

**Секция «Актуальные вопросы фармацевтических исследований»,
научный руководитель – Кусова Р.Д., канд. фарм. наук, доцент**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ
ТЕСТ *IN VIVO* НА ВЫЯВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ**

¹Аронов Д.А., ¹Миронов А.В., ¹Ахвледиани С.Д.,

²Свиричевская Е.В., ²Моисеева Е.В.

¹Российский университет дружбы народов, Москва,
e-mail: aronov.mml@gmail.com;

²Институт биоорганической химии
им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва

Исследование рака молочной железы (РМЖ) является актуальным, так как, несмотря на многие годы исследований и врачебной практики, до сих пор трудно подобрать оптимальный метод лечения [1]. Тогда как иммунотерапия интерлейкином-2 (ИЛ-2) меланомы и рака почки достаточно широко применяется в клинической практике, этот вид иммунотерапии как метод лечения РМЖ изучен недостаточно. Ранее мы показали, что эффект терапии ИЛ-2 в летальной клинической модели перевитого РМЖ мыши *in vivo* может как угнетать, так и стимулировать рост опухоли [1, 2]. Целью настоящего исследования было сравнить эффекты однократной инъекции иммуностимуляторов ИЛ-2 и Имунофана (ИМФ) в предстартовой

модели (до перевивки опухолевых клеток РМЖ) на последующее проявление и рост опухоли.

Материалы и методы. Опухолевые клетки (ОК) были получены от самки линии A/WhySnJCitMoise (далее, A/Sn) со спонтанным РМЖ и культивированы *in vitro* в среде RPMI-1640. На день 0 сингенные самцы A/Sn (n=33, возраст 20±1 недель, вес 30.0±0.5 г) с индивидуальными метками были однократно пролечены ИЛ-2 («Novartis», 10³МЕ/мышь, n=11), ИМФ (НПП «БИОНОКС», 0.2 мл 1% раствора/мышь, n=10). Контрольная группа получила инъекцию растворителя (0.2 мл 0.9% NaCl, n=12) аналогичным образом и в те же сроки. Через 3 дня мышам были подкожно инокулированы ОК (5х10⁵/мышь) под правую переднюю лапу, в район жировой подушечки. Ежедневно в течение 15 недель оценивали динамику проявления (путем пальпирования) и роста опухолей (измерение диаметра). Ежедневно следили за выживанием мышей. Сравнение результатов производилось с помощью непарного двухконцового t-критерия Стьюдента.

Результаты. Опухоли проявились раньше у мышей, пролеченных ИЛ-2 и ИМФ (у 73% и 70% мышей, соответственно, против 50% в контроле на 8 неделю, динамика представлена в табл. 1).

Таблица 1

Доля мышей с РМЖ по группам

Группы	Процент мышей с РМЖ по неделям										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15
Контроль, n=12	8	25	33	33	42	50	58	67	75	83	83
ИЛ-2, n=11	18	36	36	55	73	73	73	73	73	73	73
ИМФ, n=10	30	40	70	70	70	70	70	70	70	70	70

Была выявлена достоверная стимуляция опухолевого роста под действием иммуномодуляторов по

сравнению с контролем (динамика роста опухоли представлена в табл. 2).

Таблица 2

Динамика роста РМЖ

Опухоленосители	Динамика роста опухолей по неделям, мм										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15
Контроль, n=10/12	0.2	0.6	1.1	2.5	4.9	4.5	6.9	8.4	10.3	11.0	15.4
ИЛ-2, n=8/11	1.1	2.0	2.8	4.6	8.8	10.9	13.9	13.9	17.1	16.9	*
ИМФ, n=7/10	0.5	1.1	2.3	3.4	6.7	8.9	14.1	14.7	15.4	15.8	*
t-критерий: контроль – ИЛ-2	0.351	0.326	0.283	0.438	0.271	0.096	0.092	0.190	0.132	0.118	
t-критерий: контроль – ИМФ	0.383	0.414	0.070	0.568	0.474	0.092	0.029	0.056	0.077	0.064	

* – в группе осталось менее трех мышей.

Пролеченные ИЛ-2 и ИМФ опухоленосители погибли раньше (75% и 100% мышей, соответственно, против 40% в контроле, на 15 неделю). Однако на конец эксперимента среди пролеченных ИЛ-2 и ИМФ осталось 27% и 30% мышей, соответственно, без пальпируемых опухолей, тогда как в контроле – только 17%. Полученные результаты показали, что как ИЛ-2, так и ИМФ в одинаковой мере ускорили проявление и рост перевитого РМЖ. Таким образом, иммуномодулирующая активность ИМФ в используемой дозе в данной модели соответствовала активности известного иммуномодулятора ИЛ-2 в дозе 10³/мышь.

Выводы. Однократное применение ИЛ-2 и ИМФ до перевивки РМЖ ускорило проявление и рост перевитой опухоли у большинства реципиентов и ухуд-

шило картину выживания мышей-опухоленосителей. Но в пролеченных группах доля мышей, у которых рак не проявился, была выше.

Заключение. Используемую предстартовую модель РМЖ можно использовать в качестве сравнительного функционального теста для выявления иммуностимулирующих свойств лекарственных препаратов с предполагаемой иммуномодулирующей активностью.

Список литературы

- Moiseeva E. Anti-breast cancer drug testing. Original Approaches. Novel Set of Mouse Models – Lambert Ac. Publ. 2009. – p.p. 220
- Моисеева Е.В., Семушина С.Г., Аронов Д.А., Мурашев А.Н., Шишкин А.М., Боженко В.К. Иммунотерапия перевиваемого рака молочных желез интерлейкином-2: зависимость продолжительности жизни от изначального гематологического статуса. – Москва. – Вестник РНЦПР. – №12. – 2012. Доступно по URL: http://vestnik.mrcr.ru/vestnik/v12/papers/mois_v12.htm.