффект на клеточные линии рака яичника и толстой кишки человека, по сравнению с известными препаратами цитостатиками, такими как паклитаксел или винбластин. Исходя из полученных эффективных результатов производные доластатина 10 были одобрены против трех типов мышинных солидных опухолей, а именно меланомы B16, аденокарцинома ободочной кишки 26 и саркома M5076.

В современных условиях производство достаточного количества ценных соединений, особенно новых продуктов, которые не могут быть произведены диким типом микроводоросли, может быть осуществлено при участии генной инженерии. С помощью генной инженерии удалось индуцировать постоянную ядерную трансформацию на основе различных микроводорослей: *Haematococcus*, *Dunaliella*, *Nannochloropsis*, *Chlamydomonas* и *Phaeodactylum*. Метод Cas9 как инструмент редактирования генома. CRISPR / Cas9 позволяет нокаутирование специфических генов и ядерных генов. Кроме того, он может быть нацелен на неядерный митохондриальный геном. Хотя CRISPR / Cas9 пока применяется к клеточным культурам млекопитающих, нет какой-либо конкретной причины для отсутствия его эффективности в качестве

инструмента редактирования генов для трансформирования любых других организмов.

Таким образом, широкое разнообразие химических компонентов, выделяемых из микроводорослей, и их направленное действие на раковые клетки может стать важным шагом в развитии противоопухолевой медицины будущего.

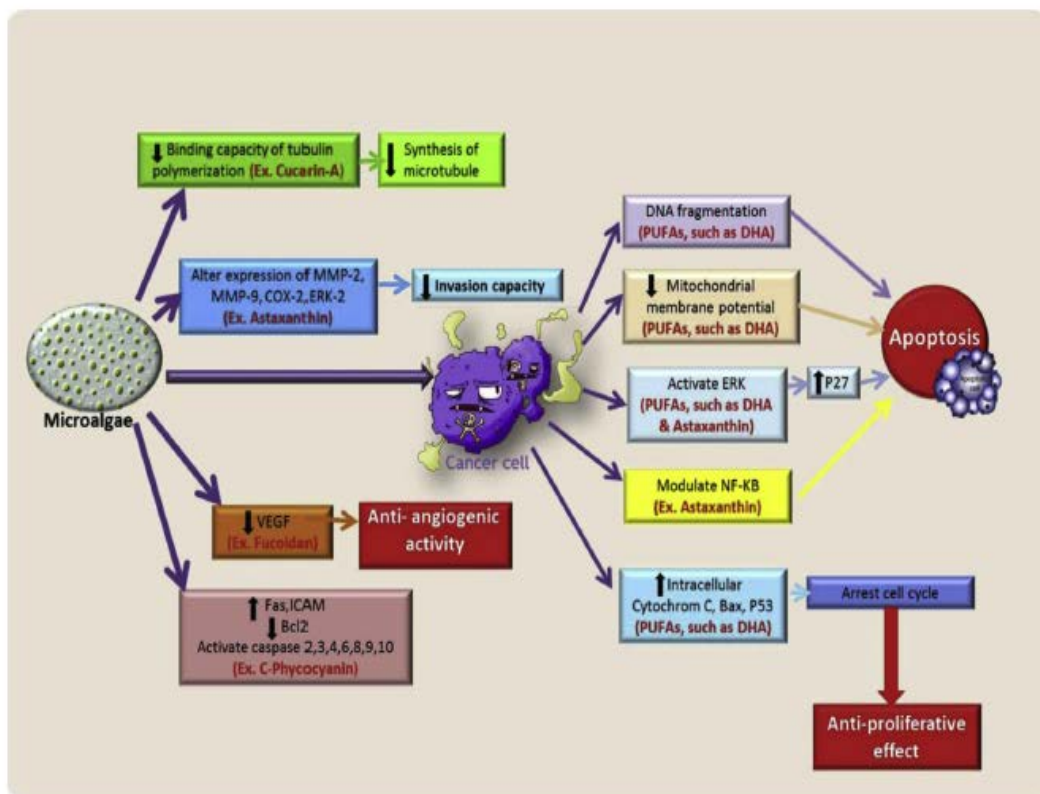


Fig. 2. The possible cellular mechanism/s for the anti-cancerous activity of microalgae, and the possible role for the participated molecules.

ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕЛЛБИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖИНСКИХ ЛИМФОМ

Нечехина К.А., Ульянова В.А., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой неоднородную группу злокачественных опухолей лимфоидной ткани, которые при отсутствии эффективной терапии быстро прогрессируют и приводят к смерти. На долю НХЛ приходится 2,8% от всех злокачественных

новообразований, при этом заболеваемость данной патологией ежегодно увеличивается, а летальный исход наступает у 170 000 больных. Распространенность онкологических заболеваний среди населения растет с каждым годом, эта тенденция абсолютно не зависит от экономического статуса страны или ее социального положения. Россия в 2018 году занимает 5-е место в мире по числу смертей онкологических больных. Число случаев в год: 314 611. Проблема онкологии актуально не только в России, но и во всем мире.

Традиционная системная терапия онкологических заболеваний проводится с помощью цитотоксических химиопрепаратов, благоприятный клинический эффект которых неизбежно сопровождается токсичностью для нормальных тканей и развитием резистентности с потерей клинического эффекта. Поэтому постоянно ведутся разработки новых средств лечения, которые бы более селективно воздействовали на опухолевые клетки и обладали лучшей эффективностью и переносимостью, чем существующие препараты. Одно из самых перспективных направлений в терапии - лечение опухолей с помощью антител.

Цель. Изучить, основываясь на мировом опыте, применение противоопухолевых средств на основе моноклональных антител на примере Ацеллбия, в лечении неходжинских лимфом.

Возможность направленного, селективного воздействия на опухолеспецифичные антигены появилась в конце 1970-х гг. благодаря разработке гибридной технологии получения моноклональных антител – высокочистых препаратов антител против какого-либо одного антигена. По этой технологии получают гибридные клетки путем слияния клеток лимфомы мыши, обладающих способностью к бесконечному делению, и лимфоцитов мыши, иммунизированной соответствующим антигеном. После слияния отбирают одну гибридную клетку, секретирующую необходимые антитела, и размножают ее до культуры, которая и является источником антител. Поскольку все клетки в культуре являются потомками (клоном) одной исходной гибридной клетки, то получаемые антитела называют моноклональными. Моноклональные антитела селективно взаимодействуют только с антигеном, использованным для первичной иммунизации, и благодаря этому они приобрели особое значение как средства направленной терапии. Существует 2 группы моноклональных антител: конъюгированные

и неконъюгированные. Неконъюгированные моноклональные антитела применяют чаще всего. Попадая в организм больного, они прикрепляются к особому белку (антигену) на поверхности раковых клеток и тем самым «помечают» их для иммунной системы. Риск возникновения побочных эффектов сводится к минимуму.

Одним из первых препаратов группы моноклональных антител, предназначенных для лечения НХЛ, стал ритуксимаб (Мабтера®, Ф.Хоффманн-Ля Рош), использующийся с 1997 г. в США и с 1999 г. в России. В 2014 г. в нашей стране был зарегистрирован первый российский биоаналог ритуксимаба под торговым наименованием Ацеллбия®

Активным компонентом препарата Ацеллбия является ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов *in vitro*.

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии, однако продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения) не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Показания к применению Ацеллбия: неходжкинская лимфома

- рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная;
- фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов;
- фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию;
- CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата Ацеллбия или к белкам мыши;
- острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания.

Уже через 24 часа после однократной инфузии биоаналога ритуксимаба уровень CD20-положительных клеток стремительно снижался до практически неопределяемого количества и, в среднем, был равен нулю на всем протяжении наблюдения. В ходе исследования препарат Ацеллбия характеризовался хорошей переносимостью у всех больных. Его применение не вызывало развития тяжелых инфузионных реакций. Применение обоих препаратов не сопровождалось развитием непредвиденных побочных реакций. Исследование иммуногенности не выявило достоверных случаев развития иммунного ответа в отношении используемой терапии ни у одного пациента.

Вывод. Применение российский биоаналога ритуксимаба под торговым наименованием Ацеллбия успешно применяется для лечения пациентов с НХЛ в условиях российской системы здравоохранения и является клинически целесообразным.

Список использованных источников

1. Барышников А.Ю., Иванов П.К., Чмутин Е.Ф. Создание противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител: предпосылки и достижения // Вестник РАМН. – 2004. – Т. 12. – С.10–6.
2. Капланов К.Д., Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М., Иванов Р.А., Черняева Е.В. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. / Современная онкология. 2014. № 2. С. 38-44.
3. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого Российского препарата моноклональных антител – Ацеллбия (Ритуксимаб). Исследования и практика в медицине. 2015г., т. 2, №1, с. 8-12.

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

ФЕНАНТРИПЛАТИН

Никитин З.О., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н. доцент Л.Н. Ландарь

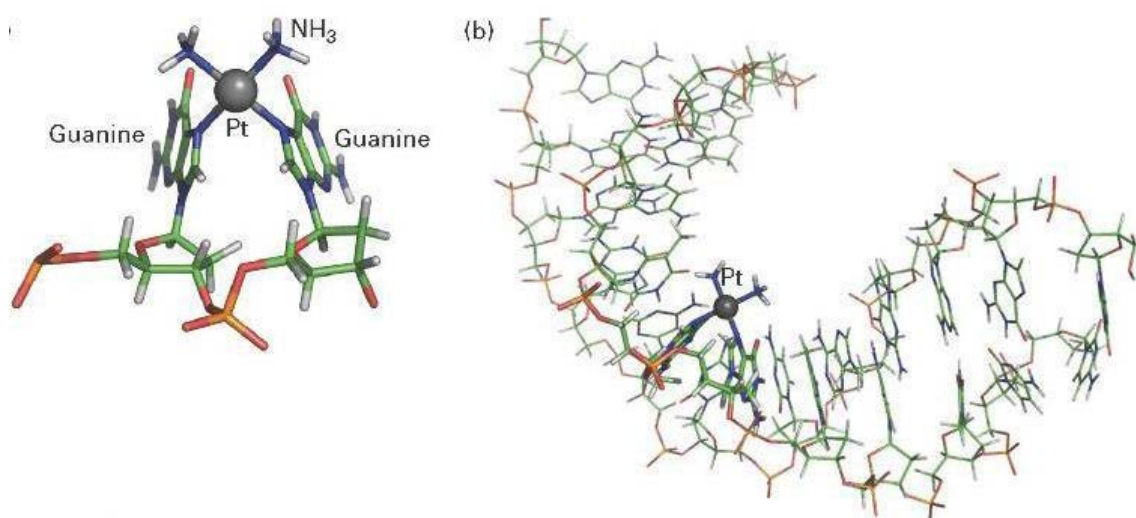
Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Всемирная Ассоциация Здравоохранения приравнивает онкологические заболевания к эпидемии. От этого диагноза заранее никто не застрахован. Смертность от онкологических заболеваний растёт каждый год. Поэтому вопрос о лечении онкологических больных с каждым годом становится все актуальнее.

Химиотерапия препаратами платины – один из наиболее мощных методов борьбы с раковыми заболеваниями. Цисплатин был впервые опробован в 1978 году в США. Он эффективен в первую очередь в отношении рака яичка, но используется также при лечении, лимфомы, рака легких, яичника и некоторых других типов рака. Однако у этой медали есть и обратная сторона: выраженные токсические побочные реакции и формирование опухолевыми клетками лекарственной резистентности.

По словам исследователей Массачусетского технологического института, проводивших испытание нового экспериментального противоопухолевого препарата фенантриплатин, это лекарственное средство показало себя более эффективным, нежели широко используемый ныне цисплатин. Профессор Стивен Дж. Липпард с коллегами предполагают, что фенантриплатин не только лучше уничтожает раковые клетки, он способен также помешать выработке резистентности к препаратам платины.



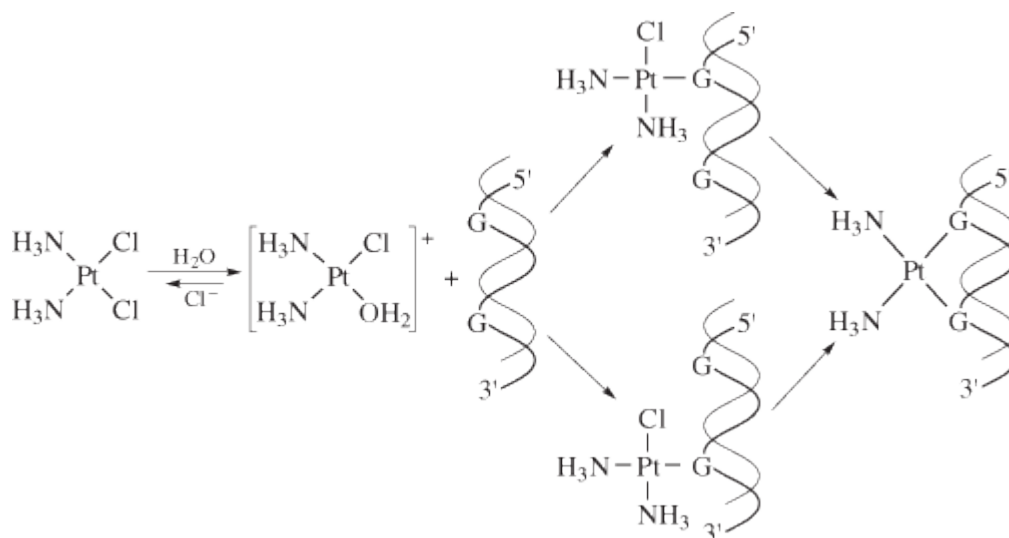
Действие основано на том, что соединение образует комплекс с гуанином, входящим в состав ДНК, тем самым подавляя репликацию. При этом происходит замедление роста опухолевых клеток.

Рисунок 1 – Действие препарата

Основные преимущества фенантриплатина над цисплатином таковы: легче проникает в раковые клетки; ингибирует транскрипцию. Цитостатическое действие платиновых препаратов основано на образовании в ДНК внутрицепочечных продольных и поперечных связей, препятствующих ее репликации. Это обусловлено самой химической структурой данных лекарственных средств: в центре расположен атом платины, связанный с двумя аммониевыми лигандами и двумя ионами хлора. Весь этот комплекс имеет отрицательный заряд, но когда он проникает в раковую клетку, то гидролизуется с замещением хлорид-ионов на ОН-группы и приобретает положительный заряд. ОН-группы

могут с легкостью вытесняться, позволяя платиновому комплексу атаковать ДНК раковых клеток.

Относительно высокая концентрация хлоридионов в цитоплазме препятствует замещению хлора в цисплатине на воду; однако в клеточном ядре, где концентрация хлорида существенно ниже, происходит акватация – постадийное замещение хлоридионов молекулами воды. В результате образуются заряженные аквакомплексы. Далее происходит встраивание платинового комплекса в ДНК, вода при этом замещается основаниями ДНК, образующими связь с платиной через атомы азота. Расстояние между сшиваемыми платиной N7-смежных гуанинов или гуанина и аденина в одной нити ДНК хорошо соответствует геометрии именно цис-изомера – в обоих случаях это порядка 3,3 А. Инертный шестичленный цикл в карбоплатине практически не способен к акватации. Превращение карбоплатина в соединения, активно реагирующие с ДНК, происходит более интенсивно в клетках, чем в плазме крови, что указывает на участие клеточных эстераз в разрушении дикарбоксилатного лиганда препарата.



В 2008 году группа ученых под руководством Липпарда изучали пириплатин. Этот препарат практически идентичен цисплатину за одним исключением: один из ионов хлора замещен шестичленным пиридиновым кольцом, включающим пять атомов углерода и один атом азота. Однако его эффективность была ниже, чем у цисплатина и оксалиплатина, другого противоопухолевого средства, одобренного Управлением по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания (США).

Опыты с пириплатином навели их на мысль о целесообразности использования в онкологии платиновых соединений с большими кольцами. По их мнению, такая особенность химической структуры позволит в большей степени блокировать транскрипцию ДНК опухолевых клеток. Так, методом проб и ошибок, они и пришли к фенантриплатину.

Также в настоящее время используются препараты:

- Цисплатин (особенно используется при раке яичек и легкого), но он часто вызывает почечные повреждения;
- Карбоплатин – это второе поколение платиновых препаратов, имеет значительно меньший токсический эффект на почечные структуры;
- Оксалиплатин – представитель третьего поколения, наиболее эффективен при толстокишечном раке, он не токсичен для почек, но способен вызывать невропатии.

В исследовании использовалось 60 типов раковых клеток, при этом фенантриплатин был от 4 до 40 раз лучше в зависимости от типа клеток, чем цисплатин. Таким образом, новый препарат можно будет применять в тех случаях, когда цисплатин бессилен. Еще один важный момент. Некоторые опухолевые клетки способны формировать устойчивость к действию цисплатина. Эти клетки содержат серосодержащий компонент – глутатион, который инактивирует цисплатин еще до момента связывания его с ДНК. Объемное трехчленное кольцо, входящее в структуру фенантриплатина, как раз таки и защищает платиновый комплекс от сторонней атаки.

Заключение

В определенных химических формах, платина может ингибировать деление живых клеток. Это свойство используется в медицинских препаратах, которые помогают лечить рак – карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин. Используются при злокачественных опухолях головы и шеи, раке шейки и тела матки, мочевого пузыря также для лечения рака молочной железы. Помогает при меланоме и ретинобластоме, при саркомах мягких тканей и костей.

Так как к цисплатину у опухолевых клеток развивается резистентность, на его замену пришел препарат фенантриплатин. В результате проведенных экспериментов, препарат фенантриплатин показал отличные результаты,

данный препарат обладает очень мощным эффектом и является экспериментальным, поэтому его используют в очень тяжелых случаях.

Список использованных источников

1. J. Reedijk // The mechanism of action of platinum anti-tumor drugs. // Pure & Applied Chemistry, 1987, vol. 59, № 2, pp. 181-192.
2. A. Pasini, F. Zunino // New cisplatin analogues – on the way to better antitumor drugs. // Angewandte Chemie International Edition English, 26, pp. 615-624.

**К ВОПРОСУ О ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Резбаева Д.А., 2 курс, Жданов Р.Р., 4 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Актуальность. В настоящее время стремительное развитие биотерапии не позволяет сместить с позиции основной метод лечения онкозаболеваний химиотерапию. Существует более 100 противоопухолевых лекарственных препаратов, и ежегодно в онкотерапию поступают новые средства, расширяя возможности борьбы с грозным заболеванием. Актуальность темы заключается в комплексном подходе по своевременному и полному информированию о последних противоопухолевых препаратах и методах их использования. Противоопухолевые препараты перорального применения являются самым естественным и удобным способом введения лекарств в организм человека. Пероральные лекарственные формы наиболее распространены благодаря относительной простоте их производства, удобству пользования, точности дозирования и высокой стабильности. Однако большинство лекарственных веществ разрушаются под действием среды ЖКТ, что делает невозможным использование перорального пути введения. В данном литературном обзоре рассмотрена одна из основных групп онкофармпрепаратов – противоопухолевые препараты растительного происхождения, которые эффективны при приеме внутрь.

Цель исследования заключается в рассмотрении, анализе и итоговом обобщении информации о группе противоопухолевых препаратов

растительного происхождения, выпускаемых в лекарственной форме для внутреннего применения.

Методы: аналитический, статистический.

Результаты. Группа противоопухолевых препаратов растительного происхождения представлена веществами, объединенными в две подгруппы: алкалоиды барвинка и их аналоги, подофиллотоксины и синтетические производные.

Долгое время алкалоиды барвинка (винбластин и винкристин) применялись в практике противоопухолевой терапии только для внутривенного пути введения, так как субстанции препаратов разрушаются при приеме внутрь. Оба представителя данной группы сходны по химической структуре, но различаются по спектру противоопухолевого действия и обладают разными побочными эффектами.

Новый препарат винорелбин является полусинтетическим производным винбластина, однако французской фирме удалось создать кроме инъекционных пероральную форму. Выпускается он в виде мягких желатиновых капсул, содержащих вязкий, прозрачный раствор. Пероральная форма винорелбина обеспечивает быструю абсорбцию вещества из ЖКТ, абсолютная биодоступность (C_{max}) достигается в среднем за 3ч.

Выводы. В данном исследовании рассмотрена одна из основных групп онкофармпрепаратов – противоопухолевые препараты растительного происхождения, которые эффективны при приеме внутрь. Создание перорального противоопухолевого лекарственного препарата процесс, требующий комплексного подхода к решению вопросов о безопасности, биодоступности, точности дозирования и таргетности терапии.

Список использованных источников

1. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Особенности создания лекарственных форм противоопухолевых препаратов для парентерального применения // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – Т. 2, №11. – С. 96–110.
2. Орлова О.Л., Николаева Л.Л., Король Л.А., Дмитриева М.В., Полозкова А.П., Ланцова А.В., Гулякин И.Д., Оборотова Н.А. Современные онкопрепараты для внутреннего применения // Фармация и фармакология. – 2018. – №6(5). – С. 440-461.

ЛАКТАПТИН – БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ ПЕПТИД ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Сайденова А.А, Сырых А.А, 2 курс

Научный руководитель – к.б.н., доцент И.В Карнаухова

Кафедра биологической химии

Оренбургский государственный медицинский университет

Актуальность. Одним из активно развивающихся направлений поиска новых противораковых лекарственных средств является создание противоопухолевых препаратов на основе природных белков и пептидов, способных вызывать апоптотическую гибель раковых клеток и селективно подавлять рост опухоли. Недавние исследования позволяют выделить среди таких пептидов лактаптин женского молока.

Цель: Изучение механизма действия потенциального противоопухолевого препарата – рекомбинантного аналога природного белка из молока человека лактаптина (RL2).

Материалы и методы. Обзор и анализ научной литературы

Лактаптин – пептид, полученный в результате протеолитического расщепления каппа казеина человеческого молока. Участвует во включении программы гибели клеток, фрагментации генетического материала, подавления метастазирования, цитотоксичности для раковых клеток, а также активации каспаз. Наиболее выраженными биохимическими механизмами, запускающими программу гибели клеток, были отмечены: активация каспаз, изменения цитоплазматической мембраны и диссипация митохондриальной мембраны.

Пептид способен проникать в клетку несколькими путями. Активация каспаз лактаптином может быть вызвана производством активных форм кислорода. Внешний путь активации осуществляется через мембранные рецепторы. Он начинается с приема сигналов от пептида на рецептор смерти; пептид в этом случае служит для него лигандом.

Активация рецептора смерти приводят к превращению прокаспаз 8 и 9 до каспаз 8 и 9 и активации каспазы 7, что в конечном итоге приводит к апоптозу.

Противоопухолевое действие лактаптина также выражается в его способности ингибировать метастазирование.

Исследование действия лактапина на раковых клетках эндометрия показало, что пептид проявляет цитотоксическую активность к раковым клеткам с их последующим апоптозом.

Усиление действия лактапина происходит при помощи опухолевых белков, что значительно увеличивает его специфичность и, следовательно, усиливает его общий терапевтический эффект.

Вывод: Более детальное исследование механизмов действия лактапина позволит использовать его в качестве индивидуального противоракового агента или в составе комплексной терапии. Но уже сейчас лактапин можно рассматривать как перспективный мощный инструмент в борьбе с раком.

ГЕРЦЕПТИН В ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Семенова К.А., 4 курс

Научные руководители – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь,

к.м.н., доцент Н.В. Бучнева

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Герцептин (трастузумаб) – рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором HER2/neu на поверхности опухолевых клеток многих солидных опухолей.

В настоящее время герцептин занял прочную позицию в лечении рака молочной железы. Он разрешен к клиническому использованию в монотерапии у больных с HER-2/neu+ метастатическим раком молочной железы в II–III линии самостоятельно, а также в комбинации с цитостатическими агентами у больных, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатического рака [1].

Международная группа по изучению рака молочной железы (Breast International Group – BIG) и компания Рош сделали совместное заявление о том, что положительное влияние трастузумаба на больных раком молочной железы на ранних стадиях с гиперэкспрессией HER2 сохраняется еще в течение нескольких лет после прекращения лечения. Его высокая эффективность связана с механизмами действия антител к HER2/neu. Они не только вызывают иммуноопосредованную цитотоксичность, но непосредственно блокируют пролиферацию и вызывают апоптоз в HER2/neu

положительных клетках. Для герцептина показана также антиангиогенная активность. Он ингибирует синтез TGF- β , ангиопоэтина-1, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и, возможно, VEGF. Кроме того, он индуцирует синтез тромбоспондина-1 (ингибитор ангиогенеза).

Этот препарат обычно хорошо переносится больными. Озноб, повышение температуры тела, астения наблюдаются обычно после первого введения, в дальнейшем их частота снижается и не превышает 5%. После первого введения могут возникнуть также острые инфузные реакции (одышка, анафилаксия) с частотой 3:1000, крайне редко они могут представлять опасность для жизни. Лечебные мероприятия дают быстрый эффект. В дальнейшем лечение Герцептином может быть продолжено с премедикацией, что обеспечивает безопасность лечения.

В февральском номере журнала LANCET за 2017 год исследователями (Cameron D., Piccart-Gebhart M., Gelber R. et al.) были представлены результаты сравнения общей выживаемости и безрецидивной выживаемости среди пациенток с HER2-позитивным РМЖ (HER2+ РМЖ), получивших трастузумаб адъювантно в течении 1-го и 2-х лет и пациенток группы контроля (тех пациенток, которым препарат в адъювантной терапии не назначался) [2]. Медиана наблюдения составила 11 лет. В анализ были включены 5099 пациенток HER2+ РМЖ:

- получавших трастузумаб адъювантно в течении 1 года (n=1702);
- получавших трастузумаб адъювантно в течении 2-х лет (n=1700);
- не получавших трастузумаб группа наблюдения (n=1697)

Всего у 2571 (50%) пациенток HER2+ РМЖ в опухоли определен положительный статус рецепторов эстрогенов (ER+) и у 2528 (50%) пациенток – рецепторный статус эстрогенов был негативным РМЖ (ER-). Адъювантную гормонотерапию получали 2370 (92%) из 2571 пациенток с ER+HER2+ РМЖ. Большинство больных получали адъювантную химиотерапию, но 563 (11%) также подверглись и неoadъювантной химиотерапии, включавшей антрациклиновые антибиотики и таксаны.

Результаты 10-летней безрецидивной выживаемости больных HER2+РМЖ:

– общая популяция больных HER2+ РМЖ (n=5099): в группах 1-годового и 2-годового адъювантного трастузумаба vs наблюдение составила 69% vs 69% vs 63%;

– больные HER2+ER2+PR+ РМЖ (n=2571): в группах 1-годового vs 2-годового адъювантного трастузумаба vs наблюдение – 72% vs 70% vs 66%;

– больные HER2+ER2-PR- РМЖ (n=2528): в группах 1-годового vs 2-годового адъювантного трастузумаба vs наблюдение – 67% vs 67% vs 59%.

Результаты 12-летней общей выживаемости больных HER2 +РМЖ:

– общая популяция больных HER2+ РМЖ (n=5099): в группах 1-годового и 2-годового адъювантного трастузумаба vs наблюдение составила 79% vs 80% vs 73%;

– больные HER2+ER2+PR+ РМЖ (n=2571): в группах 1-годового vs 2-годового адъювантного трастузумаба vs наблюдение – 81% vs 81% vs 76%;

– больные HER2+ER2-PR- РМЖ (n=2528): в группах 1-годового vs 2-годового адъювантного трастузумаба vs наблюдение – 78% vs 79% vs 70%.

Герцептин является высокоэффективным препаратом направленного действия для лечения больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu. В большом количестве клинических исследований идет изучение эффективности Герцептина при других злокачественных опухолях, имеющих гиперэкспрессию HER2/neu по данным ИГХ или FISH.

Список использованных источников

1. Bangemann N., Burstein H., Harvey V., et al Trastuzumab A Review of its Use in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Overexpressing HER2. *Drugs* 2002; 62(1), 209–243.
2. Cameron D., Piccart-Gebhart M., Gelbe R. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // *Lancet*. – 2017. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. [Epub ahead of print].
3. Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol.353. – P.1659–72.

ХИМИОТЕРАПИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Столяр И.А., Сайфутдинов Ф.Р., Терехов Н.В., 4 курс

Научный руководитель – ассистент Е.А. Логинова

Кафедра акушерства и гинекологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Злокачественные новообразования у беременных женщин очень редкая вещь. Однако частота злокачественных новообразований растет среди беременных после 30 лет, и это приводит к ряду осложнений, как со стороны матери, так и плода. Смертность среди данной категории населения также растет. Часть исследователей связывает такие случаи с поздним планированием беременности и, таким образом, это все ведет к увеличению вероятности озлокачествления текущих заболеваний у беременной, либо возникновения мутаций и изменений в клетках.

Сложность данной проблемы состоит в том, что ведение данных пациенток часто связано с рядом последствий как для беременной, так и врача. Главным фактором в развитии патологии является нарушение процессов формирования и функционирования яйцеклеток, а также процесса беременности в целом. После противоопухолевого лечения у большинства женщин развивается истощение яичников, и как следствие бесплодие[2].

Тератогенное действие цитостатиков установлено давно, и большинство из этих препаратов могут в 2–3 и более раза увеличить риск врожденных пороков развития по сравнению с нормальной популяцией. Но в одних ситуациях пренатальное воздействие цитостатиков может не иметь заметного влияния на плод и дальнейшее здоровье ребенка, а в других возникают тяжелые аномалии, самопроизвольные аборты или перинатальная гибель плода. Достоверно неизвестны все механизмы действия химиотерапии на плод, однако есть предположения, которые связаны с механизмом действия и побочными эффектами определенных групп препаратов. В проведенном исследовании оценивалось влияние одних и тех же химиопрепаратов, в одни и те же сроки беременности у женщин с двойнями. В результате у беременной двойней наблюдались различные клинические проявления патогенного действия химиопрепаратов. Один ребенок из двойни имел множественные пороки развития, в то время как другой был совершенно здоров [1].

Назначение химиотерапии в течение второго и третьего триместра беременности относительно безопасно, т.к. процессы органогенеза уже завершены. Если же воздействие химиотерапии происходит в период имплантации, то срабатывает феномен «все или ничего». Со 2-й по 8-ю нед. беременности риск врожденных аномалий составляет до 20%.

В литературе имеются данные о проведении химиотерапии в первом триместре беременности. В исследовании А. Aviles et al. 54 пациентки получали химиотерапию в первом триместре, однако увеличения числа врожденных аномалий развития не было. Авторы объясняют это, во-первых, различиями функционирования почечной и печеночной систем и процессов метаболизма. Во-вторых, плацента является барьером и защищает плод. Для многих используемых химиопрепаратов рассчитаны минимальные концентрации, проникающие к плоду [3].

Среди тератогенов, нарушающих обмен фолиевой кислоты, особенно опасны аминоптерин и метотрексат. Прием этих препаратов во время беременности влечёт за собой выкидыш, а у доношенных плодов в 25% случаев наблюдаются аномалии лицевой части черепа, включая нарушение окостенения черепа. К тератогенам, которые оказывают прямое действие на эмбрион, относятся алкилирующего типа цитостатики (циклофосфамид). Действие циклофосфана может привести к образованию дефектов пальцев, прерыванию беременности. Аномалии могут быть не только из-за непосредственного повреждения лекарственным средством развивающейся ткани эмбриона, но и из-за нарушения фетоплацентарного кровотока при введении сосудосуживающих или гипотензивных средств.

Родоразрешение часто планируют на наиболее благоприятный период, в который все функции и системы в организме матери находятся в оптимальном состоянии. Необходимо тщательное наблюдение за плодом, после таких родов и беременности.

Масштабы и серьезность воздействия лекарственных препаратов на развитие или жизнеспособность плода в основном определяются его гестационным возрастом, активностью препарата и полученной дозой [4,5].

Таким образом, откладывание адекватной терапии может привести к быстрому прогрессу онкозаболевания. А прерывание беременности, которая может быть последней, может не улучшить прогноз заболевания. Поэтому ведение беременности у женщин с онкологическими заболеваниями должно

быть командной работой онколога, акушера-гинеколога, онкогематолога, генетика, психолога и репродуктолога.

Список использованных источников

1. Abdel-Hady E.-S., Hemida R.A.-H., Gamal A. et al. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 286. № 2. P. 283–286.
2. Byrd B.F. Jr, Bayer D.S., Robertson J.C., Stephenson S.E. Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation // Ann. Surg. 1962. Vol.155. № 6. P. 940–947.
3. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero // Cancer. 2006. Vol. 107. № 6. P. 1219–1226.
4. Stensheim H., Moller B., van Dijk T. et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 1. P. 45–51.
5. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 4. P. 683–689.

**АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЛИ
ЭФФЕКТ ПЛАЦЕБО?**

Столяр И.А., 4 курс, Никогосян А.Р., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент С.В. Сердюк

Кафедра фармакологии

Оренбургский государственный медицинский университет

Всем известным свойством опухолевых клеток является ангиогенный рост. Он обеспечивает им рост, инвазию и метастазирование. Без вновь возникших сосудов первичная опухоль не может расти дальше, так как нарушиться соотношение роста – васкуляризации и произойдет преждевременный распад опухоли.

Ангиогенез является нормальным физиологическим процессом в организме, однако он характерен и для патологических процессов.

Продукция проангиогенных факторов макрофагами вносит определенный вклад в индукцию опухолями ангиогенеза и подавляется

тиол-содержащими средствами, которые применяют обычно для лечения артрита [1].

Преимущество препаратов, подавляющих ангиогенез, по сравнению с традиционными методами лечения, представляется вполне очевидным. Во-первых, подобные препараты не приводят к появлению множественных генетических изменений в нормальных клетках, и, как следствие, вторичных опухолей. Как и любая другая группа препаратов антиангиогенные средства должны быть эффективны в широком спектре опухолей. При этом они должны обладать способностью избирательно поражать «плохие» клетки, и в тоже время, сохранять нормальными «здоровые» клетки организма.

Данная группа препаратов способна проникать через эндотелии и далее поступать в кровоток. При этом системное применение антиангиогенных препаратов задерживает рост и развитие мелких метастатических опухолей. Однако, главным условием для разработки этой группы препаратов является безопасность и снижение риска осложнений вовремя и после применения антиангиогенных препаратов [2].

Механизм действия включает два основных направления:

Ингибируют передачу ангиогенных сигналов эндотелиальным клеткам (антагонисты факторов роста эндотелия, ингибиторы продукции ангиогенных факторов, миграции эндотелиальных клеток);

Ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток (маримастат, батимастат, SU 6661 и другие);

Сунитиниб одновременно ингибирует рецепторы различных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. В большинстве опухолей повышается концентрация VEGF – фактора роста эндотелия сосудов, что сопровождается усилением инвазивности, склонностью к рецидивам.

Бевацизумаб специфически связывается с VEGF и предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности эндотелиоцитов. Несмотря на разные механизмы действия, оба препарата используются в комплексном лечении злокачественных опухолей и зарекомендовали себя как одни из самых эффективных препаратов группы ингибиторов ангиогенеза.

Сунитиниб и бевацизумаб зарегистрированы на территории РФ под торговыми названиями Сутент (Италия) и Авастин (Швейцария) соответственно. В ряде научных работ показано, что применение

ингибиторов ангиогенеза как в первой, так и во второй линии терапии онкологических заболеваний способствует увеличению срока беспродвижного течения и общей выживаемости пациентов. По данным клинических исследований, продолжительность жизни у больных, принимавших бевацизумаб в комбинации с иринотеканом, кальция фолилатом или интерфероном альфа 2-а увеличилась в среднем на 6 месяцев, также увеличивается период ремиссии заболевания. Применение бевацизумаба в комбинированной лекарственной терапии приводит к стабилизации состояния пациентов и сопровождается небольшой частотой токсических реакций. «Светлый» промежуток стабилизации после отмены бевацизумаба продолжался от 1,5 до 6 месяцев [3].

Пазопаниб (Pazopanib, Votriient, компания GlaxoSmithKline) – тирозинкиназный ингибитор всех рецепторов VEGFR, PDGF-а, c-kit. Избирательность действия этого препарата на указанные мишени выше таковой других уже разрешенных к использованию таргетных препаратов.

Таким образом, терапия инновационными таргетными препаратами с целью подавления патологического ангиогенеза в опухолевых очагах является наиболее патогенетически обоснованной и эффективной. В современном арсенале врача-онколога имеется целый ряд противоопухолевых антиангиогенных препаратов для лечения распространенного рака почки, рака толстой кишки, гастроинтестинальных опухолей, нейроэндокринных опухолей, а также для таргетной терапии гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, медуллярного рака щитовидной железы, саркомы мягких тканей, глиобластом.

Список использованных источников

1. «Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний». Степанова Е.В. Журнал «Практическая онкология» Т.3, №4 – 2012, с.246 – 252.
2. «Механизм ангиогенного действия препарата, содержащего гены HGF и ангиопоэтина-1 для восстановления сосудов в ишемизированных тканях». Семина Е.В., Рубина К.А., Болдырева М.А., Дыйканов Д.Т., Макаревич П.И., Парфенова Е.В., Акопян Ж.А., Ткачук В.А. Сборник «Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – 2017, с. 895.

3. «Современное состояние антиангиогенной терапии. Целевая терапия без мишени?». Жуков Н.В. Журнал «Практическая онкология» Т.8, №3 – 2014. С.164 – 173.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Тулинцев В.А., Колесникова Е.А, Крапивина А.И., 5 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Е.А. Лопина

Кафедра госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского

Оренбургский государственный медицинский университет

Основные задачи поддерживающей терапии – интенсивная реабилитация, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе. К настоящему моменту разработано 15 направлений поддерживающей терапии, в частности:

- иммунокоррекция;
- профилактическая иммунизация;
- снятие болевого синдрома;
- контроль тошноты и рвоты;
- алиментарная и психологическая поддержка больного;
- оказание экстренной и неотложной помощи при специфических критических ситуациях;
- контроль инфекционных осложнений;
- лечение и профилактика реакции «трансплантат против хозяина» [1].

Поддерживающая терапия проводится параллельно с химиотерапевтическим лечением и дает возможность контролировать главные токсические проявления лечения. В поиске оптимального баланса между проявлениями болезни и отрицательными симптомами лечения нередко появляется необходимость корректировать схемы химиотерапии (уменьшать дозы химиопрепаратов вплоть до отмены, разделять однодневные дозы препарата на несколько дней, увеличивать межкурсовые интервалы лечения, заменять препарат на менее токсичный аналог и пр.) [2].

Самой неприятной жалобой онкологически больных пациентов является боль. Остановимся на данной проблеме поподробнее.

Наиболее простым и доступным для больных и для врачей всех специальностей является метод фармакотерапии. Знание фармакологии анальгетиков может сделать эффективной терапию раковой боли. Лечение должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей больного, а применение лекарственной терапии, анальгетиков, нейрохирургических, психологических и поведенческих методов – в полном соответствии с его потребностями. Доказано, что лекарственные средства эффективны у 80% больных при правильном их применении: каждый больной получает нужный ему препарат в адекватной дозе через правильно выбранные интервалы времени.

В настоящее время в терапии боли применяют ненаркотические и наркотические анальгетики по трехступенчатой схеме ВОЗ, состоящей из последовательного применения анальгетиков с возрастающей силой действия в сочетании с адьювантной терапией по мере увеличения интенсивности боли. Одновременно с назначением обезболивания необходимо начать терапию опухолевого процесса.

Достижение адекватного обезболивания определяется 3 основными правилами:

1. Выбирать препарат, устраняющий или заметно уменьшающий боли за 2–3 дня.

2. Назначать анальгетики строго по часовой схеме, т.е. очередную дозу препарата больной должен получать до прекращения действия предыдущей дозы.

3. Прием обезболивающих препаратов должен происходить по «восходящей» – от максимальной слабодействующей дозы до минимальной сильнодействующей. При подборе больному анальгетика и начальной дозы следует учитывать: общее состояние, возраст, степень истощения, интенсивность боли, ранее применявшиеся обезболивающие средства и их эффективность, состояние функции печени, почек, степень усвоения препарата, особенно при оральном пути введения [3].

Оценка продолжительности возможной жизни больного не должна влиять на выбор анальгетика. Независимо от стадии заболевания и прогноза пациенты с сильной болью должны получать сильные обезболивающие препараты. Использование наркотических анальгетиков остается самым распространенным, простым и эффективным в

купировании сильной боли. Правильно подобранная доза – это доза, дающая хороший эффект. Использование опиоидных анальгетиков сопряжено с развитием физической зависимости от них и толерантности к ним. Это нормальные фармакологические реакции на продолжающееся введение этих препаратов. Больные с устойчивым болевым синдромом могут принимать одну и ту же эффективную дозу на протяжении многих недель и даже месяцев. Безусловно, чрезмерная обеспокоенность проблемой психической зависимости приводит к тому, что врачи и пациенты применяют опиоиды в недостаточно высоких дозах, что не приводит, к сожалению, к облегчению боли. Необходимо оценивать эффективность лечения каждые 24 часа и адаптировать дозы в соответствии с состоянием больного, эффективностью анальгезии и силой побочных явлений [4].

Между фиксированными введениями препаратов морфина по необходимости («прострел» боли) применяют анальгетик короткого действия, например, просидол, который используют и с целью предупредить планируемую боль (болезненная процедура, эндоскопическое исследование), и другие болезненные кратковременные манипуляции, а также для контроля любой новой боли.

Коэффициент перерасчета опиоидов определить достаточно сложно, поэтому рационально назначать наркотические анальгетики по «восходящей лестнице» – промедол, омнопон, морфин [5].

Список использованных источников

1. III белорусская научная конференция онкологов; Полымя – М., 2015 г. – 368 с.
2. Shovan Dutta and Kamalesh Roy Cervical Cancer – A Bio-informatics Approach: моногр. ; LAP Lambert Academic Publishing – М., 2012. – 584 с.
3. А. Чернышова, Л. Коломиец und Н. Бочкарева Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом: моногр. ; LAP Lambert Academic Publishing – М., 2011. – 272 с.
4. Accomplishments in Cancer Research 1986; J. B. Lippincott Company – М., 2016 г. – 320 с.
5. Альбицкий Игорь Прогноз осложнений лучевой терапии рака простаты: моногр.; LAP Lambert Academic Publishing – М., 2012. – 108 с.

АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Умбитбаева С.А., Муханов Ж.Ж., Абузяров А.Ю., 3 курс
Научные руководители – д.м.н., профессор Д.Ю. Коновалов,
к.м.н., доцент С.В. Сердюк
Кафедра фармакологии
Оренбургский государственный медицинский университет

На долю рака шейки матки (РШМ) в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями (ЗН) приходится 5,3% (5 место). В Оренбургской области в 34% (34,4% в РФ) это заболевание диагностируется в III-IV стадиях [1], что требует комплексных методов лечения, включая специализированную лекарственную терапию. Возможным вариантом лечения больных IB2 и IIA2 стадий РШМ является химиолучевое лечение по радикальной программе [2].

Был проведен анализ отобранных методом слепой выборки выписок из стационарных и амбулаторных карт 66 пациенток с плоскоклеточным РШМ, взятых на учёт в 2017 году в ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». Возраст женщин был равен от 20 до 80 лет. Большинство заболевших (60%) имело возраст от 31 до 50 лет.

Ia стадия РШМ установлена у 26% пациенток. Стадия Ib выявлена у 15%, 2a – у 7,6% пациенток. Большинство пациенток обратилось в онкологический диспансер на более поздних стадиях (2b стадия – 15,5%, 3a – 16,7%, 3b – 19%, IV – 7%). Лечение по радикальной программе получили 40,9% пациенток. В этом числе 24% получили неoadъювантную терапию, включавшую схемы с препаратами доксорубицин и цисплатин. Адъювантная и паллиативная терапии включали такие препараты, как цисплатин, гемзар, циклофосфан. В ходе диспансерного наблюдения 30% пациенток после проведенного лечения составили группу условно радикально излеченных. У 13% наблюдался регресс опухолевого роста, стабилизация опухолевого процесса – у 25%. Прогрессирование опухолевого роста отмечено у 22% пациенток, а летальные исходы к исходу года в 10%.

В результате проведенного исследования было выявлено, что эффективность лечения плоскоклеточного РШМ достаточно высока при выявлении в ранней стадии. Паллиативная терапия была эффективной у 38% пациенток.

Список использованных источников

1. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 – с. 250.
2. Рак шейки матки. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии. http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%С2%A0-%20projects2018/rak_sheiki_matki_pr2018.pdf.

БАД ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шукумова Ж.Б., Галимова Л.Н., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.А. Бархатова

Кафедра общей и коммунальной гигиены

Оренбургский государственный медицинский университет

По меньшей мере, одна треть всех случаев заболевания раком предотвратима. Профилактика предлагает самую эффективную долгосрочную стратегию для борьбы с раком.

Профилактикой онкологических заболеваний является не только отказ от вредных привычек, своевременная диагностика и лечение предраковых состояний, но и правильное сбалансированное питание с контролем потребления БАДов.

Актуальность выбранной темы состоит в том, что БАДы могут занять достойное место в профилактике и комплексной терапии онкологических заболеваний. В настоящее время, БАДы являются наиболее доступным способом профилактики – их употребление распространено повсеместно, среди различных слоев населения.

Потребность онкологических больных в микронутриентах (витаминах, минералах и фитоконпонентах) повышена как следствие изнуряющего характера болезни и лечения.

Наиболее эффективные биологически активные добавки, применяемые для профилактики и лечения рака, можно разбить на несколько обширных категорий: антиоксиданты, гормоны, жирные кислоты, ферменты (энзимы).

Под воздействием многих средств химиотерапии или лучевой терапии в организме возникают свободные радикалы и соединения, реагирующие с кислородом, которые разрушают раковые клетки. Антиоксидантные пищевые добавки, принятые в больших дозах, нейтрализуют их, и эффект разрушения опухоли может быть слабее. Ни одного клинического исследования с достаточным количеством пациентов и достаточной длительностью периода наблюдения с целью изучения совместного воздействия антиоксидантов и химиотерапии или лучевой терапии на ткань опухоли не проводилось [1].

Омега-3-жирные кислоты – усиливающее эффект химиотерапии воздействие, поскольку они снижают сопротивляемость раковой клетки лечению. Повышают сопротивляемость организма воспалениям и ограничивают образование раковых метастаз.

Витамин С – защищает печень от возникновения метастаз, активирует процессы разрушения раковых клеток, помогает отделить раковые клетки от нормальных клеток, обезвреживает проникшие в организм канцерогены, замедляет возникновение и развитие новых раковых клеток, связывает свободные радикалы в межклеточном пространстве, способствует регенерации здоровых клеток. Идея о противораковых свойствах витамина С восходит к исследованию, выполненному Линусом Паулингом и Юэном Кэмероном в 1970-х, в ходе которого было обнаружено, что качество жизни терминальных онкологических больных, принимавших по 10 мг витамина С в день, было лучше, а выживаемость выше, чем у больных, которые не получали витамина С. К сожалению, вскоре было установлено, что группы обследуемых были несопоставимыми, в результате чего выводы были признаны спорными. Согласно данным исследований, опубликованным в 2008 году Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна и Кеттеринга, противораковый эффект противоопухолевых препаратов снижался на 30–70%, если их применению предшествовал прием витамина С [4].

Выяснилось, что витамин С защищает митохондрии клеток от повреждений, однако прямой или косвенной целью всех противоопухолевых лекарств является повреждение митохондрий раковых клеток. Также

существуют данные, что витамин С накапливается в раковых клетках в большем количестве, чем в нормальных клетках.

Витамин D – замедляет рост поврежденных клеток, способствует их умерщвлению, препятствует ангиогенезу. Поддерживает сохранение целостности здоровых тканей. Способствует дифференциации опухолевых клеток от нормально функционирующих клеток. Усиливает противораковое воздействие многих препаратов для химиотерапии.

Витамин E – наиболее эффективен в форме сукцината, препятствует высвобождению фактора роста эндотелия сосудов VEGF и возникновению метастаз, укрепляет эндотелий кровеносных сосудов. Больше в нем нуждаются больные раком кожи и раком молочной железы.

Витамин A – обладает химиопрофилактическим эффектом на многие типы рака, влияет на деление раковых клеток, их развитие, связи и закрепление в организме. Противораковый эффект может проявиться только у людей, страдающих от дефицита витамина A [2,3].

Витамин B3 – обильное употребление снижает риск опухолей ротовой полости.

Витамин B6 – дефицит в пище может повысить риск опухоли предстательной железы. В больших количествах помогает снизить риск рака легких.

Кальций – защищает организм от рака ободочной и прямой кишки, снижает риск рецидива аденом. Помогает снизить вероятность рака матки и молочной железы.

Цинк – дефицит цинка в организме ослабляет функционирование механизмов репарации ДНК, способствуя развитию онкологических заболеваний, например, лейкемии, рака пищевода или яичка. Останавливает рост раковых клеток предстательной железы в исследованиях *in vitro*.

Селен – снижает плотность кровеносных сосудов опухоли, препятствует распаду межклеточного вещества. В форме селенита также ослабляет прикрепление злокачественных клеток к компонентам межклеточного вещества. Препятствует возникновению скоплений тромбоцитов, снижая возникновение рака. Укрепляет иммунную систему.

При приеме биологически активных добавок важно получение селена из естественных источников, поскольку его неорганические формы (селенит и селенат) в превышенных дозах могут быть токсичными. Лучшими

источниками этого минерала являются пивные дрожжи, цельное зерно, устрицы, тунец и сливочное масло [1,5].

Глютатион (GSH)представляет собой трипептид, сформированный из аминокислот, цистеина, глицина и глутаминовой кислоты. У раковых пациентов, так же, как и в пациентов страдающих другими болезнями, вызванными окислительным стрессом (например, СПИД), всегда обнаруживается низкий уровень глютатиона. Чем ниже падает уровень глютатиона, тем более серьезно заболевает человек. Это происходит потому, что глютатион нужен белым кровяным тельцам (лейкоцитам) и печени для обезвреживания ядовитых веществ, попадающих в организм [3].

Когда уровень глютатиона снижается, выводится меньше токсинов, они накапливаются в организме, что ведет к увеличению числа умирающих лейкоцитов (поскольку клетки сами себя отравляют) и печеночной недостаточности.

Поэтому глютатион играет важную роль в профилактике и лечении рака. Лучший способ увеличить и поддерживать уровень глютатиона — включение в рацион питания животной пищи, поскольку в ней содержатся аминокислоты, необходимые организму для синтеза глютатиона.

БАД для профилактики онкологии очень перспективны. Они должны применяться как дополнение к официальному лечению, но не как его замена. Нужно вести здоровый образ жизни и придерживаться здорового питания, богатого витаминами и минеральными веществами, необходимыми для нормальной жизнедеятельности организма, и для того, чтобы уничтожать все возникающие в процессе вредные свободные радикалы, в том числе и для профилактики рака.

Список использованных источников

1. Беспалов В.В. «Индивидуальная профилактика рака» СПб: Питер, 2001, 192 с.
2. Панина А.А., Сычева Л.А., Ермолаева Е.В. Инновационные разработки в медицине // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 1. С. 62.
3. Саруев Э.Ш., Кадиева Р.М., Ермолаева Е.В. Достижения медицины XX века // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 1. С. 53.

4. Лепешкина И.И. Регистрация БАДов. БАДы в России и на фармацевтическом рынке. Проблема фальсификации БАДов // Научный альманах. 2016. № 2-3 (16). С. 106-109.

Бесбаш Нади Биологически активные добавки: мифы и реальность. - Ростов-на-Дону, Феникс, 2007. – 576с.

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Янгурчина А.Г., Янгурчина Ю.Г., 3 курс

Научный руководитель – ассистент Л.Х. Кудусова

Кафедра общей и коммунальной гигиены

Оренбургский государственный медицинский университет

Гипомагниемия встречается в клинической практике довольно часто – примерно у 12% пациентов, обращающихся к врачам. Частота встречаемости возрастает до 60-65% среди пациентов интенсивной терапии, кардиологического профиля, больных с гипоальбуминемией, а также получающих терапию диуретиками, аминогликозидами.

Магний – один из важнейших микроэлементов. Наряду с кальцием, натрием, и калием относится к эссенциальным микроэлементам, определяющих жизнедеятельность организма. Магний играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул [3]. В современных условиях преимущественно гипомагниемия питания и хронического стресса нельзя недооценивать важность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (E61.2) [2]. Основные причины формирования дефицита магния: желудочно-кишечные и почечные потери, лекарственное воздействие, злоупотребление алкоголем, неконтролируемый сахарный диабет, гиперкальциемия [1]. В настоящее время в связи с отсутствием полноценного питания 16–43% жителей России требуется коррекция магния. Это связано с современными технологиями обработки пищевых продуктов и применением минеральных удобрений при выращивании овощей, приводящих к дефициту магния в почве и соответственно в растительных продуктах. На усиливающийся «магнийдефицитный тренд» в современном питании детей указывает серия

крупномасштабных исследований в США NHANES[4]. Фактор питания среди причин онкологических заболеваний составляет 37%, в т. ч. дефицит важных макро и микронутриентов. В разных странах были проведены эпидемиологические и клинические исследования, показавшие роль дефицита магния как фактора риска онкологических заболеваний. Ряд исследований рассматривают роль недостатка магния в процессе канцерогенеза через различные механизмы, представленные на рисунке 1 [5].



Рисунок 1 – Возможные механизмы онкогенеза при дефиците магния

В результате проведенных исследований было продемонстрировано влияние дефицита магния на развитие онкологических заболеваний (таблица 1).

Таблица 1 – Исследования, показывающие влияние дефицита магния на развития онкологических заболеваний.

Автор исследования	Суть исследования
Colottaetal., 2009	Связь между воспалением и раком является общепризнанной парадигмой, а низкий статус Mg явно связан с повышенным воспалительным стрессом у людей.
TukiendorfandRybak (2004) и Yang (2002)	Данные ученые наблюдали защитное действие высокого содержания Mg от рака печени и пищевода.
SahmounandSingh, 2010	Содержание Mg в питьевой воде обратно пропорционально коррелировало со смертью от рака молочной железы, предстательной железы и яичников. Высокое соотношение кальция и магния в сыворотке крови было предложено в качестве нового фактора риска, увеличивающего развитие рака молочной железы в постменопаузе.

<p>Larssonetal., 2005; Folsometal., 2006; vandenBrandtetal., 2007; Chiuetal., 2010; Dai <i>et al.</i>, 2007; Chiuetal., 2010.</p>	<p>Связь между низким потреблением Mg и риском развития рака толстой кишки. То, что Mg играет роль в неоплазии толстой кишки, подтверждается ассоциацией аденоматозных и гиперпластических полипов с генетическим полиморфизмом транзистного рецепторного потенциала меластатина (TRPM) - 7. Связь между низким потреблением Mg и раком толстой кишки, по-видимому, обусловлена, по крайней мере частично, повышенным образованием N-нитрозосоединений. [6]</p>
<p>Poirieretal., 1984; Kasprzaketal., 1994</p>	<p>Mg оказывает защитное действие на ранних стадиях химического канцерогенеза. Магний предотвращает индуцированные свинцом и никелем опухоли легких у мышей, ингибирует никель-индуцированный канцерогенез в почках крыс.</p>
<p>Mazuretal., 2007; Colottaetal., 2009</p>	<p>Воспаление, которое очень интенсивно у мышей с дефицитом Mg, может влиять как на рост первичных опухолей, так и на метастазы. В то время как в некоторых контекстах, таких как лимфомы, воспаление играет противоопухолевую роль, связанное с раком воспаление вовлекается на ранних и поздних стадиях наиболее распространенных солидных опухолей. Медиаторы воспаления индуцируют генетическую нестабильность и могут взаимодействовать с низким содержанием Mg, вызывая мутации, что позволяет генерировать «высокоагрессивные» клетки.</p>

Вывод. Дефицит магния оказывает негативное влияние на состояние здоровья человека. Анализ опубликованных данных показал, что существуют множество потенциальных механизмов канцерогенеза при недостатке магния в организме. Отсутствие единого мнения по данной проблеме обосновывает необходимость дальнейших исследований, в том числе нутригеномики.

Список использованных источников

1. Вялов С.С. Гипомагниемия и нарушения обмена магния: клиника, диагностика и лечение / Вялов С.С. // Доктор.Ру. – 2014. – № 4 (92). – С. 42-46.
2. Громова О.А. О дефицита магния. Часть 2. / Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 3 (17). – С. 6-11.

3. Серов В.Н. Лечение и профилактика дефицита магния у беременных / Серов В.Н., Михайлова О.И., Вересова А.А. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 61-66.
4. Fulgoni V. L., Quann E. E. National trends in beverage consumption in children from birth to 5 years: analysis of NHANES across three decades. *Nutr J.* 2012 Oct 31; 11: 92.
5. Tam M., Gomez S., Gonzalez-Gross M., Marcos A. // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2003. – Vol. 57. – P. 1193–1197.
6. Vanaelst B., Huybrechts I., Michels N., Florez M. R., Aramendia M., Balcaen L., Resano M., Vanhaecke F., Bammann K. Hair minerals and metabolic health in Belgian elementary school girls. *Biol Trace Elem Res.* 2013 Mar; 151 (3): 335–43.

СОДЕРЖАНИЕ

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК.....	3
<i>Аникин М.М., Булатов Р.Р., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент И.Л. Карпенко</i>	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКА.....	5
<i>Атамуратов С.С., Акиев А.Б., Джумаева А.Ч., 5 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Х.Н. Абдуллаев</i>	
ВЛИЯНИЕ ГМО НА ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ.....	6
<i>Ахметзянова В.М., Кравченко В.А., Туксарина А.А., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н. Л.В. Зеленина</i>	
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	9
<i>Байбулатова Л.Р., Бакиева Э.А., Жариков К.М., 4 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Б.Т. Турмухамбетова</i>	
ИНТЕРФЕРОНОВАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЙ.....	11
<i>Байкосова Г.К., Никогосян А.Р., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – доцент, к.м.н., Л.Н. Ландарь</i>	
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ.....	14
<i>Беляева А.И., 4 курс</i>	
<i>Научные руководители – к.м.н., ассистент Ю.А. Соболев, к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь</i>	
ТАКСАНЫ – ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.....	18
<i>Беляева А.И., 4 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь</i>	

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСРЕДСТВОМ ИНГИБИРОВАНИЯ СИГНАЛИНГА FGFR3	21
---	----

Беридзе Р.М., 4 курс

*Научные руководители – д.м.н., профессор А.И. Грицук,
к.б.н., доцент А.Н. Коваль*

ИММУННЫЕ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	24
---	----

Биккужин А.Р., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л. Н. Ландарь

ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭНДОМЕТРИЯ ПРЕПАРАТАМИ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ	27
---	----

Бондаренко А.И., 4 курс

*Научные руководители: к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь,
д.м.н., профессор О.Б. Кузьмин*

ОНКОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	30
---	----

А.И. Бондаренко, 4 курс

*Научные руководители: к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь,
д.м.н., профессор О.Б. Кузьмин*

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ	33
---	----

Будаева А.В., 4 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.М. Демина

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ	36
--	----

Булатов Р.Р., Штудент Е.Ф., 3 курс

Научный руководитель – к.м.н., доцент С.В. Сердюк

ИНГИБИТОРЫ БЛОКАТОРОВ ТОЧЕК ИММУНОГО КОНТРОЛЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО	38
<i>Видревич С.Э., Добрынин А.С., Шахов К.В., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н. С.В. Сердюк</i>	
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	40
<i>Волкова В.И., Токарева Д.В., Хань А.В., 5 курс</i>	
<i>Научные руководители – к.м.н., доцент Сердюк С.В., врач-онколог отделения химиотерапии ГАУЗ «Оренбургская РБ» А.В. Кудрявцева</i>	
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГОРМОНОТЕРАПИИ КАК ПРОБЛЕМА ОНКОЛОГИИ: МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ	44
<i>Жумабаева Д.Е., Бузаева Е.А., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент С.В. Сердюк</i>	
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАНЦЕРОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ	47
<i>Ишбулатова Л.Р., Шайхутдинова Д.Р., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.В. Зеленина</i>	
МЕТОД ДНК-КОМЕТ, КАК БУДУЩАЯ ПЕРСПЕКТИВА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА	50
<i>Мелентьев Я.И., 3 курс, Митрофанова Е.В., 2 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.б.н., доцент Л.В. Гирина</i>	
НЕРИБОСОМАЛЬНЫЕ ПЕПТИДЫ ЦИАНОБАКТЕРИЙ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ	57
<i>Митюшникова Е.Б., 1 курс, Немцева Е.К., Мамедова Э.И., 5 курс</i>	
<i>Научный руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Немцева</i>	

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОВОДОРОСЛЕЙ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА.....	58
<i>Немцева Е.К., Мамедова Э.И., 5 курс</i> <i>Научный руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Немцева</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕЛЛБИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖИНСКИХ ЛИМФОМ.....	61
<i>Нечеухина К.А., Ульянова В.А., 3 курс</i> <i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь</i>	
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ФЕНАНТРИПЛАТИН..	65
<i>Никитин З.О., 3 курс</i> <i>Научный руководитель – к.м.н. доцент Л.Н. Ландарь</i>	
К ВОПРОСУ О ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	69
<i>Резбаева Д.А., 2 курс, Жданов Р.Р., 4 курс</i> <i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь</i>	
ЛАКТАПТИН – БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ ПЕПТИД ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ.....	71
<i>Сайденова А.А, Сырых А.А, 2 курс</i> <i>Научный руководитель – к.б.н., доцент И.В Карнаухова</i>	
ГЕРЦЕПТИН В ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	72
<i>Семенова К.А., 4 курс</i> <i>Научные руководители – к.м.н., доцент Л.Н. Ландарь,</i> <i>к.м.н., доцент Н.В. Бучнева</i>	
ХИМИОТЕРАПИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ.....	75
<i>Столяр И.А., Сайфутдинов Ф.Р., Терехов Н.В., 4 курс</i> <i>Научный руководитель – ассистент Е.А. Логинова</i>	

АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЛИ ЭФФЕКТ ПЛАЦЕБО?.....	77
<i>Столяр И.А., 4 курс, Никогосян А.Р., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент С.В. Сердюк</i>	
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ.....	80
<i>Тулинцев В.А., Колесникова Е.А, Крапивина А.И., 5 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Е.А. Лопина</i>	
АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	83
<i>Умбитбаева С.А., Муханов Ж.Ж., Абузяров А.Ю., 3 курс</i>	
<i>Научные руководители – д.м.н., профессор Д.Ю. Коновалов, к.м.н., доцент С.В. Сердюк</i>	
БАД ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	84
<i>Шукумова Ж.Б., Галимова Л.Н., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – к.м.н., доцент Л.А. Бархатова</i>	
РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	88
<i>Янгурчина А.Г., Янгурчина Ю.Г., 3 курс</i>	
<i>Научный руководитель – ассистент Л.Х. Кудусова</i>	