

Материалы Общероссийских заочных электронных научных конференций

Вопросы клинической и экспериментальной онкологии

**СНИЖЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И
ПОВЫШЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
АКТИВНОСТИ АДРЕСНЫХ ЛИПОСОМ С
ЛИПОФИЛЬНЫМ ПРОЛЕКАРСТВОМ
4-АРИЛКУМАРИНА В МОДЕЛИ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ WNT-1**

Е.В. Моисеева¹, Н.Р. Кузнецова¹,
Е.В. Свирщевская¹, Е.И. Скрабелинская¹,
Н.С. Ситников², А.С. Шавырин²,
А.Ю. Федоров², Н.В. Бовин¹, Е.Л. Водовозова¹

¹ИБХ РАН, Москва

²ННГУ, Нижний Новгород

Одним из последствий применения химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ), возможно, является повышенная частота диабета среди пациентов с РМЖ. Для снижения токсичности исследуемый синтетический цитостатик 4-(3'-гидрокси-4'-метоксифенил)кумарин

(АС, аналог известного природного цитостатика комбретастина А-4) был включен в липидный бислой липосом (Lp) в виде липофильного пролекарства – олеоильного производного (АС-Ole), полученного в соответствии со схемой 1.

С целью адресной доставки к опухоли липосомы оснащали тетрасахаридным лигандом селектинов, который встраивали в мембрану липосом (SiaLe^X-PEG-DG). Известно, что селектины избирательно экспрессируются в районе роста опухоли на эндотелии сосудов, прорастающих *de novo* в опухоль. Целью работы было сравнить противоопухолевые эффекты липосомальных форм АС-Ole и исходного АС, а также проверить, может ли помочь включение цитостатика в липосомы избежать диабетоподобных явлений у пролеченных мышей-опухоленосителей.

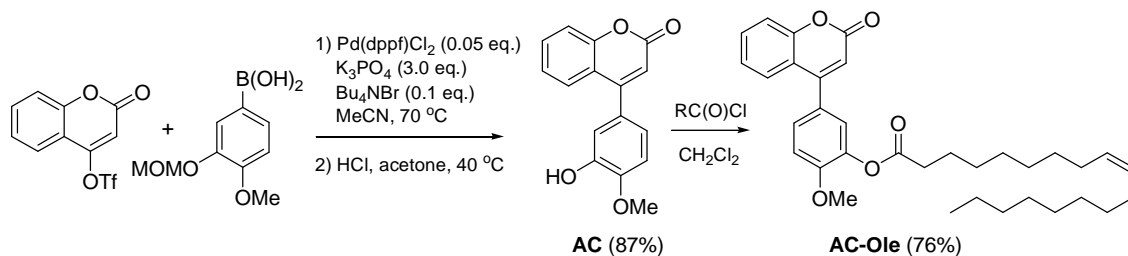


Схема 1

Липосомы на основе яичного фосфатидилхолина (PC) и фосфатидилинозита из *S. cerevisiae* (PI) в PBS получали методом последовательной экструзии через поликарбонатные фильтры с размерами пор 200 и 100 нм. Клетки культуры рака молочных желез Wnt-1 перевивали самкам линии C57BL/6 (10⁶/мышь) сингенно. После появления пальпируемых опухолей мышам вводили в.в. 4-кратно с интервалом в неделю по 0.2 мл 7 мМ раствора АС (37 мг/кг) в PBS-5% Tween 80 (n=5), или дисперсий липосом состава PC/PI/AC-Ole(+/- SiaLe^X-PEG-DG), 8:1:0.7:0.2 (мол.) в 1/3 экв. дозы по АС (n=6/7). Контрольная группа (n=5) получала одновременно в.в. по 0.2 мл буфера (PBS) на мыш. Противоопухолевый эффект оценивали по торможению роста опухолей и улучшению выживания опухоленосителей в течение трех месяцев после начала лечения. Уровень глюкозы в крови измеряли прибором Accu-Chek Active (Roche, Germany).

В выбранном режиме введения ни одна из форм препарата не привела к достоверному

улучшению рассматриваемых показателей по сравнению с контролем (табл. 1, 2). Однако, доля выживших мышей, пролеченных интактным препаратом, была несколько выше по сравнению с липосомальными формами АС-Ole. На момент начала лечения, у около половины животных опухоли были размером не более 1 мм (0.6±0.3 мм), они составляли подгруппу 1 в своей группе. Самки с опухолями более 1 мм (1.9±0.7 мм) составляли подгруппу 2 в своей группе. Мыши с наименьшим начальным размером опухоли (подгруппа 1), пролеченные адресными липосомами, продемонстрировали тенденцию к замедлению роста опухоли (табл. 1) и улучшению выживания (табл. 2) по сравнению с контролями.

Гипергликозурия наблюдалась у пролеченных АС мышей уже после первого введения препарата. Тогда как введение липосомальных форм АС не привело к повышению уровня глюкозы в крови подопытных животных ни в начальные, ни в конечные сроки наблюдения.

Таблица 1

	n	Группа/день*	0	6	8	15	20	27	34	44	54	64	74	82
В целом	5	PBS	1.2	3.2	3.2	5.8	7.6	9.6	11.6	14.3	16.5	17.9	20.5	23.2
	5	AC	1.1	3.6	3.7	6.9	7.3	9.8	12.4	14.1	15.6	17.3	18.8	20.4
	6	AC-Ole/Lp	1.3	3.5	3.7	7.5	8.3	10.3	12.2	13.9	15.5	16.8	18.5	20.2
	7	AC-Ole/Lp-SiaLe ^x	1.1	3.0	3.8	5.3	6.1	8.05	9.9	12.1	14.3	13.8	16.0	18.2
Подгруппа 1	3	PBS	0.5	1.5	1.7	3.6	5.3	9.7	12.7	14.2	17.4	20.5	23.7	23.2
	3	AC	0.5	1.3	1.3	4.8	4.9	9.3	10.3	12.5	14.8	17.0	19.3	20.4
	4	AC-Ole/Lp	0.9	2.1	2.2	7.1	7.8	12.0	13.9	15.8	17.4	19.4	21.4	20.2
	3	AC-Ole/Lp-SiaLe ^x	0.6	1.0	1.3	2.1	2.0	5.9	8.4	10.9	13.3	15.8	18.3	18.2

* - дни после начала лечения.

Таблица 2

	Группы	n	СПЖ, дни	Выживание, %
В целом по группам	PBS	5	78.8	60
	AC	5	86.5	83
	AC-Ole/Lp	6	79.5	67
	AC-Ole/Lp-SiaLe ^x	7	83.5	67
Подгруппа 1 (начальный диаметр <1 мм)	PBS	3	79.7	67
	AC	3	77.0	67
	AC-Ole/Lp	4	86.8	75
	AC-Ole/Lp-SiaLe ^x	3	96.0	100

В итоге, было показано, что в используемой модели адресные липосомы с олеоильным производным 4-(3'-гидрокси-4'-метоксифенил)кумарина оказали наиболее выраженный противоопухолевый эффект, особенно в подгруппе с наименьшим размером опухолевых узелков на момент начала лечения. Введение препарата в виде липофильного пролекарства в липосомальной форме действи-

тельно снизило токсическое действие и диабетоподобные явления у мышей-опухоленосителей. Однако для достижения существенного противоопухолевого эффекта, по-видимому, следовало увеличить дозу препаратов за счет увеличения кратности инъекций.

Работа выполнена при финансовой поддержке проектов РФФИ №09-03-00647-а и МД-5606.2010.3.

Инновационные направления в педагогическом образовании

ПРИРОДОСООБРАЗНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В НАЧАЛЬНЫХ КЛАССАХ СЕЛЬСКОЙ ШКОЛЫ (ИЗ ОПЫТА РАБОТЫ)

С.Н. Дмитриева, В.Т. Федорова

Якутский государственный университет

им. М.К. Аммосова

Якутск, Россия

Nida77@bk.ru

История развития школы и педагогики показывает, как под влиянием изменения требований жизни меняются принципы обучения и воспитания. Одни принципы исчезают, появляются новые. Это говорит о том, что наука наша должна чутко улавливать изменения требования общества к образованию и своевременно реагировать на них, т.е. строить такую систему принципов, которая верно указывала бы путь к достижению цели образования.

Идея о необходимости природосообразности воспитания зародилась в античности и дошла до нас в произведениях Демокрита, Платона, Аристотеля. Впервые принцип природосообразности воспитания сформировал в XVII веке великий чешский педагог Ян Амос Коменский. Этот принцип получил широкое признание в педагогике XVIII - XIX веков. Выдающийся немецкий педагог, демократ, сделавший дальнейший шаг в разработке теории развивающего обучения, Фридрих Вильгельм Адольф Дистерверг (1790-1866) полагал, что разумно организованное воспитание должно вестись с учётом трёх принципов: природосообразности, культуросообразности, самодетельности.

Современная трактовка принципа природосообразности воспитания предполагает, что оно должно основываться на научном понимании взаимосвязи естественных и социальных процессов, согласовываться с общими за-