

ствии индуктора апоптоза и без него. Оценку реализации апоптоза проводили методом флуоресцентной микроскопии на микроскопе Axio-star plus («Carl Zeiss», Германия) с использованием FITC-меченого аннексина V и пропидий иодида («Catlag», США) согласно инструкции фирмы-производителя. Изменения трансмембранного потенциала митохондрий определяли методом проточной цитофлуориметрии с помощью набора «MitoScreen» («BD Pharmigen», США). Активность каспазы-8 и -3 определяли с помощью спектрофотометрического метода согласно инструкции фирмы-производителя («Abcam», Великобритания).

Результаты. Добавление в культуральную среду ингибитора 17-AAG приводит к увеличению числа апоптотически измененных опухолевых клеток относительно их в интактной культуре. Количество аннексин-положительных клеток в культуре при действии γ -TNF α и 17-AAG было в 9 раз выше ($p=0,02$) аналогичного показателя, полученного при исследовании интактных клеток, и в 2 раза выше, чем при действии γ -TNF α ($p=0,03$) или 17-AAG ($p=0,03$). Было установлено, что ингибитор Hsp90 повышает активность каспазы-8 и -3 в опухолевых клетках линии

Jurkat относительно аналогичного показателя в интактной культуре. Оценка содержания клеток с деполяризованной мембраной митохондрий в культурах опухолевых клеток при добавлении ингибитора 17-AAG и совместного его действия с γ -TNF α показала увеличение данного параметра в 1,7 раза относительно контроля.

Выводы. Белок теплового шока 90 играет антиапоптотическую роль в клетках линии Jurkat и THP-1. Угнетение активности данного белка приводит к активации каспазы-8 и -3, снижению трансмембранного потенциала митохондрий и, как следствие, запуску апоптотической программы опухолевых клеток. 17-AAG потенцирует этопозид- и γ -TNF α -индуцированный апоптоз. Применение селективного ингибитора 17-AAG в качестве индуктора апоптоза опухолевых клеток открывает новые возможности в существующих подходах к лекарственному лечению злокачественных новообразований.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (ГК № П1203; ГК 02.740.11.0311), поддержана грантами Carl Zeiss и Совета по грантам при Президенте РФ (МК-480.2011.7).

СОДЕРЖАНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА И ПРОЛАКТИНА В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.М. КЕЧЕДЖИЕВА, А.Э. ЛИСУТИН, М.И. ВЕРЕСКУНОВА

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону*

Актуальность. К настоящему моменту в отечественной и зарубежной литературе опубликовано немного исследований, посвященных изучению влияния прогестерона на развитие злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин в постменопаузе. Считается, что прогестерон снижает митогенный эффект эстрогенов путем воздействия на уровень рецепторов эстрадиола в тканях-мишенях (молочная железа и эндометрий), а также митогенную активность факторов роста: IGF, TGF. Гормон гипофиза пролактин в норме необходим для нормального развития и функ-

ционирования молочной железы, регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток в период беременности и лактации. Однако ряд исследований подтверждает, что как нормальная, так и опухолевая ткань молочной железы является источником пролактина, который выступает в качестве ауто/паракринного стимулятора пролиферации. Рецепторы к пролактину и сам гормон были обнаружены примерно в 70 % биопсийных образцов ткани от больных раком молочной железы (РМЖ).

Целью исследования явилось изучение уровня пролактина и прогестерона в ткани

злокачественной и доброкачественной опухоли при раке молочной железы в самостоятельном варианте и в сочетании с миомой матки.

Материал и методы. В 37 образцах ткани рака молочной железы при самостоятельном развитии процесса и 36 образцах ткани злокачественной и доброкачественной опухолей при сочетании рака молочной железы с миомой матки, а также 25 образцах ткани миомы матки, полученных при оперативном лечении больных, определяли уровень содержания пролактина и прогестерона методом ИФА. Все больные находились в перименопаузе, медиана возраста составляла $51,2 \pm 0,7$ года.

Результаты. Установлено, что в ткани злокачественной опухоли молочной железы при самостоятельном процессе уровень пролактина был повышен на 12,2 % относительно интактной ткани, тогда как в ткани злокачественной опухоли при сочетании рака молочной железы и миомы матки повышение составило 61 %. При этом в ткани миомы матки при самостоятельном процессе и при сочетании со злокачественной

опухолью молочной железы, повышение уровня гормона было в среднем на 29,2 % относительно ткани интактного миометрия. Показано, что при самостоятельном развитии опухолей в молочной железе в ткани злокачественной опухоли содержание прогестерона было снижено на 37,1 %. При сочетании рака молочной железы и миомы матки в обоих образцах тканей обнаружено снижение уровня гормона в 1,9 раза и 2,2 раза соответственно по сравнению с интактными тканями молочной железы и миометрия, тогда как в ткани миомы матки при самостоятельном варианте развития уровень его не отличался от нормативных показателей.

Выводы. Направленность изменения изученных гормонов в образцах опухолевой ткани при различных вариантах развития указывает на готовность доброкачественной опухоли миометрия – миомы матки к формированию патологической метаболической взаимосвязи со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов, сопровождающейся неконтролируемой пролиферацией.

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗЫ И ИХ ТКАНЕВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС У МЫШЕЙ

Я.А. КИСАРОВА, Т.А. КОРОЛЕНКО

НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск

Матриксные металлопротеазы (ММП), в том числе желатиназы А (ММП-2) и В (ММП-9), играют важную роль в инвазии и метастазировании опухолей, расщепляя коллагены I–IV типов, ламинин, фибронектин, эластин, протеогликаны базальных мембран, а также другие компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ). Значительный интерес представляют факторы, регулирующие активность ММП. Тканевые ингибиторы ММП – ТИМП-1, -2, -3, -4 и активация проформ ММП являются специфичными регуляторами активности ММП.

Цель исследования. Оценить уровень ТИМП-1, ТИМП-2 и сопоставить с изменениями активности ММП в динамике развития

и метастазирования аденокарциномы легких Льюис (АЛЛ) у мышей.

Материал и методы. Использовали перевиваемую опухоль мышей – аденокарциному легких Льюис. Забой животных осуществляли на 7-е (начало развития метастазов), 15-е (прогрессирование опухолевого процесса) и 20-е сут (максимальное развитие опухоли и метастазов). Активность ММП в гомогенатах опухоли, легких и в сыворотке крови определяли при pH 7,5, используя флуоресцентный субстрат MCA-Pro-Leu-Gly~Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (American Peptide Company, Inc, USA), расщепляющий связь Gly~Leu (Knight C.G. 1992). Флуоресценцию оценивали при длине волн возбуждения и эмис-