

Рис. 1. Масса опухолевого узла в исследуемых группах.

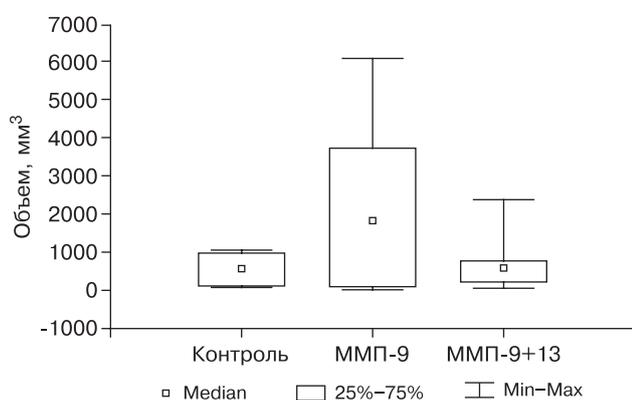


Рис. 2. Объем опухолевого узла в исследуемых группах.

ММП-9 и ММП-13 во 2-й опытной группе. Препарат вводился внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней. После 7-дневной терапии мыши из всех групп выводились из эксперимента путем эвтаназии. При вскрытии извлекался опухолевый узел, проводилось определение массы и объема узла. Объем узла вычислялся по формуле – длина (в мм) · ширину (в мм) · высоту, мм. При сравнении данных использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса для трех независимых групп. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При сравнении исследуемых групп по массе опухолевого узла, достоверных различий не выявлено ( $p = 0,45$ ), но обнаружена отчетливая тенденция к увеличению массы первичного опухолевого узла в группе мышей, получавших терапию ингибитором в дозе, селективно ингибирующей ММП-9 (рис. 1).

Аналогичные результаты получены при анализе объема опухолевых узлов – достоверных различий между группами не выявлено ( $p = 0,37$ ), но также определялась тенденция к увеличению объема первичного опухолевого узла в группе с ингибированной ММП-9 (рис. 2).

**Заключение.** Таким образом, ингибирование ММП—9 и ММП-13 не оказывает выраженного противоопухолевого эффекта, что может быть связано с активацией в данном случае других металлопротеиназ, компенсирующих недостаточность эффектов ингибированных ферментов.

*Н.В. Палкина, Т.Г. Рукша*

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИРОВАНИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ: ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ОБЪЕМОВ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ УЗЛОВ ПРИ СЕЛЕКТИВНОМ ИНГИБИРОВАНИИ ММП-9 И НЕСЕЛЕКТИВНОМ ИНГИБИРОВАНИИ ММП-9 И ММП-13 НА МОДЕЛИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ *IN VIVO*

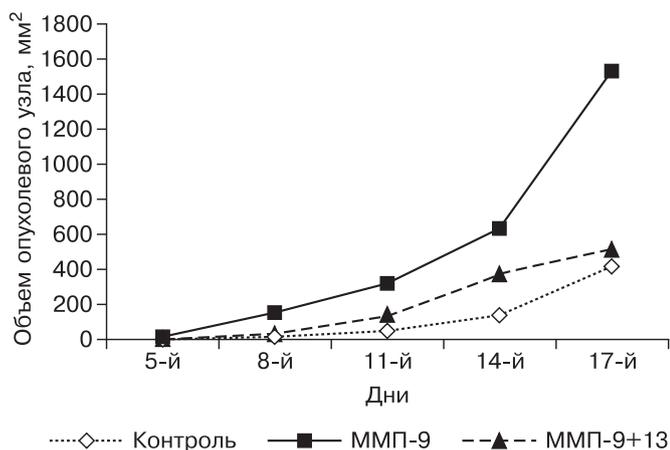
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова, г. Красноярск, Россия

Многие клинические работы подтверждают важную роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в развитии опухолей. ММП-9 (желатиназа В) обеспечивает ангиогенез в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту (Клишо Е.В. и соавт., 2003). Но большинство ММП выделяются не раковыми клетками непосредственно, а клетками стромы вокруг опухоли. Поскольку в формировании опухоли важную роль играет стромальная окружающая среда, то ММП, изменяя ее, могут вносить вклад в развитие рака на начальных стадиях (Sternlicht M. и соавт., 2000). Например, ММП-13, также известная как коллагеназа-3, обладает широкой субстратной специфичностью и играет важную роль в инвазии и метастазировании опухолей. ММП-13 впервые была обнаружена в строме опухолей молочной железы и не определялась в эпителии как нормальной, так и опухолевой ткани (Blasi F., Stoppelli M., 1998). Возможно, что опухолевые клетки, секретируя различные полипептиды, способны стимулировать продукцию ММП-13 фибробластами – клетками стромы. Опухолевая индукция секреции этой металлопротеиназы фибробластами представляет еще один пример комплексных взаимодействий, встречающихся между стромальными и раковыми клетками при прогрессии опухоли.

Цель исследования — оценить изменения объемов первичных опухолевых узлов в эксперименте в условиях селективного ингибирования ММП-9 и неселективного ингибирования ММП-9 и ММП-13 на модели меланомы *in vivo*.

**Материал и методы.** Мыши линии C57Bl6, половозрелые самки в возрасте 8—10 нед, массой от 19 до 26 г с перевитой меланомой B16; 3 группы — контрольная и 2 опытных по 7 в каждой группе. На 14-й день после трансплантации опухолевых клеток, живым в опытных группах начата терапия ингибитором ММП-9 (MMP-9 Inhibitor I, производитель — "Calbiochem", США) в различных дозировках – для селективного ингибирования ММП-9 в 1-й опытной группе и неселективного ингибирования ММП-9 и ММП-13 во 2-й опытной группе. Препарат вводился внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней.

Оценка объема опухолевого узла проводилась 1 раз в 3 суток с 5-го дня трансплантации меланомы и вплоть до окончания терапии ингибитором путем измерения длины и ширины узла. Приблизительный объем опухоли рассчитывался по формуле: (длина, мм · ширину, мм)<sup>2</sup>/2.



Сравнение динамики объема опухолевого узла в каждой группе по дням проводилось с использованием дисперсионного анализа Фрийдмана, при получении  $p < 0,05$  – переходили к парным сравнениям для зависимых групп, используя критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Межгрупповые сравнения по каждому дню наблюдения проводили с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела—Уоллиса, при получении  $p < 0,05$ , переходили к парным сравнениям для зависимых групп, используя критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждения.** Результаты измерений объемов опухолей представлены в виде графика (см. рисунок).

Получены достоверные различия в изменении объема опухоли по каждому дню наблюдения в каждой группе ( $p < 0,05$ ). Однако достоверных различий в объеме опухоли на каждый день наблюдения при межгрупповых сравнениях не получено, даже после начала терапии ингибитором ММП-9.

Однако, как видно из рисунка, имеется отчетливая тенденция увеличения объема опухоли в группе животных, получавших терапию ингибитором в дозе, селективно ингибирующей ММП-9.

Предполагалось, что в группах, получавших терапию ингибитором, опухолевый рост будет либо заторможен, либо иметь слабopоложительную динамику в отличие от животных, не получавших терапию. Однако получены данные совершенно противоположны планируемым.

**Заключение.** Требуется дальнейшее разъяснение механизмов действия металлопротеиназы при меланоме кожи для оценки возможности использования их в качестве молекулярных терапевтических мишеней.

Динамика изменения среднего объема опухоли в исследуемых группах при селективном ингибировании ММП-9 и неселективном ингибировании ММП-9 и ММП-13.

*О.В. Парамонова, В.Д. Петрова, А.Ф. Лазарев*

## КОМОРБИДНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ КОРРЕКЦИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия

Психоонкология – новое научное направление, сформированное на стыке онкологии и психиатрии, так как за последние 20 лет во всем мире наблюдается всплеск интереса к различной психической патологии у больных со злокачественными новообразованиями (ЗН).

Патогенез психических нарушений у онкологических больных сложен, поскольку определяется сочетанным воздействием на нервно-психическую сферу пациентов мощных соматогенно-астенизирующих, эндогенно-органических факторов и психотравмирующих влияний. Если рассматривать позиции психоонкологии в контексте классической психиатрии, то наибольший интерес вызывают аспекты профилактики психиатрической заболеваемости, лечения коморбидных онкологическим заболеваниям психических расстройств и формирование эффективной адаптации у данного контингента больных. Все больше специалистов соглашаются с тем, что психотерапевтическая помощь должна быть интегрирована в рутинное лечение онкологических больных.

Задачами нашей работы явилось изучение коморбидных онкологическим заболеваниям психических расстройств и разработка комплексных лечебно-реабилитационных программ на амбулаторном этапе.

**Материал и методы.** В течение 2012 г. в поликлинике «Надежда» КГБУЗ АКОД прошли комплексное лечение у психотерапевта 10 групп пациентов (каждая группа включала от 8 до 10 человек). Формирование групп происходило произвольно. Все пациенты страдали ЗН и находились на различных этапах специального лечения, посещали психотерапевта в течение 4 нед. Для всех групп был разработан психотерапевтический комплекс, включающий в себя медикаментозную коррекцию нервно-психических расстройств, мобилизацию резервных возможностей психических функций пациентов и активное формирование установки «на жизнь».

Для медикаментозной коррекции нервно-психических расстройств были использованы препараты с анксиолитическим и антидепрессивным действиями, метаболические и сосудистые препараты. Для мобилизации резервных возможностей и формирования установки «на жизнь» применялись групповые психотерапевтические методики: серия сеансов психоэмоциональной саморегуляции (релаксация, визуализация и позитивные мысли-формулы) (Саймонтон К., Саймонтон С., 2001), аутотренинг, дыхательные упражнения, элементы арт-терапии (рисование). Индивидуально каждый пациент получил когнитивно-бихевиоральную психотерапию – для формирования позитивного восприятия, в том числе и в духовной сфере, повышения уровня независимости и коррекции интраперсональных отношений.

Оценка эффективности психотерапевтического комплекса проводилась по субъективным и объективным параметрам: жалобы до и после лечения, оценка пациентами своего самочувствия, оценка психотерапевтом шкалы тревоги и депрессии HADS, динамики психического статуса.

**Результаты и обсуждение.** В результате клинического обследования и тестирования была определена структура нервно-психических расстройств в обследуемых группах. Классификация психиатрического диагноза проводилась по МКБ-10. Были выявлены: смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F41.2) – у 46 (57,5%) человек, смешанная тревожная и депрессивная реакция (F43.22) – у 15 (18,7%) человек, тревожно-фобическое расстройство (F40.8) – у 8 (10%), острая реакция на стресс (F 43.20) – у 7 (8,7%) и про-